

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΤΗΣ ΛΙΘΙΑΣΗΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Παπαχρήστου Χρήστος MD, PhD
Χειρουργός Ουρολόγος
Ουρολογικό Τμήμα ΕΛ.ΑΣ

13^η Εκπαιδευτική Εβδομάδα Ειδικευομένων Ουρολόγων



ΣΧΕΔΙΟ ΟΜΙΛΙΑΣ

- Εισαγωγή στη λιθίαση
- Αναγκαιότητα μεταβολικού ελέγχου
- Σε ποιους ασθενείς απευθύνεται
- Με ποιον τρόπο πραγματοποιείται
- Διόρθωση υποκείμενων μεταβολικών διαταραχών
- Μηνύματα - Συμπεράσματα

ΟΡΙΣΜΟΣ ΛΙΘΙΑΣΗΣ

- Παρουσία λίθου σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της αποχετευτικής οδού του ουροποιητικού συστήματος



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Γεωγραφικοί
- Διαιτητικοί
- Κλιματικοί
- Γενετικοί
- Εθνικιστικοί

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Συχνότητα εμφάνισης από 1 έως 20%
- > 10% σε χώρες με υψηλό επίπεδο διαβίωσης όπως Σουηδία, Καναδάς, ΗΠΑ

Table 3.1.1: Prevalence and incidence of urolithiasis from two European countries [6, 7]

	Germany 2000 (%)	Spain 2007 (%)
<i>Prevalence</i>	4.7	5.06
Females	4.0	NA
Males	5.5	NA
<i>Incidence</i>	1.47	0.73
Females	0.63	NA
Males	0.84	NA

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΙΘΩΝ ΒΑΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ



Μη φλεγμονώδεις λίθοι

Οξαλικό ασβέστιο 60%

Φωσφορικό ασβέστιο 20%

Ουρικό οξύ 10%

Φλεγμονώδεις λίθοι 7%

Υδροξυαπατίτης

Ουρικό αμμώνιο

Εναμμώνιο φωσφορικό μαγνήσιο

Γεννητικής αιτιολογίας

Κυστίνη 3%

Ξανθίνη

2,8 διυδρόξυ-αδενίνη

Φαρμακευτικοί λίθοι 1%



ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΑΚΤΙΝΟΣΚΙΕΡΟΙ	ΜΕΤΡΙΑ ΑΚΤΙΝΟΣΚΙΕΡΟΙ	ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΠΕΡΑΤΟΙ
Οξαλικού ασβεστίου (διυδρικού)	Απατίτης	Ουρικού οξέως
Οξαλικού ασβεστίου (μονουδρικού)	Εναμμώνιο φωσφορικό μαγνήσιο	Φαρμακευτικοί λίθοι – 2,8 διυδρόξυαδενίνη
Φωσφορικού ασβεστίου	Κυστίνης	Ξανθίνη
		Ουρικό αμμώνιο

** Λίθοι ινδιναβίρης **

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΣΗ ΜΕΓΕΘΟΥΣ

- Έως 5mm
- 5-10mm
- 10-20mm
- >20mm

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΣΗ ΘΕΣΗΣ

- Άνω-μέσο-κάτω κάλυκα
- Νεφρική πύελο
- Άνω-μέσο-κάτω 3μόριο ουρητήρα
- Ουροδόχο κύστη

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΛΙΘΟΓΕΝΕΣΗΣ

- Κορεσμός-Υπερκορεσμός (K_{sp})
- Πυρηνοποίηση
- Αύξηση πυρήνα κρυστάλλου
- Συσσώρευση πυρήνων κρυστάλλου
- Συγκράτηση κρυστάλλου



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΥΝΟΟΥΝ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΕΛΟΥΝ ΤΗ ΛΙΘΙΑΣΗ

Table 1 – Stone promoting and inhibiting factors

Promoting factors	Inhibiting factors
Calcium	Inorganic
Sodium	Citrate
Oxalate	Magnesium
Urate	Pyrophosphate
Cystine	Organic
Low urine pH	Tamm-Horsfall protein
Tamm-Horsfall protein	Urinary Prothrombin fragment 1
Low urine flow	Protease inhibitor: inter α inhibitor
	Glycosaminoglycans
	Osteopontin (Uropontin)
	Renal lithostathine
	Other Bikunin, Calgranulin
	High urine flow

