

Riscaldamento globale e rischio di calcolosi renale

Alberto Trinchieri

S.C. Urologia, Ospedale A. Manzoni, Lecco

GLOBAL WARMING AND RISK OF RENAL STONE FORMATION

Abstract. A possible role of ambient temperature and climate as significant risk factors for urinary lithogenesis has been confirmed by several studies. Chronic dehydration associated to hot climate, outdoor working in the tropics, and military duty in a desert environment, all strongly increase the risk of developing kidney stones. Seasonal variation of the number of kidney stone-related colic attacks was frequently, although not consistently, reported; similarly, ambient temperature and hours of sunshine, but not humidity, were found to be positively associated with acute presentations of urinary calculi. Urine volume, sodium content, and pH are significantly lower in summertime and, consequently, the relative saturation of uric acid and calcium oxalate are higher (particularly in men). In addition to seasonal changes, there are also evident historical variations of the temperature at Earth's surface. There are numerous estimations of the temperatures during the previous 12,000 years that followed the last glacial period. During this era there have been warmer as well as cooler periods, although the mean global surface temperatures over the last 25 years have been higher than those of any comparable period in the last millennium. This climatic trend, named "global warming", seems to be caused primarily by human-induced emissions of greenhouse gases. There is a growing consensus about the fact that during the 21st century we will indeed see a change of 2C° or more in additional warming. A secondary effect of the "global warming" may be an increase in the prevalence rate of kidney stones, which computer models estimate will be up to 10%.

Key words: Urinary calculi, Epidemiology, Climate, UV exposure, Global warming

Conflict of interest: None.

Financial support: None.

Accettato: 2 Maggio 2014



Alberto Trinchieri

Introduzione

Gli effetti del clima e delle mutazioni climatiche sul rischio di litogenesi urinaria sono stati oggetto di una minore attenzione rispetto a quella dedicata ad altri possibili fattori di rischio ambientali, in particolare quelli nutrizionali. Indubbiamente, le abitudini dietetiche hanno avuto e hanno un maggiore impatto sull'epidemiologia della nefrolitiasi, tuttavia anche le condizioni climatiche sembrano avere

un impatto sul rischio litogenetico delle popolazioni residenti in un territorio.

Alcuni studi "storici" hanno dimostrato l'effetto di condizioni climatiche estreme sul rischio di formazione dei calcoli urinari (1-6). Pierce et al. hanno descritto un'elevata incidenza di calcolosi tra i soldati impegnati in aree desertiche durante la Seconda Guerra Mondiale (2), con una latenza di circa 10 mesi rispetto all'inizio del soggiorno in queste aree. Frank

et al. (2) hanno descritto un'alta incidenza di calcolosi tra i lavoratori recentemente immigrati in comunità agricole in Israele, con un rischio massimo nei primi 5 anni di soggiorno. Le cause di questo fenomeno sono state attribuite alla difficoltà di acclimatazione, alla scarsa abitudine al lavoro manuale all'aperto e al ridotto apporto idrico. L'adozione di un adeguato apporto idrico riduceva il rischio litiasico dall'1.7% allo 0.24% (3). Blacklock (4) ha valutato gli effetti climatici nei marinai britannici che stazionavano in aree mediterranee o tropicali, osservando un incremento dell'incidenza della nefrolitiasi dallo 0.036% osservato in madrepatria allo 0.14% nelle regioni più calde. I problemi di acclimatazione perduravano per un periodo di 30 mesi.

Altri studi hanno indagato sulle possibili variazioni stagionali dell'incidenza degli episodi di colica renale o di espulsione spontanea o di trattamento dei calcoli urinari. L'effetto climatico sembra avere un impatto maggiore su alcuni tipi di calcolosi. In particolare, l'incidenza di calcolosi di acido urico sembra essere maggiore nei mesi estivi e in quelli immediatamente successivi, mentre, nello stesso periodo, la calcolosi da

infezione è meno frequente (6). In effetti, le condizioni di saturazione urinaria possono essere assai differenti nelle diverse stagioni. In particolare, nel periodo estivo, è stata osservata un'umentata saturazione urinaria relativa ad acido urico e ossalato di calcio (7, 8); viceversa, in inverno, sono stati descritti livelli di saturazione più alti per fosfato octocalcico, brushite e monourato di sodio. L'umentata saturazione dell'acido urico nel periodo estivo è ben correlata con la riduzione del volume urinario e con i diminuiti valori del pH urinario.

