

Applicazione di un indice di rischio urinario per la nefrolitiasi di ossalato di calcio

B. Copercini, F. Pecchini

Divisione di Nefrologia, "Istituti Ospitalieri" di Cremona

I calcoli che interessano il tratto urinario hanno origine renale e conseguono all'aggregazione cristallina dovuta all'alterato equilibrio minerale delle sostanze disciolte nell'urina. Infatti se la cristalluria è molto pronunciata via via che i cristalli si aggregano restano intrappolati nei dotti papillari del rene e vanno in accrescimento progressivo (1). I sali di calcio rappresentano l'elemento costituente più frequente dei calcoli (Tab. I).

Il facile ripetersi della nefrolitiasi ha portato a cercare di individuare altri fattori di rischio oltre a quelli tradizionali riferiti alla alimentazione (calcoli più frequenti con maggiore disponibilità di cibo), al clima (più facili nei climi caldi) o anche alla razza (i negri americani sono quasi immuni) (2).

È la soprassaturazione dell'urina che favorisce la precipitazione dei costituenti

minerali in soluzione dando luogo alla formazione del primo nucleo cristallino del calcolo. I fattori in causa sono essenzialmente:

A) Il grado di saturazione dell'urina per un determinato sale, che dipende dalla quantità dei cristalloidi e dal volume urinario

B) Il pH urinario

C) La presenza di inibitori della cristallizzazione e dell'aggregazione cristallina (3) (Tab. II).

Pertanto alla base di una valutazione del paziente formatore di calcoli renali di calcio vi è lo studio metabolico, quindi l'analisi dei vari costituenti urinari che formano il "PROFILO DI RISCHIO URINARIO LITOGENO" che compren-

de la determinazione dei fattori promotori ed inibitori di cristallizzazione.

Per quanto attiene i più comuni calcoli di ossalato di calcio sono stati per lo più considerati come promotori:

– **CALCIURIA:** si definisce ipercalcemia una calciuria superiore a 250 mg/die nella donna e 300 mg/die nell'uomo. È frequentemente usato il rapporto tra mg di calcio e di creatinina contenuti in 100 ml di urina (la calciuria è in eccesso se tale rapporto supera 0,14). L'ipercalcemia può essere secondaria a ipercalcemia o a disordini tubulari o sistemici ma può anche essere "idiopatica". Una pratica distinzione della ipercalcemia normocalcemia è fra la dieta-dipendenza e la non dieta-dipendenza.

– **OSSALURIA:** l'acido ossalico è il più potente fattore di rischio, data la sua

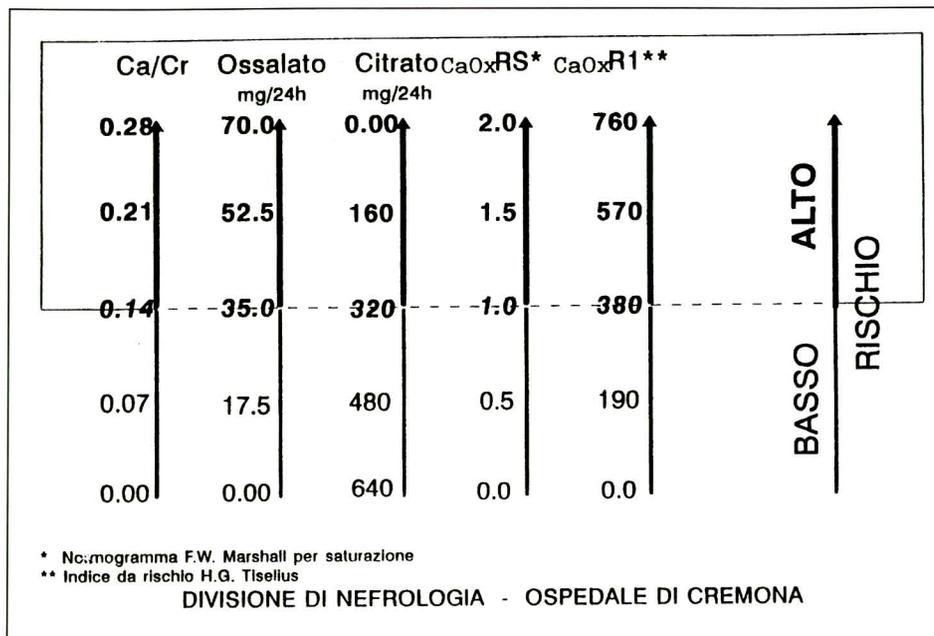
TABELLA I

Sali di calcio	70%
ossalato di calcio (40%)	
fosfato di calcio (15%)	
ossalato-fosfato (15%)	
Acido urico	10%
Misti (Ac. urico-calcio)	10%
Fosfato ammonio-magnesiaco	8%
Cistina	2%