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



Γιατί ;

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Νόσος με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής
- 15% των ανδρών και 7% των γυναικών θα εμφανίσουν λίθο έστω μία φορά στη ζωή τους

“Wisconsin Medical Journal 2008 “

- Επίπτωση σε βιομηχανικές χώρες 0,5-1% / έτος
- Παγκόσμια αύξηση των περιστατικών λιθίασης

“National Health and Nutrition Examination Survey III 2007-2010”

- Συχνές υποτροπές : **10%** στο έτος
50% στη 10ετία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Σημαντικές ιατρο-οικονομικές επιπτώσεις
\$2,1 billion 2000 στις ΗΠΑ
“Urol Clin N Am 2013 ”
- Η πρόληψη μειώνει σημαντικά το κόστος κατά
\$3226/ασθενή/έτος
“Parks & Coe Kidney Int 1996 “
- Με τον κατάλληλο έλεγχο ανιχνεύεται αίτιο λιθίασης σε ποσοστό έως 80%

Οι ασθενείς ενδιαφέρονται για την πρόληψη της λιθίασης

Εκδήλωση ενδιαφέροντος	Πρωτοεμφανιζόμενη λιθίαση	Υποτροπιάζουσα λιθίαση
Επεξήγηση αιτιολογίας	95%	96%
Αποτροπή μελλοντικών υποτροπών	99%	98%
Προθυμία για συλλογή ούρων 24ωρου	92%	99%
Προσφέρθηκε διερεύνηση απο ουρολόγο	30%	46%

Grampsas SA, Moore M, ChandhokcPS. 10-year experience with extracorporeal shockwave lithotripsy in the state of Colorado. J Endourol 2000;14:711.

ΣΤΟΧΟΣ

- Εντόπιση ασθενών υψηλού κινδύνου για υποτροπή
- Αντιμετώπιση υποκείμενης μεταβολικής διαταραχής
- Πρόληψη υποτροπών

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



Σε ποιους ασθενείς ;

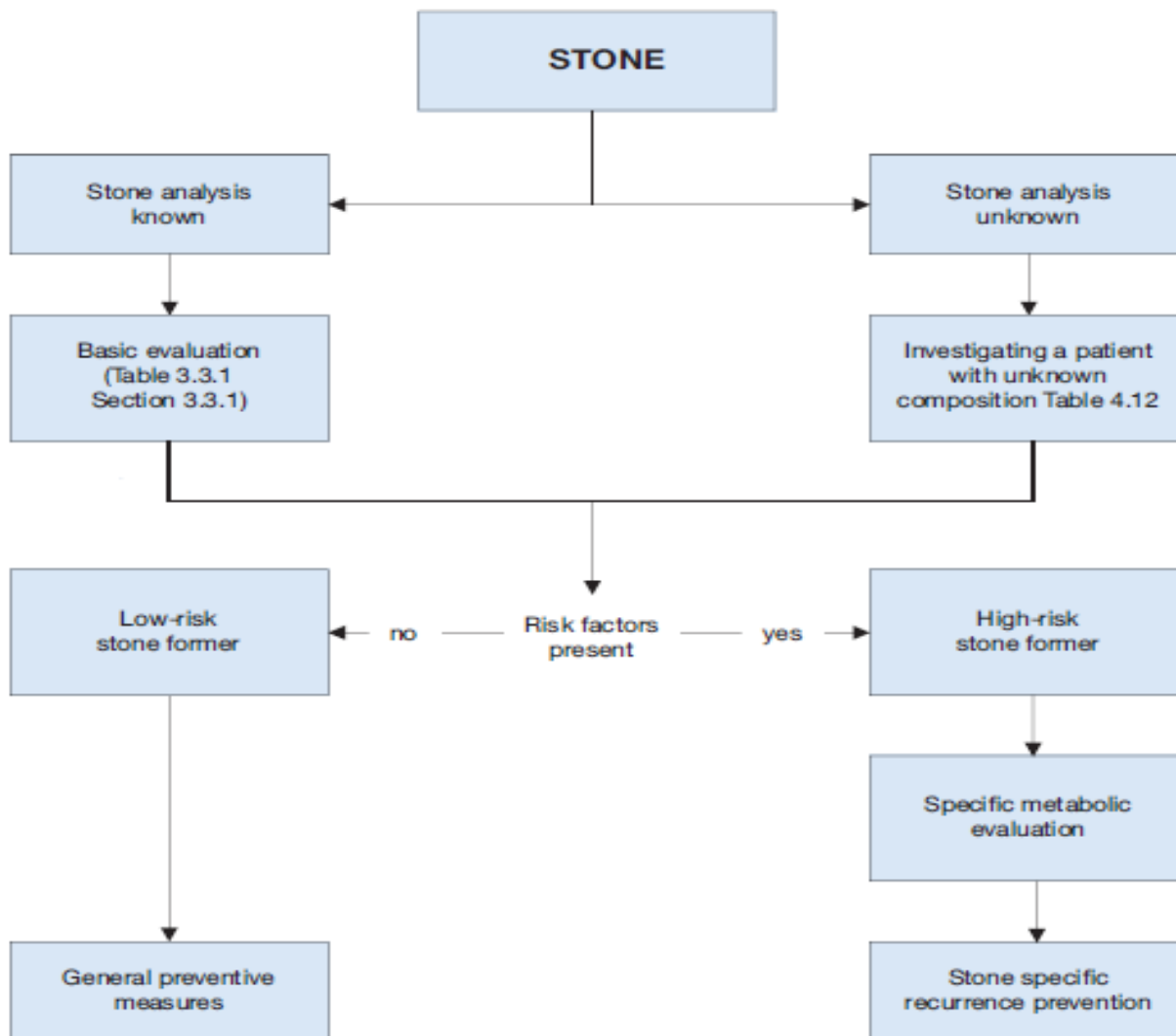
- **ΟΛΟΙ** οι ασθενείς δικαιούνται και **ΠΡΕΠΕΙ** να υποβάλλονται σε διερεύνηση-μεταβολικό έλεγχο ανάλογα με το ιστορικό και το προφίλ του καθενός

