



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



RUBRICA DISCIPLINEI MEDICINA DE FAMILIE UMF "Iuliu Hațieganu" CLUJ-NAPOCA ȘI A ASOCIAȚIEI MEDICILOR DE FAMILIE CLUJ

PRACTICĂ MEDICALĂ

Ce e nou în practica medicului de familie?

Conf. univ. dr. Aida Puia^{1,2} Asist. univ. dr. Vlad Dascăl^{1,2}, Asist. univ. dr. Sorina Rodica Pop^{1,2}, Asist. univ. dr. Bianca Olivia Cojan Mânzat^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca, România, ²Medicină de familie

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Conflict de interese: nu există

Primit: 23.02.2025 • Acceptat pentru publicare: 5.03.2025

Evaluarea riscului pentru litiaza renală în relație cu biochimia urinară

Factorii de risc pentru litiaza renală sunt relativ cunoscuți, ceea ce rămâne greu cuantificabil este ierarhizarea acestor factori și tipul de dependență dintre aceștia și riscul de a dezvolta litiază renală.

Litiază renală este o afecțiune comună considerată a fi prezentă la 19% dintre bărbați și 9% dintre femei până la vârsta de 70 de ani (1). Prevalența este în creștere datorită creșterii speranței de viață, creșterii temperaturilor la nivel global, obezității și nu în ultimul rând al diagnosticului imagistic mai accesibil și mai performant (2).

Posibilitatea de a avea vreodată un calcul urinar crește odată cu vârsta, atât la bărbați cât și la femei, prevalența crescând de aproximativ patru ori în perioada de vârstă 30 - 80 ani (3). Evidențierea unui prim calcul poate fi întâlnită chiar și după vârsta de 80 ani, desigur cu o prevalență mult mai mică.

Prevalența și incidența litiazei renale sunt similare sub vârsta de 40 ani la femei și bărbați, după această vârstă atât prevalența cât și incidența sunt de aproximativ două ori mai mare la sexul masculin.

Această patologie este mai frecvent întâlnită la rasa albă, hispanici și foarte rar la afroamericani și asiatici. Există și diferențe geografice privind prevalența litiazei urinare, fapt încă neexplicat.

Majoritatea studiilor au demonstrat că mineralele fac parte din compoziția celor mai mulți tipuri de calculi renali, rolul analizei biochimice urinare fiind incontestabil pentru managementul acestei afecțiuni.

Cel mai frecvent, aproximativ 95%, calculii renali sunt compuși din oxalat sau fosfat de calciu, analiza acestora fiind considerată importantă în înțelegerea fiziopatologiei formării calculilor alături de rolul volumului urinar.

Citratul, acid uric, magneziu, potasiu și sodiu, precum și pH-ul urinar par a juca un rol mai limitat.

Compoziția calculilor și frecvența acestora este detaliat în tabelul 1.

Tabelul 1. Compoziția calculilor urinari

Compoziția calculilor	Procent din totalul calculilor	Rata de recurență a calculilor urinari
Oxalat de calciu	70-80 %	10-30% la 3-5 ani
Fosfat de calciu	15 %	
Acid uric	8 %	
Cistină	2 %	
Struvit (fosfat amoniaco-magnezian)	1 %	Date inconsistente
Combinatii	Sub 1%	

Relația dintre biochimia urinară și riscul pentru litiază renală a fost considerată mult timp una liniară, uneori de totul sau nimic iar raportarea unor elemente biochimice a fost simplificată la a fi prezente sau respectiv absente, toate fiind modele puțin plauzibile din punct de vedere biologic. De exemplu definiția „hipercalciurie” ca fiind excreția urinară de calciu de 250 mg/24 ore sau mai mare, implică un risc de 0 pentru o persoană cu o excreție de calciu de 249 mg/24 ore și același risc pentru indivizi cu excreții de 250 și 500 mg/24 ore.

Concentrația crescută de ioni în urină (saturarea urinară) alături de un volum urinar scăzut și pH-ul urinar au un rol important în formarea calculilor dar trebuie considerată și reducerea nivelului substanțelor care inhibă în mod natural formarea calculilor (citrat, magneziu, mucoproteinele Tamm-Horsfall). Toate aceste aspecte sugerează puternic că între parametrii urinari și riscul de calculi, renali relația poate fi una de tip nonliniar.

Studiul pe care îl aducem în atenție, publicat în 2024, a evaluat asocierile independente între biochimia urinară și formarea calculilor renali, examinând totodată amploarea și forma acestora.