TABELLA II

Forza di adesione		Forza repulsiva
Van der Waals+legame di viscosità		Elettrostatica
Azione inibitoria con capacità complessante		con aumento di negatività
Ioni	Mg	THM non polimerizzata
	Citrato	
	Pirofosfato	
Polianioni	Glicosaminoglicani (GAGS)	

TABELLA III - INDICI URINARI DI RISCHIO PER NEFROLITIASI CALCIO-OS-SALICA



scarsa solubilità e l'elevata affinità per il calcio; si ha rischio quando supera 35 mg/die. È un prodotto finale del metabolismo della glicina e si forma con modalità metaboliche diverse provenendo comunque dalle proteine della alimentazione; è comunque già presente negli alimenti, in genere in piccole quantità. Si è ipotizzato che individui che assorbono molto calcio nelle prime vie digerenti, possano avere anche un aumento nell'assorbimento dell'ossalato in quanto si formano meno complessi Ca-ossalato. Infine l'iperossaluria può essere su base genetica.

Tra i fattori inibitori della cristallizzazione e della crescita dei cristalli:

– **CITRATURIA:** l'acido citrico riduce la saturazione dell'ossalato e del fosfato di calcio, formando complessi di citrato di calcio molto solubili. I livelli urinari sono modestamente più elevati nel sesso femminile; in ogni caso una escrezione inferiore a 320 mg/die è ritenuta un fattore di rischio. Le riduzioni più spiccate si hanno spesso in presenza di acidosi tubulare distale.

– **MAGNESIURIA:** il magnesio forma sali solubili con l'ossalato; la sua escrezione urinaria ottimale è superiore ai 40 mg/die.

Sono state proposte valutazioni del rischio di formazione di calcoli che sono basate sullo studio combinato di tali parametri: si otterrebbe così una migliore informazione sul "rischio nefrolitiasico". Il nomogramma di MARSHALL, ad esempio, data ormai dal 1976 (4) e stima la saturazione urinaria con una scala che ai valori negativi indica uno stato di sottosaturazione, tra 0 e 1 la regione di metastabilità di saturazione e al di sopra di 1 la spontanea precipitazione (CaOxRS). Programmi computerizzati, come EQUIL 2 (5), calcolano la saturazione urinaria con la stima contemporanea di un largo numero di parametri, non sempre di agevole utilizzo, almeno nella pratica ambulatoriale. Per tali ragioni abbiamo introdotto nella pratica quotidiana l'indice di rischio di TISELIUS (CaOxR1) (6) che si avvale solamente dei dati di calciuria, ossaluria, citraturia e magnesuria, tutti rapportati alla creatinuria. La contemporanea possibilità, con valori di calciuria ed ossaluria di calcolare l'indice di Marshall, ci ha indotti ad effettuare un confronto tra i due programmi: tutti i 90 pazienti (42 maschi e 48 femmine), presentatisi in successione dal 1991, perché produttori di calcoli renali o per colica renale sono stati studiati determinando sulla diuresi delle 24 ore, raccolta con timolo, il calcio (UCa), l'os-

salato (UOx), il citrato (UCit), il magnesio (UMg) e la creatinina (UCr). Per il calcio e il magnesio i comuni metodi a ioni selettivi, mentre l'ossalato veniva determinato con ossalato-decarbossilasi e il citrato con citrato-liasi. L'indice di rischio di Tiselius (CaOxR1) è calcolato con la formula:

$$\frac{(Ca/Cr)^{0.71} \times (Ox/Cr)}{(Mg/Cr)^{0.14} \times (Cit/Cr)^{0.10}}$$

Il complesso dei dati così disponibili ci ha permesso di usufruire di uno schema per la valutazione di rischio litiasico espresso in Tabella III.