ΑΝΤΙΛΟΓΟΣ

- 50% των ασθενών που υποτροπιάζουν , έχουν ΜΟΝΟ 1 υποτροπή στη ζωή τους
- Μόνο 10 % των ασθενών που υποτροπιάζουν , θα έχουν > από 3 υποτροπές
- Πρόληψη σε ασθενείς που υποτροπιάζουν λιγότερο από 1 φορά κάθε 3 χρόνια , ίσως να μην είναι cost-effective

“Wisconsin Medical Journal 2008 “

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΛΙΘΙΑΣΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



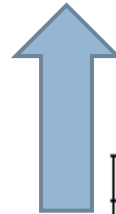
ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



□ Ανάλυση του λίθου

- Κρυσταλλογραφία με ακτίνες Χ
- Υπέρυθρος φασματοσκοπία
- Χημική ανάλυση ??

ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ ?



Recommendations	LE	GR
Always perform stone analysis in first-time formers using a valid procedure (XRD or IRS).	2	A
Repeat stone analysis in patients: <ul style="list-style-type: none">• presenting with recurrent stones despite drug therapy;• with early recurrence after complete stone clearance;• with late recurrence after a long stone-free period because stone composition may change [38].	2	B

□ Έμμεση εκτίμηση σύστασης λίθου

- Ακτινοσκιερότητα -Ακτινοδιαπερατότητα
- Καλλιέργεια ούρων (μικρόβια)
- Γενική ούρων (ΡΗ ,κρύσταλλοι, nitroprusside test)



ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

□ Εξετάσεις ούρων

Urine	GR
Dipstick test of spot urine sample	A*
• red cells	
• white cells	
• nitrite	
• approximate urine pH	A
Urine microscopy and/or culture	

- Γενική ούρων : ΡΗ, λευκοκύτταρα, νιτρικά ,
ερυθροκύτταρα, ειδικό βάρος, κρύσταλλοι

- Καλλιέργεια ούρων



ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

□ Αιματολογικός έλεγχος

- Ca, Na, K

- Κρεατινίνη, ουρία

- Ουρικό οξύ

Blood	A*
Serum blood sample	
• creatinine	
• uric acid	
• (ionised) calcium	
• sodium	
• potassium	



ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΥΨΗΛΟΥ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΛΙΘΩΝ

