

Ipercalciuria e nefrolitiasi: miti e realtà

M. Cirillo, D. Stellato, N.G. De Santo

1ª Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli, Napoli



Per la nefrolitiasi da tempo si attribuisce un ruolo eziopatogenetico di primo piano alla calciuria, cioè alla quantità di calcio escreto con le urine (1-4). Varie considerazioni supportano l'idea di un nesso tra calciuria e nefrolitiasi: 1) la maggior parte dei calcoli contengono calcio; 2) il contenuto di calcio influenza formazione, cristallizzazione e precipitazione di sali di calcio nelle urine; 3) i pazienti con nefrolitiasi hanno calciurie in media più elevate dei controlli sani; 4) farmaci capaci di ridurre le recidive di nefrolitiasi sono in grado anche di ridurre la calciuria. La mancanza di dati prospettici sull'argomento non consentiva di escludere la possibilità che, almeno in alcuni casi, l'aumento della calciuria tipico dei pazienti con calcoli fosse un evento secondario. Infatti, sulla base delle recenti acquisizioni relative all'omeostasi dell'acqua e agli effetti dell'ormone antidiuretico (ADH), è ipotizzabile che l'elevato introito idrico frequente nel pa-

ziente con nefrolitiasi determini per sé un incremento della calciuria attraverso una riduzione della secrezione di ADH e, quindi, della quota ADH-dipendente del riassorbimento tubulare di calcio a livello renale (5). Pur mancando dati prospettici, nella pratica clinica, si è venuto consolidando il concetto di "ipercalciuria", cioè di un'escrezione urinaria patologica di calcio, di per sé rischiosa per la formazione di calcoli urinari. Per la definizione di ipercalciuria sono comunemente accettati valori di 300 mg/24 ore negli uomini, di 250 mg/24 ore nelle donne, o di 4 mg/kg di peso corporeo/24 ore, soglia questa che può essere usata sia negli adulti che nei bambini indipendentemente dal sesso ed età. La frequenza di ipercalciuria così definita è stimata intorno al 5% della popolazione sulla base di dati non italiani raccolti oltre 30 anni or sono (2). In modo parallelo si è venuta anche consolidando una classificazione patogenetica delle ipercalciurie generalmente distinte in tre forme: assorbitiva (da aumento dell'assorbimento intestinale di calcio), renale (da riduzione del riassorbimento tu-

bulare di calcio a livello renale), e da iper-riassorbimento osseo (tipica di alcune disendocrinopatie, dell'immobilizzazione a letto, dell'assenza di gravità ecc.) (6). In breve si può dire che la distinzione tra le varie forme si basa principalmente sull'analisi dei valori di calciuria e calcemia a digiuno. Nella forma intestinale, l'iper-calciuria scompare o si riduce dopo digiuno. In quelle renale ed ossea l'iper-calciuria non è modificata dal digiuno ma la calcemia tende verso il basso nella forma renale, verso l'alto nella forma ossea. È interessante sottolineare come – a questa articolata classificazione di definizioni, forme patogenetiche e meccanismi – non corrispondessero evidenze cliniche comprovanti un legame certo tra presenza di ipercalciuria e successivo sviluppo di nefrolitiasi o altri disordini clinicamente significativi. In altre parole, mancavano dati prospettici che dimostrassero un'associazione indipendente tra il fattore di rischio candidato (iper-calciuria) e la malattia (nefrolitiasi). La prima evidenza di questo tipo è venuta da uno studio epidemiologico italiano (Studio di