Gli elevati livelli di saturazione di ossalato di calcio nel periodo estivo sono, invece, da mettere in relazione con un'umentata escrezione urinaria di calcio, probabilmente conseguente a un aumento dei livelli di $(OH)^2$ vitamina D nel periodo da maggio a settembre (9) e a un'umentata escrezione di ossalato. Gli effetti del cambio stagionale possono essere diversi nei due sessi: nel sesso maschile, la contrazione della diuresi e la diminuzione del pH urinario sono più marcati, con il conseguente maggiore incremento dei livelli di saturazione di acido urico e ossalato di calcio, mentre, nella donna, si osservano minori volumi urinari nel periodo invernale (10). Nelle zone tropicali, dove le condizioni climatiche possono diventare estreme, soprattutto per i contadini e gli altri lavoratori all'aperto, la disidratazione cronica può diventare la condizione più caratteristica, con deplezione potassica e marcata riduzione della diuresi (11).

I principali meccanismi patogenetici che sono all'origine di queste modificazioni dell'escrezione urinaria dei fattori litogeni sono l'umentata temperatura ambientale e la maggiore esposizione alla luce solare. Le elevate temperature ambientali, in particolare se associate a elevati tassi di umidità e a un aumento dell'attività fisica, comportano un'umentata sudorazione con aumento delle perdite idriche e conseguente riduzione della diuresi, che si associa a una riduzione dei valori del pH urinario, conseguente alla maggiore concentrazione di idrogenioni. L'esposizione ai raggi ultravioletti (UV) comporta una maggiore attivazione della vitamina D a livello cutaneo con il conseguente aumento dell'assorbimento intestinale di calcio. Questa correlazione è stata ben dimostrata da Varghese et al. (12), che hanno dimostrato come i formatori di calcoli renali siano più sensibili all'esposizione agli UV. Tuttavia, è importante osservare che, nel periodo estivo, possono coesistere variazioni delle abitudini alimentari, che possono avere un ruolo importante, anche preponderante, nelle modificazioni stagionali del metabolismo. Nei pazienti studiati mentre consumano una dieta libera, l'escrezione di calcio e, soprattutto, di fosfati tende a essere superiore nel periodo estivo. Se i pazienti vengono studiati mentre assumono una dieta *standard*, le modificazioni stagionali dell'escrezione di calcio, magnesio, ossalati e fosfati tendono a scomparire (13).

Alcuni studi hanno messo in relazione l'incidenza delle coliche renali con alcuni parametri meteorologici, come la temperatura ambientale media, il valore della pressione atmosferica e quello dell'umidità relativa. La temperatura ambientale media sembra essere ben associata all'incidenza di coliche renali (14-16), sebbene alcuni Autori abbiano osservato come sia più opportuno correlare l'incidenza di coliche con la temperatura ambientale media del mese precedente

(17). Altri Autori hanno osservato un'associazione tra incidenza di coliche renali e bassi valori di pressione atmosferica (14-16) o numero di ore di irraggiamento solare (15), mentre non è stata dimostrata una correlazione con il tasso di umidità (16, 18). L'aumento di un grado della temperatura ambientale comporta un aumento dell'incidenza di coliche renali del 2.8%, mentre ogni ora di irraggiamento solare comporta un incremento dello 0.2% (18).

Gli effetti dell'esposizione a fattori climatici sfavorevoli si manifestano con una certa latenza, che è stato possibile stimare dopo esposizioni acute a elevate temperature ambientali. I soldati degli Stati Uniti dislocati nel deserto durante la guerra del Kuwait hanno manifestato episodi di colica renale dopo una media di 93 giorni (19).