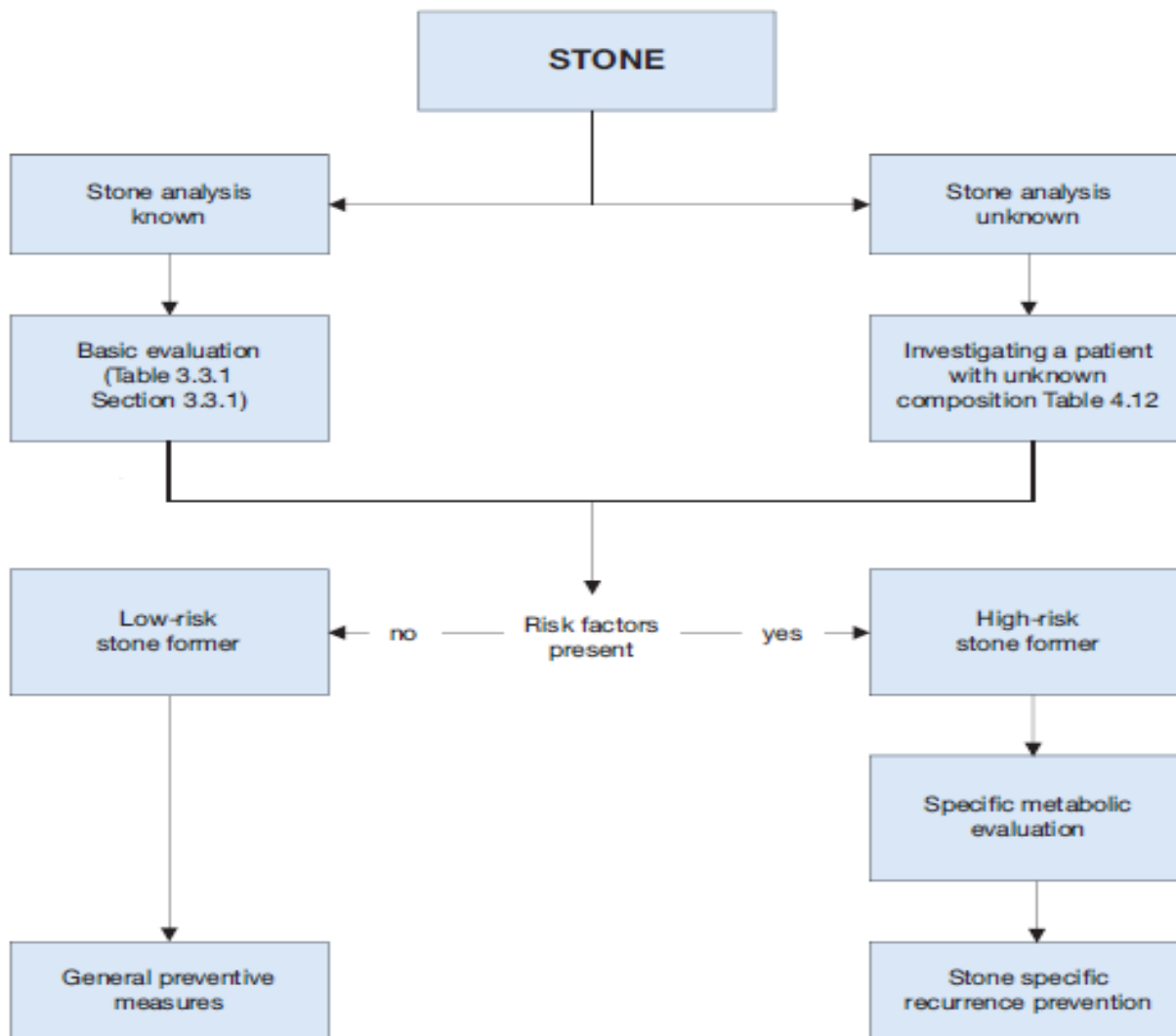
General factors	Genetically determined stone formation
Early onset of urolithiasis (especially children and teenagers)	Cystinuria (type A, B and AB)
Familial stone formation	Primary hyperoxaluria (PH)
Brushite-containing stones ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	Renal tubular acidosis (RTA) type I
Uric acid and urate-containing stones	2,8-Dihydroxyadeninuria
Infection stones	Xanthinuria
Solitary kidney (the kidney itself does not particularly increase the risk of stone formation, but prevention of stone recurrence is of more importance)	Lesch-Nyhan syndrome
Diseases associated with stone formation	Cystic fibrosis
Hyperparathyroidism	Drug-induced stone formation (see Table 4.11)
Metabolic syndrome	Anatomical abnormalities associated with stone formation
Nephrocalcinosis	Medullary sponge kidney (tubular ectasia)
Polycystic kidney disease (PKD)	Ureteropelvic junction (UPJ) obstruction
Gastrointestinal diseases (i.e., jejunio-ileal bypass, intestinal resection, Crohn's disease, malabsorptive conditions, enteric hyperoxaluria after urinary diversion) and bariatric surgery [20]	Calyceal diverticulum, calyceal cyst
Sarcoidosis	Ureteral stricture
Spinal cord injury, neurogenic bladder	Vesico-uretero-renal reflux
	Horseshoe kidney
	Ureterocele
	Environmental factors
	Chronic lead exposure

ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Fluid intake (drinking advice)	Fluid amount: 2.5-3.0 L/day
	Circadian drinking
	Neutral pH beverages
	Diuresis: 2.0-2.5 L/day
	Specific weight of urine: < 1010
Nutritional advice for a balanced diet	Balanced diet*
	Rich in vegetables and fibre
	Normal calcium content: 1-1.2 g/day
	Limited NaCl content: 4-5 g/day
	Limited animal protein content: 0.8-1.0 g/kg/day
Lifestyle advice to normalise general risk factors	BMI: retain a normal BMI level
	Adequate physical activity
	Balancing of excessive fluid loss



ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΛΙΘΙΑΣΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Συλλογή ούρων 24ώρου (απαιτούνται 2 δείγματα τουλάχιστον)
 - Όγκος ούρων
 - Κρεατινίνη
 - Ca, Mg, P, Na, K
 - PH
 - Κιτρικά
 - Οξαλικά
 - Ουρικό οξύ

ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

- Απαιτείται (ιδανικά) ο άρρωστος να είναι ελεύθερος λίθου (20μέρες) .
- Φυσιολογική δίαιτα
- Απουσία αιματουρίας
- Απουσία απόφραξης ουροποιητικού
- Μεσοδιάστημα 2-4 εβδομάδων απο προηγούμενη ESWL ή ενδοουρολογική επέμβαση

ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ-ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

- Επανάληψη της συλλογής ούρων 24ώρου 8-12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας
- Επανάληψη 1 φορά το χρόνο εφόσον έχει επέλθει ομαλοποίηση των παραμέτρων
- Χρήση βορικού οξέως
- Χρήση 5% ισοπροπανόλη
- Φύλαξη ούρων σε θερμοκρασία <8C
- Μέτρηση PH σε φρέσκο δείγμα ούρων