Studiul „Biochimia urinară de 24 de ore și riscul de calculi renali” a analizat 9.045 biochimii urinare de 24 ore prin colectări de urină de la 6.217 participanți (4). S-au examinat: volumul și pH-ul urinei și concentrațiile de calciu, citrat, oxalat, potasiu, magneziu, acid uric, fosfor și sodiu.

Obiectivul a fost corelarea acestor factori cu incidența litiazei renale simptomatice.

Statistic s-a folosit analiza de corelație și regresie multivariabilă pentru a explora relații potențial nonliniare între factori biochimici urinari analizați și riscul de formare a calculilor renali. Analiza a fost făcută pentru fiecare factor în parte dar s-a determinat prin analiză dominantă și importanța relativă a fiecărui factor.

Au fost trei cohorte populaționale:

- prima cohortă - Studiul de urmărire a profesioniștilor din sănătate (HPFS) a fost început în 1986 cu înrolarea a 51.529 bărbați profesioniști din domeniul sănătății (stomatologi, optometriști, osteopați, farmaciști, podiatri și medici veterinari) cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani;

- o a doua cohortă a fost începută în 1976 cu înscrierea a 121.700 de asistente cu vârsta cuprinsă între 30 și 55 de ani - Studiul de sănătate a asistentelor, NHS I;

- o a treia cohortă, NHS II a fost începută în 1989 cu înscrierea a 116.429 de asistente medicale cu vârsta între 25 – 42 ani. Toți participanții au completat un chestionar

despre stilul de viață, istoricul medical și medicamentele folosite, chestionare care au fost trimise prin poștă la fiecare 2 ani pentru actualizarea informațiilor.

Analiza biochimică a urinei pe 24 ore a fost efectuată pe probele de urină colectate în trei cicluri: primul (1994-1999) participanții au fost eligibili dacă aveau ≤ 65 de ani (NHS I) și nu aveau antecedente de cancer sau boli cardiovasculare; al doilea (care a început în 2003) iar participanții au fost eligibili dacă aveau ≤ 75 de ani și nu aveau antecedente de cancer (altele decât cancerul de piele non-melanom) și al treilea ciclu (2010-2011) au fost eligibili participanții NHS II fără antecedente de hipertensiune arterială. Participanții cu antecedente de litiază renală au fost supra eșantionați în primele 2 cicluri.

Participanții care au raportat antecedente de calculi urinari au răspuns la un chestionar suplimentar cu date despre momentul diagnosticului și simptome asociate, fiind luate în considerare doar cazurile simptomatice (asociate cu durere sau hematurie).

Diagnosticul auto raportat a fost confirmat prin revizuirea înregistrărilor medicale la ≥ 95% din cei care au completat și chestionarul suplimentar. În cele trei cohorte, oxalatul de calciu a reprezentat mai mult de 50% din compoziția calculului la 77% cazuri din NHS I, 79% din NHS II, și 86% dintre participanții HPFS.

Parametrii urinari analizați au fost creatinina, calciu, oxalat, acid uric, citrat, fosfor, potasiu, magneziu, sodiu, volumul urinar și pH-ul urinar. Toți au fost asociați semnificativ cu formarea calculilor, cu excepția pH -ului urinar.

Calciuria

Între excreția de calciu prin urină și formarea de calculi s-a demonstrat o asociere liniară, directă și nu s-a evidențiat un prag definitiv pentru calciurie „anormală”. Astfel se poate formula recomandarea clinică de a scădea la valori cât mai mici calciu urinar pentru ca riscul litiazei renale să fie minimalizat, ținând cont însă de istoricul pacientului (4).

Definițiile anterioare privind calciul urinar au limite legate de valori acceptate diferite în funcție de greutate sau de sexul pacientului. Valorile de referință acceptate sunt între 100 – 320mg/24h (5). Situațiile cele mai frecvente în care întâlnim valori crescute ale calciului urinar sunt hiperparatiroidismul primar, acidemia cronică din acidoza tubulară renală distală și niveluri foarte ridicate de aport de calciu. Majoritatea celor care fac litiază renală cu calculi conținând calciu nu recunosc un aport mare de calciu și nu sunt cunoscuți cu patologii amintite. Excreția mare de calciu în urină fără o cauză identificabilă este denumită hipercalciurie idiopatică (6).