Gubbio) in corso dagli anni ottanta nella città umbra (7). Dei circa 5000 partecipanti allo studio, furono selezionati per la ricerca specifica sulla nefrolitiasi quelli che all'esame del 1989-92 avevano un'età compresa tra 25 e 74 anni. In quell'occasione (visita basale) si ottennero dai partecipanti dati sulla storia familiare e personale di nefrolitiasi, campioni di sangue, e raccolte urinarie temporizzate della notte (overnight) per misura di calciuria ed altre variabili. Era stato in precedenza dimostrato che era possibile stimare con sufficiente precisione la calciuria delle 24 ore sulla base della calciuria overnight con un ridotto rischio di misclassificazione delle persone ad alto e basso calcio urinario (8). Tre erano i principali risultati dei dati raccolti alla visita basale: 1) circa il 6% del campione riferiva almeno un episodio di nefrolitiasi precedente; 2) gli individui con nefrolitiasi avevano una calciuria del 15% circa più elevata rispetto agli individui senza nefrolitiasi; 3) esisteva una relazione sostanzialmente lineare tra calciuria e frequenza di nefrolitiasi senza evidenze di valori-soglia simili a quelli dell'ipercaLCiuria classicamente definita. La parte caratterizzante lo studio era la sua fase longitudinale. Nel 1997-98 le stesse persone venivano re-intervistate e rispondevano allo stesso questionario per valutare gli eventuali episodi di nefrolitiasi occorsi nei circa 8 anni successivi alla visita basale (follow-up). Dalle analisi statistiche di questa parte dello studio, venivano necessariamente esclusi quattro gruppi di partecipanti: quelli che già avevano nefrolitiasi al basale; quelli che al basale erano in trattamento con diuretici (per i possibili effetti confondenti di farmaci come i tiazidici); quelli che erano risultati non contattabili nel 1997-98; e quelli deceduti dopo la visita basale. I principali risultati dei dati raccolti al follow-up erano i seguenti: 1) si registravano 121 nuovi casi di nefrolitiasi corrispondenti ad una incidenza di circa 5 casi/1000 persone all'anno; 2) la calciuria al basale era più alta del 15% circa nei soggetti che avevano formato calcoli rispetto a quelli che non ne

avevano formati; 3) si confermava una relazione lineare tra calciuria e frequenza di calcolosi identica a quella trovata al basale. A partire da questa relazione si poteva calcolare che il rischio di nefrolitiasi aumentava linearmente del 20% circa per ogni incremento nell'escrezione urinaria di calcio di 100 mg/24 ore, senza valori soglia. Lo studio dimostrava anche che, ai fini della valutazione del rischio di nefrolitiasi, la semplice misura della concentrazione urinaria di calcio dava informazioni utili quasi quanto quelle dell'escrezione urinaria. Questo studio ha per primo dimostrato che nella popolazione esiste una relazione graduale e continua tra escrezione (o concentrazione) urinaria di calcio e nefrolitiasi. Va precisato che questi risultati non si possono estrapolare ai pazienti con nefrolitiasi recidivante, esclusi dallo studio, che rappresentano la maggior parte dei pazienti seguiti nei Centri specializzati per nefrolitiasi e, al contrario, solo una piccola minoranza dei casi di nefrolitiasi nella popolazione.

I dati dello studio suggeriscono la necessità di rivalutare l'utilità di una soglia specifica per la definizione di ipercaLCiuria. Infatti, l'uso di una tale definizione porta al concetto errato che gli individui al di sotto della soglia patologica non siano a rischio di nefrolitiasi. Nemmeno appare motivato proporre soglie più basse, in quanto la forma della relazione calciuria/litiasi era quasi perfettamente lineare, quindi ben sintetizzata dalla frase: più bassa la calciuria, più basso il rischio. Questi dati epidemiologici suggeriscono una rivalutazione anche del significato predittivo della misura della semplice concentrazione urinaria di calcio. Teoricamente sarebbe forse più giusto ragionare in termini di concentrazione piuttosto che di escrezione, tenendo presente che i fenomeni chimici alla base della formazione e della crescita del calcolo sono concentrazione-dipendenti. È infatti generalmente accettato che il *primum movens* nella formazione dei calcoli urinari sia la sovrassaturazione dell'urina la quale, a sua volta, può essere causata sia da scarso volume urinario