Global warming

L'effetto delle mutazioni climatiche globali ha recentemente suscitato l'interesse di alcuni ricercatori, che hanno stimato il possibile impatto di un riscaldamento globale ("*global warming*") sull'epidemiologia della nefrolitiasi.

La storia naturale del nostro pianeta è stata sempre caratterizzata da periodiche mutazioni climatiche, che hanno comportato periodi di raffreddamento e di riscaldamento della superficie del globo terrestre (20). Lo studio EPICA, basato sulla valutazione delle caratteristiche di "carote" del ghiaccio antartico, ha dimostrato che, in un periodo di 800.000 anni, si sono alternati 8 periodi glaciali inframmezzati da altrettanti periodi interglaciali. La nostra epoca storica è collocata nell'ultimo periodo interglaciale, chiamato Olocene. Le temperature nel corso di quest'ultimo periodo sono state stimate in base a valutazioni "indirette" o "*proxy*", come l'ampiezza degli anelli dei tronchi di alberi secolari, la crescita dei coralli, le variazioni isotopiche delle carote glaciali, le caratteristiche dei sedimenti oceanici e lacustri, i depositi all'interno di caverne e la lunghezza dei ghiacciai. Solo a partire dal 1850 sono disponibili misurazioni sistematiche delle temperature ambientali, mentre la misurazione sistematica della temperatura della troposfera, mediante l'impiego di palloni aerostatici e satelliti, risale rispettivamente agli anni '50 e al 1978. In base a questi dati, è stato possibile ricostruire l'andamento delle temperature sulla superficie terrestre nel periodo olocenico. Negli ultimi due millenni, le temperature terrestri sono state soggette a oscillazioni spontanee di un certo rilievo, come quelle relative al periodo più caldo del Medioevo, attorno all'anno 1000 d.C., e alla "piccola glaciazione" attorno al 1700 d.C.; d'altra parte, appare evidente che, nell'ultimo periodo storico, dal 1978 al 2011, per cui disponiamo di misurazioni estremamente precise relative alle temperature della troposfera, si sia osservato un progressivo incremento della temperatura media del globo, che è stata stimata pari a $+0.14^{\circ}C$ per decade dall'UAH (*University of Alabama in Huntsville*) e a $+0.148^{\circ}C$ da RSS (*Remote Sensing Systems*). Le cause di questo fenomeno, che viene chiamato riscaldamento globale o "*global warming*", sono oggetto di valutazioni controverse, sebbene siano comunemente attribuite al cosiddetto "effetto serra". In breve, la radiazione termica emessa naturalmente dalla superficie terrestre riscaldata dal sole viene assorbita dai gas accumulati

nell'atmosfera conseguentemente all'attività umana e respinta verso il suolo, generando, così, un circolo vizioso che provoca un aumento della temperatura a livello della superficie terrestre. Il potenziale futuro incremento della temperatura terrestre è stato stimato sulla base di modelli matematici che descrivono le leggi fisiche e chimiche relative al movimento dei fluidi. In base a questi modelli, è stato previsto che, nel 2100, la temperatura aumenterà di 1-2°C, come conseguenza dell'accumulo di CO² e degli altri gas già immessi nell'atmosfera. Attualmente la concentrazione di CO² nell'atmosfera è di 380 ppm, ma si stima che questa concentrazione potrà aumentare fino a valori compresi tra 600 e 1500 ppm.

Brikowski et al. (21) hanno cercato di predire quale potrebbe essere l'effetto di questo aumento di temperatura sull'epidemiologia della nefrolitiasi.