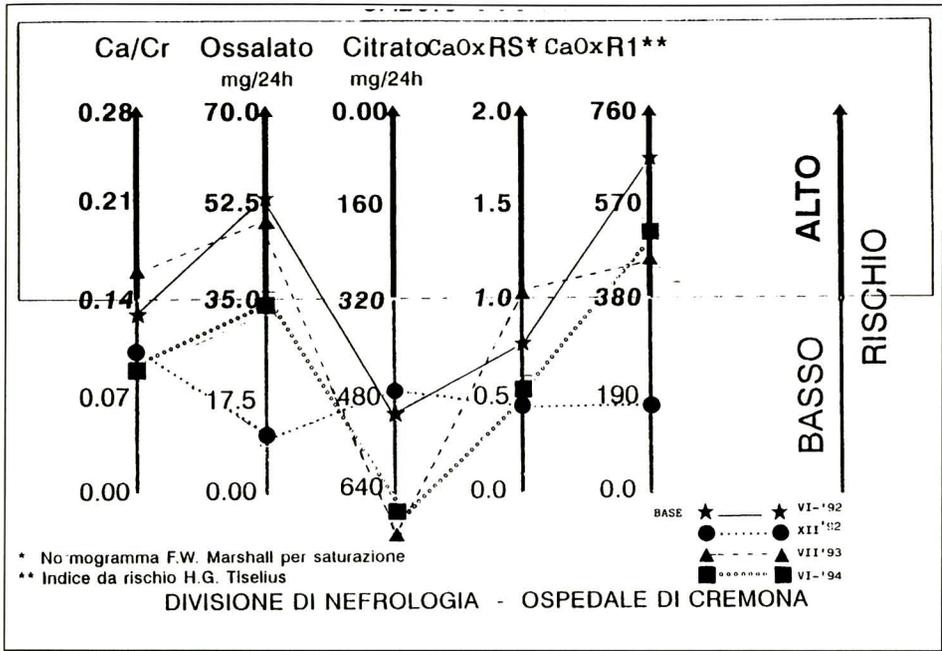
I valori medi dei nostri pazienti per ognuno dei fattori valutati evidenziano il CaOxR1 come quello che più si eleva nei confronti dei livelli ritenuti da Tiselius come limite per la normalità (366 ± 14). Il CaOxRS risultava invece come media inferiore ad 1 che è il limite tra supersaturazione relativa e assoluta. Una correlazione tra CaOxR1 e CaOxRS è stata confermata con il coefficiente di correlazione di Pearson. Tuttavia mentre il CaOxR1 correlava con tutti i parametri urinari (per effetto del tipo di formula utilizzata), il CaOxRS era in rapporto solo con l'ossaluria (UOx/UCr) e non con gli altri parametri urinari. Considerando che l'ossaluria è notoriamente il maggiore determinante della saturazione urinaria e che solo con essa correlava il CaOxRS, quest'ultimo ci è sembrato meno preciso (Tab. IV).

L'indice CaOxR1 può costituire un utile elemento per la correzione dei singoli squilibri dei fattori promotori ed inibitori la litiasi urinaria e può rappresentare un'utile guida per la prevenzione secondaria della nefrolitiasi calcica ricorrente e la monitoraggio nel corso della terapia.

TABELLA IV

CaOxR1 = 408 ± 315
CaOxRS = 0,64 ± 0,27
CaOxR1 vs CaOxRS r = 0,45 p < 0,01
UCa/UCr = 0,134 ± 0,07 (mg/mg)
UOx/UCr = 0,014 ± 0,01
UMg/UCr = 0,05 ± 0,03
UCit/UCr = 0,025 ± 0,19
CaOxRS vs UOx/UCr = 0,39 p < 0,01

TABELLA V - INDICI URINARI DI RISCHIO PER NEFROLITIASI CALCIO-OS-SALICA



Esempio clinico: Paz. S.L. formatore di calcolo misto di acido urico e ossalato di calcio (Tab. V).

Nel 1992 elevati valori di CaOxR1 *—*
 Dicembre '92: valori di basso rischio ●.....●
 Luglio '93: situazione di lieve rischio ▲- - -▲
 Giugno '94: situazione di lieve rischio ■•••■

Si può rilevare che la posizione di rischio non veniva evidenziata nel '93 e '94, facendo uso del solo CaOxRS ed è interessante notare il rilevante ruolo della citraturia che nonostante la più elevata ossaluria e calciuria nel luglio '93, ha permesso di calcolare un minor valore di CaOxR1 rispetto al giugno '94.

BIBLIOGRAFIA

1. Wickham JEA. Urinary calculous disease. Churchill Livingstone 1979; 8.
2. Pyrah LN. Renal calculus. Springer-Verlag 1979; 4.
3. Robertson WG, et al. Competition between the known inhibitors and promoters of calcium oxalate crystallization in urine. Acta Medica. Atti del Meeting: "Inhibitors of crystallization in renal lithiasis and their clinical application". Bologna. Sett. 1987; 45-50.
4. Marshall FWM, et al. Nomograms for the estimation of the saturation of urine. Clin Chim Acta 1976; 72: 253-60.
5. Werness PG, et al. Equil 2: a basic computer program for the calculation of urinary saturation. J Urol 1985; 134: 1242-4.
6. Tiselius HG. An improved method for the routine biochemical evaluation of patients with recurrent calcium oxalate stone disease. Clin Chim Acta 1982; 122: 409-18.