Trei mecanisme fiziopatogenetice explică hipercalciuria idiopatică:

- absorbție intestinală crescută - hipercalciurie absorbtivă în care există o creștere a absorbției intestinale de calciu dar recomandarea de reducere a aportului alimentar de calciu este indicată dacă aportul este mai mare >1000 mg/zi;

- resorbție osoasă crescută - hiper calciurie resorbtivă în care sursa excesului de calciu poate fi osul;
- pierderi renale crescute - hiper calciurie renală în care există un defect de reabsorbție tubulară renală a calciului.

Este de reținut și important clinic că hiper calciuria idiopatică poate fi asociată cu o concentrație plasmatică ușor mai mare de calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3) rareori înafara limitelor de referință. Nivelurile mai mari de calcitriol pot crește excreția de calciu atât prin creșterea absorbției intestinale de calciu (hiper calciurie absorbțivă), cât și prin resorbție osoasă (hiper calciurie resorbtivă). Sunt studii care demonstrează ca un aport rezonabil de vitamina D nu pare să crească riscul de formare a pietrelor la majoritatea indivizilor comparativ cu aportul excesiv de vitamina D, mai ales când se combină cu suplimente de calciu (7).

La un astfel de pacient, scăderea aportului de calciu poate să nu reducă în mod semnificativ excreția de calciu din urină dar poate influența homeostazia calciului cu creșterea eliminării calciului din os și posibilitatea apariției osteopeniei. Există deci posibilitatea de a favoriza o scădere a densității osoase dar și de a crește riscul de apariție a calculilor renali calcici. Astfel aportul suplimentar de calciu trebuie judecat din perspectiva riscului și a beneficiului pentru fiecare pacient în parte.

Oxaluria

Riscul de formare a calculilor de oxalat de calciu crește direct cu cantitatea de oxalați excretați în urină. Oxalatul urinar provine predominant din metabolismul glicinei și al acidului ascorbic și contribuie mai mult la excreția urinară de oxalați în raport cu cei excretați ca urmare a aportului alimentar (proteine animale, purine, gelatină, căpșuni, fasole, sfeclă, spanac, roșii, ciocolată, cacao și ceai). Nu doar aportul alimentelor care conțin oxalați are rol în apariția hiper oxaluriei ci și aportul de calciu alimentar. Acesta poate scădea absorbția oxalatului în intestin prin formarea de săruri insolubile de oxalat de calciu în lumenul intestinal. Când în lumenul intestinal este disponibil mai puțin calciu pentru a lega oxalatul, absorbția oxalatului scade și, prin urmare, excreția urinară de oxalat crește. Aspecte favorizante pentru apariția calculilor de oxalat de calciu sunt dieta săracă în calciu, absorbția intestinală crescută ca urmare hiper calciuriei, legarea excesivă a calciului enteric de către grăsimile neabsorbite din malabsorbția lipidelor (boala Crohn, rezecție enterale, fibroza chistică). Hiper oxaluria este descrisă la vegetarieni, apare în deficitul de piridoxină și la cei supuși chirurgiei bariatrice sau care consumă doze mari de vitamina C.

Natriuria

Sodiul prin efectul său calciuric este considerat factor de risc pentru formarea calculilor, studiul prezent demonstrând o asociere liniară și directă între excreția urinară a sodiului și riscul de calculi renali, asociere semnificativă statistic și după ajustarea pentru calciu urinar, sugerând un efect direct asupra cristalizării (4).

Un aport ridicat de sodiu în dietă va crește excreția de calciu și va reduce excreția de citrat, prin mecanisme încă incomplet explicate. În plus calciureza este mai accentuată în prezența clorurii de sodiu, mai mult decât orice altă sare. Un alt studiu legat de riscul litiazei renale la pacienții cu hiper calciurie idiopatică a demonstrat că creșterea aportului de sodiu de la 80 la 200 mEq/zi a condus la o creștere cu aproape 40% a excreției de calciu, fapt care poate avea consecință osteopenia. Amploarea clinică a acestor efecte asupra formării calculilor este dificil de apreciat dar sunt studii care apreciază magnitudinea consecințelor, de exemplu în cadrul studiului Women's Health Initiative, riscul de formare a calculilor a fost cu 61% mai mare în rândul femeilor din chintila cu cel mai mare aport de sodiu, comparativ cu cea mai mică chintilă (8).

Uricozuria

Între acidul uric și riscul de formare a calculilor a fost observată asocierea indirectă în toate cele trei cohorte și studiul a infirmat ipoteza că uricozuria mai mare reprezintă un factor de risc pentru formarea calculilor de oxalat de calciu (4). Acest studiu consideră că acidul uric nu ar trebui să fie luat în considerare în raport cu riscul de formare a calculilor de calciu.

