



Quali certezze nella prevenzione della nefrolitiasi di calcio?

Commento all'articolo: "Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline"

Giuseppe Vezzoli, Lorenza Macrina, Teresa Arcidiacono

Unità di Nefrologia e Dialisi, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Chi si occupa di nefrolitiasi ben conosce i limiti degli strumenti che possono essere usati per prevenirne le recidive. La patogenesi della malattia calcolotica è infatti complessa ed è verosimile che sia innescata da un intreccio di alterazioni nutrizionali, ambientali e metaboliche che fanno di ciascun individuo un possibile unicum patogenetico. Conosciamo oggi alcuni geni ed alcuni nutrienti che si associano alla urolitiasi, ma sono ancora ignote le modificazioni metaboliche attraverso le quali esse possono causare la precipitazione dei sali minerali nelle urine e lo sviluppo di un urolita. Queste carenze conoscitive e la considerazione eminentemente "chirurgica" della urolitiasi da parte dei pazienti, e spesso anche dei clinici, ha fatto mancare l'attenzione verso la prevenzione e la terapia medica, sia essa dietetica o farmacologica. Non si è perciò mai sviluppata quella convergenza di interessi industriali, sanitari e clinici necessari per la programmazione di trials dedicati alla valutazione dei trattamenti medici della urolitiasi.

Con questo retroterra, l'*American College of Physicians* (ACP) ha ispirato un articolo che attraverso una revisione sistematica della letteratura fornisce linee guida per prevenire le recidive della nefrolitiasi nei pazienti adulti (1). L'articolo è rigoroso e serio e considera solo gli studi randomizzati e controllati (RCT). Le sue conclusioni confermano comportamenti già consolidati: al primo episodio il trattamento della urolitiasi deve basarsi sull'aumentata introduzione di fluidi, mentre dal secondo episodio l'aggiunta di un tiazidico, di citrato o di allopurinolo contribuisce a ridurre il rischio di recidiva. Oltre a queste conclusioni l'articolo propone anche alcune interessanti osservazioni, che potrebbero diventare oggetto di approfondimento e studio. Tuttavia credo che queste conclusioni lascino un po' insoddisfatti ed appaiano deboli, perché sono supportate da studi di piccole dimensioni che in buona parte sono definiti come di scarsa qualità e bassa forza di evidenza.

Per arrivare a queste conclusioni, l'articolo analizza 28 RCT che hanno valutato gli effetti antilitogeni di farmaci o provvedimenti dietetici; 25 di questi RCT sono stati condotti in pazienti affetti da calcoli di calcio. Sette RCT hanno adottato provvedimenti nutrizionali tra i quali l'aumento dell'intake di fluidi, la riduzione delle bevande zuccherate, la diminuzione delle proteine animali, l'aumento dell'ingestione di fibra, la riduzione dell'introduzione di sale da cucina. Tre di questi 7 studi hanno praticato un intervento composito sulla dieta. La revisione conclude che la sola misura dietetica utile oggi accertata è l'incremento dell'intake di fluidi. Non emergono da questi RCT provvedimenti che sono oggi spesso usati nella prevenzione della nefrolitiasi, come la riduzione dell'apporto dietetico di sale e di proteine animali (2, 3). Tuttavia, trarre conclusioni da RCT nutrizionali è spesso problematico perché un intervento dietetico cambia inevitabilmente l'apporto di più nutrienti, complicando così il riconoscimento della dipendenza di un risultato clinico da un singolo nutriente.

Sono stati inoltre considerati 17 RCT che hanno valutato l'effetto antilitogeno dei tiazidici (6 studi), del citrato (6 studi), dell'allopurinolo (4 studi) e del magnesio (1 studio) in piccoli gruppi di pazienti affetti da calcoli di calcio ossalato o fosfato. Con l'eccezione del magnesio, tutti gli altri trattamenti si sono dimostrati efficaci nel prevenire le recidive di urolitiasi calcica con una variabile riduzione del rischio. Altri 3 lavori hanno osservato che l'aggiunta di citrato, allopurinolo o magnesio alla terapia con tiazidico non aumentava il potere antilitogeno del solo tiazidico.