che da eccesso di soluti (3). Dal punto di vista dei rapporti calciuria/nefrolitiasi, soggetti con calciuria alta e grandi volumi urinari potrebbero non avere mai urine sovrassature e quindi non sviluppare mai nefrolitiasi. D'altra parte, soggetti con calciuria bassa e ridotti volumi urinari potrebbero al contrario avere spesso urine sovrassature e, quindi, rischio elevato di nefrolitiasi (fornai, fuochisti ecc.). Si dia il caso di due individui, il primo "ipercaLCiurico" con un'escrezione di 300 mg nelle 24 ore e due litri di diuresi (concentrazione 150 mg/L), e il secondo "normocalciurico" con un'escrezione di 200 mg e un litro di diuresi (concentrazione 200 mg/L). Chi dei due ha più probabilità di formare un calcolo urinario? E quindi, quale variabile urinaria è un indice del rischio: l'escrezione o la concentrazione? Gli studi futuri dovrebbero tentare di rispondere a questo semplice quesito che resta ancora inevaso. Le evidenze dimostranti che un elevato introito di liquidi riduce il rischio di recidive e la formazione di nuovi calcoli urinari suggeriscono che il vero determinante sia la concentrazione, un concetto che porterebbe a rivalutare le attuali vedute (9).

Molto resta da fare per comprendere quali siano i fattori che determinano le differenze inter-individuali nei valori di calciuria e, quindi, nel rischio di nefrolitiasi ad essa connesso. Ad esempio, studi su popolazione hanno dimostrato che, al contrario di quanto pensato e prescritto per anni, una dieta ad alto contenuto di calcio si associa a una riduzione del rischio di nefrolitiasi piuttosto che a un suo aumento (10, 11). Il calcio introdotto con la dieta ridurrebbe la comparsa di nefrolitiasi in modo indiretto, ostacolando l'assorbimento intestinale di ossalati e quindi la loro escrezione urinaria che favorisce la nefrolitiasi (12). Solo quando ingerito lontano dai pasti in forma di supplementi o integratori, il calcio introdotto per via alimentare provocherebbe aumenti di calciuria e quindi di rischio di nefrolitiasi. Tuttoora da definire è il ruolo del sovrappeso, accennato in alcuni studi ma mai completamente chiarito (13). L'era

della medicina basata sulle evidenze rende necessaria la verifica delle convinzioni non basate su dati sperimentali anche per aspetti semplici della pratica medica quotidiana. Infine, l'eventualità che fattori genetici siano determinanti è praticamente certa, benché la loro utilità nella pratica clinica resterà ridotta ancora per molto tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Albright F, et al. Idiopathic hypercalciuria: A preliminary report. *Proc R Soc Med* 1953; 46: 1077-81.
2. Robertson WG, Morgan DB. The distribution of urinary calcium excretions in normal persons and stone-formers. *Clin Chim Acta* 1972; 37: 503-8.
3. Coe FL, et al. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992; 327: 1141-52.
4. Coe FL, Favus MJ. Disorders of Stone Formation, in "The Kidney", eds Brenner BM, Rector FCJ, Philadelphia, Saunders 1986; 1403.
5. van Baal J, et al. Vasopressin-stimulated Ca_2^+ reabsorption in rabbit cortical collecting system: Effects on cAMP and cytosolic Ca_2^+ . *Pflugers Arch* 1996; 433: 109-15.
6. Pak CYC, et al. The Hypercalciurias: Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 1974; 54: 387-400.
7. Cirillo M, et al. Cross-sectional and prospective data on urinary calcium and urinary stone disease. *Kidney Int* 2003; 63: 2200-6.
8. Cirillo M, et al. Can overnight urine replace 24-hour urine collection to measure urinary calcium in epidemiologic studies? *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 385-8.
9. Borghi L, et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 829-43.
10. Curhan GC, et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8.
11. Curhan GC, et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126: 497-504.
12. Robertson WG, Peacock M. The cause of idiopathic stone disease: hypercalciuria or hyperoxaluria? *Nephron* 1980; 26: 105-10.
13. Curhan GC, et al. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1645-52.