L'effetto dell'aumento della temperatura è stato basato su dati raccolti in precedenza che hanno correlato i valori annuali medi delle temperature (VAT) con l'incidenza territoriale di calcolosi. Il primo modello è stato desunto dai dati relativi al rischio di calcolosi in una popolazione di 1 milione di abitanti studiata nell'ambito del 2nd *Cancer Prevention Survey* del 1982. In base a questo modello, la correlazione tra valore annuale medio delle temperature e incidenza di calcolosi urinaria non è lineare, ma è caratterizzata da una prima fase di aumento progressivo dell'incidenza di calcolosi in funzione dell'aumento della temperatura media, fino a raggiungere un picco in corrispondenza di valori tra i 13.4 e i 17.2°C, a cui non segue un ulteriore aumento del rischio litiasico per ulteriori aumenti dei valori della temperatura. Un secondo modello che si basa su una popolazione più ridotta relativa ai pazienti della *Veteran Administration* prevede, invece, una correlazione lineare con progressivo costante aumento del rischio litiasico anche per valori medi annuali di temperatura superiori ai 17°C. Si stima un aumento di prevalenza del 4.2% per ogni grado di temperatura. Questo andamento lineare spiegherebbe i valori molto elevati di prevalenza della calcolosi urinaria osservati nei Paesi con temperature annuali medie molto elevate, come l'Arabia Saudita.

In base all'applicazione di questi modelli, si stima che il rischio di calcolosi urinaria sarà aumentato di circa il 10% nei prossimi 50 anni, con un aumento del 25% della relativa spesa sanitaria. L'applicazione dei due differenti modelli statistici implica che le aree di maggior rischio per calcolosi renale negli Stati Uniti si modifichino con modalità diverse. Applicando il modello non lineare, l'area a rischio si allargherà dalle regioni sud-orientali, in cui tradizionalmente il rischio litiasico è già elevato, a una "cintura" a partire dal Kansas verso il Kentucky e la California settentrionale. L'applicazione del modello lineare prevede un ulteriore incremento del rischio di calcolosi urinaria per la California meridionale, il Texas, la Florida e la costa sud-orientale.

Conclusioni

I dati della Letteratura (22) confermano il ruolo del caldo e delle elevate temperature ambientali nel determinare il rischio di formazione di calcoli urinari. Tuttavia, il rischio di calcolosi è influenzato anche dall'esposizione solare e dalle abitudini

alimentari regionali, che agiscono come potenziali fattori di confondimento. Il ruolo del caldo sembra essere più rilevante nella popolazione maschile che in quella femminile.

Riassunto

Numerosi studi hanno dimostrato il possibile ruolo della temperatura ambientale e del clima nella patogenesi della calcolosi urinaria. Il rischio di calcolosi è fortemente aumentato dalla disidratazione cronica associata al clima molto caldo, al lavoro all'aperto in aree tropicali o al servizio militare in aree desertiche. La variazione stagionale dell'incidenza delle coliche renali è stata descritta frequentemente, anche se non in modo unanime, ed è stata più volte dimostrata un'associazione positiva delle manifestazioni acute della calcolosi con la temperatura media ambientale e le ore di irraggiamento solare, anche se non con il tasso di umidità. La diuresi, il pH delle urine e l'escrezione urinaria di sodio sono significativamente più bassi nei mesi estivi, con il conseguente aumento dei valori di saturazione urinaria per l'acido urico e l'ossalato di calcio (soprattutto nel sesso maschile). Oltre alle variazioni climatiche stagionali, sono riscontrabili variazioni storiche delle temperature sulla superficie terrestre. Esistono stime abbastanza affidabili delle temperature della superficie terrestre per gli ultimi 12.000 anni, che hanno fatto seguito all'ultima glaciazione. Sono stati osservati periodi più caldi o più freddi, tuttavia le temperature medie della superficie terrestre negli ultimi 25 anni sono state superiori a quelle rilevate nell'ultimo millennio. Questa tendenza climatica, chiamata "riscaldamento globale" sembra essere correlabile alle emissioni dell'attività umana, che creano il cosiddetto "effetto serra". Si ritiene che, nel 21° secolo, assisteremo a un ulteriore incremento della temperatura media di 2°C o più. Uno dei possibili effetti secondari del "global warming" potrebbe essere un incremento della prevalenza della nefrolitiasi, che si stima, con modelli di calcolo matematico computerizzato, che potrebbe arrivare sino al 10% in più.