Acidul uric urinar mai mare (valori acceptate 750-800 mg /urina din 24 ore) poate fi un factor de risc pentru formarea calculilor de acid uric, deși studiile consideră că factorul de risc major pentru calculii de acid uric este un pH urinar acid persistent.

Citraturia

O substanță considerată a fi un inhibitor principal al formării calculilor de calciu este citratul. Citratul urinar scăzut poate apărea izolat la pacienții cu litiază renală sau în combinație cu alte modificări ca hiper calciuria sau hiper oxaluria. Hipocitraturia a fost definită ca excreția de citrat sub 320 mg/zi, asocierea cu riscul de formare a calculilor este liniară și indirectă.

pH-ul urinar

Studiul discutat evidențiază faptul că pH-ul urinar este singurul factor care nu a fost asociat semnificativ cu formarea de calculi. Totuși s-a observat o proporție mai mare de calculi la pH urinar ridicat (mai probabil calculi de fosfat de calciu). Ca posibile erori/ limite ale studiului au fost luate în discuție două aspecte, faptul că compoziția calculilor nu a fost cunoscută pentru toți participanții și că revizuirea datelor medicale pe un subgrup din cohortele studiate au confirmat predominanța oxalatului de calciu ca componentă a calculilor.

Este acceptat că pietrele de oxalat de calciu nu sunt dependente de pH în intervalul fiziologic.

O urină acidă (tipică pentru majoritatea persoanelor) favorizează precipitarea acidului uric atunci când pH-ul este constant de 5,5 sau mai puțin prin urmare ar favoriza formarea calculilor de acid uric.

O urină alcalină (prezentă în infecții ale tractului urinar și la persoane cu un aport alimentar mai mare de alcali) favorizează apariția calculilor de fosfat de calciu, de obicei atunci când pH-ul este de 6,5 sau mai mare.

Volumul urinar din 24 de ore

Volumul de urină a prezentat de asemenea o asociere liniară și indirectă cu riscul de formare a calculilor urinari.

Volumul de urină mai mare este asociat cu un risc mai scăzut de formare a pietrelor la rinichi, iar acesta depinde în primul rând de aportul total de lichide care se dovedește a fi cel mai important factor protector împotriva formării calculilor.

Concluzii

Apariția litiazei renale este mai puțin probabilă la cei cu volum de urină mai mare și valori urinare mai mari ale citratului, potasiului, magneziului și acidului uric.

Riscul pentru dezvoltarea calculilor renali, în majoritatea lor oxalați și fosfați de calciu este semnificativ mai mare la cei cu excreții urinare mari ale calciului, oxalatului, fosforului și sodiului.

Aciditatea urinei nu este corelată cu riscul de formare de calculi renali.

Importanța cea mai mare pentru riscul crescut de litiază renală îl au calciuria, citraturia și volumul urinar.

Toți parametrii studiați au o relație liniară/aproape liniară, asociată direct pentru calciu, oxalat, sodiu și fosfor și indirectă pentru volumul urinar, acid uric, citrat, potasiu și magneziu.

Bibliografie

1. Scales CD Jr et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *European urology* 2012;62(1):160-5. Available from: doi:10.1016/j.eururo.2012.03.052.
2. Api C, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis* 2012;49(1):27-39. Available from:doi:10.1007/s00240-020-01210-w.
3. Victoriano R et al. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in urology* 2010;12:2-3: e86-96.
4. Ferraro PM et al. 24-Hour Urinary Chemistries and Kidney Stone Risk. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2024;84(2):164-169. Available from: doi:10.1053/j.ajkd.2024.02.010.
5. Wallach J. *Urina*. In Interpretarea testelor de diagnostic. Romania: Editura Stiintelor Medicale:2001.121-124.
6. Frick, KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2003;14(4):1082-95. Available from: doi:10.1097/01.asn.0000062960.26868.17.
7. Ferraro PM et al. Vitamin D Intake and the Risk of Incident Kidney Stones. *The Journal of urology* 2017;197(2):405-410. Available from: doi:10.1016/j.juro.2016.08.084.
8. Martini LA et al. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. *Clinical nephrology* 2000;54(2): 85-93.
9. Sorensen MD et al. Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: a report from the WHI OS. *The*

Journal of urology 2012;187(5):1645-9. Available from: doi:10.1016/j.juro.2011.12.077

10. CDC. *CDC Recommends Lowering the Age for Pneumococcal Vaccination from 65 to 50 Years Old*. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s1023-pneumococcal-vaccination.html>. [Accessed 10th November 2024].