Da ultimo, 3 RCT hanno dimostrato l'efficacia dell'acido acetoidrossamico nel rallentare la crescita degli uroliti nella calcolosi infetta di struvite, mentre il farmaco non era efficace sulle recidive. I pazienti arruolati in questi 3 studi erano però quelli non candidabili alla chirurgia.

Come abbiamo già detto, le linee guida elaborate nella revisione commissionata dall'ACP non si differenziano molto dai criteri clinici usualmente adottati nella pratica clinica. La revisione ha sollevato però molti aspetti del trattamento che non sono ancora stati chiariti. La posologia del tiazidico più utile nella prevenzione della urolitiasi potrebbe essere diversa da quella usata nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Il citrato viene utilizzato nella forma combinata con potassio e magnesio, ma non è certo che questa formulazione sia più efficace del citrato di sodio (4). L'allopurinolo sembra essere particolarmente efficace nei pazienti iperuricurici o iperuricemici, ma questo dato andrebbe meglio accertato.

A fianco di questi rilievi, rimane la necessità di trials di grandi dimensioni per dimostrare l'efficacia antilitogena dei farmaci potenzialmente efficaci nella litiasi renale. In questi trials sarà utile distinguere gruppi di pazienti con diverso fenotipo. È verosimile infatti che i pazienti ipercalcicurici, iperossalurici, ipocitraturici o iperuricurici possano sviluppare urolitiasi attraverso un



TABELLA I - GENI ASSOCIATI ALLA NEFROLITIASI DI CALCIO IN STUDI DI GENI CANDIDATO REPLICATI OPPURE IN STUDI DI MAPPATURA ALL'INTERO GENOMA

Gene	Locus	Proteina	Referenza
CaSR	3q13.3-21	Calcium-sensing receptor	Vezzoli G, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 3839-47
VDR	12q12-14	Recettore della vitamina D	Mossetti G, et al. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2259-65
OPN	4q21.1-25	Osteopontina	Gao B, et al. Kidney Int 2007; 72: 592-8
MGP	12p13.1-12.3	Matrix-gla-protein	Gao B, et al. J Urol 2007; 177: 2361-5
CLDN14	21q22.3	Claudina-14	Thorleifsson G, et al. Nat Gen 2009; 8: 926-30
UMOD	16p12	Uromodulina	Gudbjartsson DF, et al. Plos One 2010; 6: e1001039
SLC34A1	5q35.3	Carrier del fosfato NPT2a	Urabe Y, et al. Plos One 2012; 8: e1002541
AQP1	7p14.3	Aquaporina 1	Urabe Y, et al. Plos One 2012; 8: e1002541

diverso substrato patogenetico e possano perciò giovare di terapie diverse. Questi difetti, pur frequenti e tipici della nefrolitiasi, non sono stati adeguatamente considerati dagli RCT sino ad oggi prodotti. Il futuro è quindi nella caratterizzazione dei pazienti attraverso lo studio del loro fenotipo, ma anche del loro genotipo (Tab. I). Sulla base di questi elementi potranno essere ritagliate le terapie più opportune per i singoli pazienti.

Dichiarazione di conflitto di interesse: Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

Contributi economici agli Autori: Gli Autori dichiarano di non avere ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuseppe Vezzoli
Unità di Nefrologia e Dialisi
Istituto Scientifico San Raffaele
Via Olgettina 60
20132 Milano
vezzoli.giuseppe@hsr.it

Bibliografia

1. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Int Med* 2013; 158: 535-43.
2. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 74-7.
3. Dogliotti E, Vezzoli G, Nouvenne A, et al. Nutrition in calcium nephrolithiasis. *J Transl Med* 2013; 11: 109.
4. Barbosa Pinheiro V, Baxmann AC, Tiselius HG, Heilberg IP. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Urology* 2013; 82: 33-7.