Parole chiave: Calcolosi urinaria, Epidemiologia, Clima, Esposizione agli ultravioletti, Riscaldamento globale

Dichiarazione di conflitto di interessi: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interesse.

Contributi economici agli Autori: L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Alberto Trinchieri
S.C. Urologia
Ospedale A. Manzoni
Via dell'Eremo 9/11
23900 Lecco
a.trinchieri@ospedale.lecco.it

Bibliografia

1. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis. *Arch Ital Urol Androl* 1996; 68: 203-49.
2. Pierce LW, Bloom B. Observations on urolithiasis among American troops in a desert area. *J Urol* 1945; 54: 466-70.
3. Frank M, De Vries A, Lazebnik J, Kochowa S. Epidemiological investigation of urolithiasis in Israel. *J Urol* 1959; 81: 497-504.
4. Frank M, De Vries A. Prevention of urolithiasis. *Arch Environ Health* 1966; 13: 625-30.
5. Blacklock NJ. The pattern of urolithiasis in the Royal Navy. In: Hodgkinson A, Nordin BEC (eds). *Proceedings of the stone research symposium*, p. 33, Churchill, London 1969.
6. Baker PW, Coyle P, Bais R, Rofe AM. Influence of season, age, and sex on renal stone formation in South Australia. *Med J Aust* 1993; 159: 390-2.
7. Stuart RO 2nd, Hill K, Poindexter J, Pak CY. Seasonal variations in urinary risk factors among patients with nephrolithiasis. *J Lithotr Stone Dis* 1991; 3: 18-27.
8. Robertson WG, Peacock M, Marshall RW, Speed R, Nordin BEC. Seasonal variations in the composition of urine in relation to calcium stone-formation. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49: 597-602.
9. Parry ES. Sunlight and hypercalciuria. *Lancet* 1975; 1: 1063-5.
10. Parks JH, Barsky R, Coe FL. Gender differences in seasonal variation of urine stone risk factors. *J Urol* 2003; 170: 384-8.
11. Sriboonlue P, Tungsanga K, Tosukhowong P, Sitprijia V. Seasonal changes in serum and erythrocyte potassium among renal stone formers from northeastern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24: 287-92.
12. Varghese M, Rodman JS, Williams JJ, et al. The effect of ultraviolet B radiation treatments on calcium excretion and vitamin D metabolites in kidney stone formers. *Clin Nephrol* 1989; 31: 225-31.
13. Juuti M, Heinonen OP, Alhava EM. Seasonal variation in urinary excretion of calcium, oxalate, magnesium and phosphate on free and standard mineral diet in men with urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1981; 15: 137-41.
14. Fujita K. Epidemiology of urinary stone colic. *Eur Urol* 1979; 5: 26-8.
15. Chen YK, Lin HC, Chen CS, Yeh SD. Seasonal variations in urinary calculi attacks and their association with climate: a population based study. *J Urol* 2008; 179: 564-9.
16. al-Hadramy MS. Seasonal variations of urinary stone colic in Arabia. *J Pak Med Assoc* 1997; 47: 281-4.
17. Al-Dabbagh TQ, Fahadi K. Seasonal variations in the incidence of ureteric colic. *Br J Urol* 1977; 49: 269-75.
18. Lo SS, Johnston R, Al Sameraai A, Metcalf PA, Rice ML, Masters JG. Seasonal variation in the acute presentation of urinary calculi over 8 years in Auckland, New Zealand. *BJU Int* 2010; 106: 96-101.
19. Evans K, Costabile RA. Time to development of symptomatic urinary calculi in a high risk environment. *J Urol* 2005; 173: 858-61.
20. Keller CF. Global warming 2007. An update to global warming: the balance of evidence and its policy implications. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 381-99.
21. Brikowski TH, Lotan Y, Pearle MS. Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008; 105: 9841-6.
22. Fakheri RJ, Goldfarb DS. Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int* 2011; 79: 1178-85.