** συνεννόηση με το εργαστήριο**

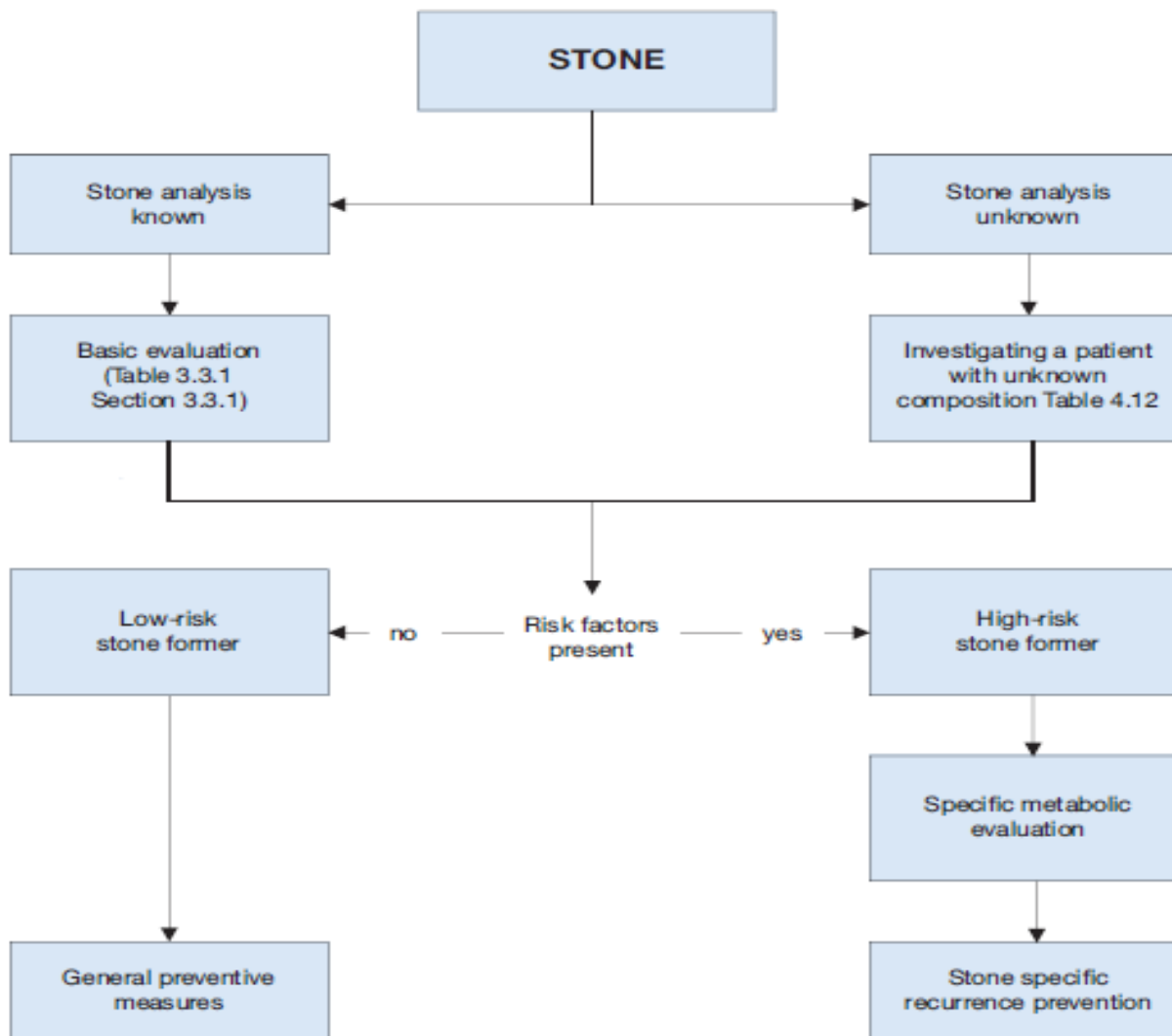
Φυσιολογικές τιμές παραμέτρων ούρων

Urinary Parameters	Reference ranges and limits for medical attention
pH	Constantly > 5.8
	Constantly > 7.0
	Constantly \leq 5.8
Specific weight	> 1.010
Creatinine	7-13 mmol/day females
	13-18 mmol/day males
Calcium	> 5.0 mmol/day
	\geq 8.0 mmol/day
Oxalate	> 0.5 mmol/day
	0.45-0.85 mmol/day
	\geq 1.0 mmol/day
Uric acid	> 4.0 mmol/day (women), 5 mmol/day (men)
Citrate	< 2.5 mmol/day
Magnesium	< 3.0 mmol/day
Inorganic phosphate	> 35 mmol/day
Ammonium	> 50 mmol/day
Cystine	> 0.8 mmol/day

Φυσιολογικές τιμές παραμέτρων αίματος

Blood parameter	Reference range	
Creatinine	20-100 $\mu\text{mol/L}$	
Sodium	135-145 mmol/L	
Potassium	3.5-5.5 mmol/L	
Calcium	2.0-2.5 mmol/L (total calcium)	
	1.12-1.32 mmol/L (ionised calcium)	
Uric acid	119-380 $\mu\text{mol/L}$	
Chloride	98-112 mmol/L	
Phosphate	0.81-1.29 mmol/L	
Blood gas analysis	pH	7.35-7.45
	pO ₂	80-90 mmHg
	pCO ₂	35-45 mmHg
	HCO ₃	22-26 mmol/L
	BE	± 2 mmol/L

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΛΙΘΙΑΣΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ





Λιθίαση ουρικού οξέως

Λιθίαση κυστίνης

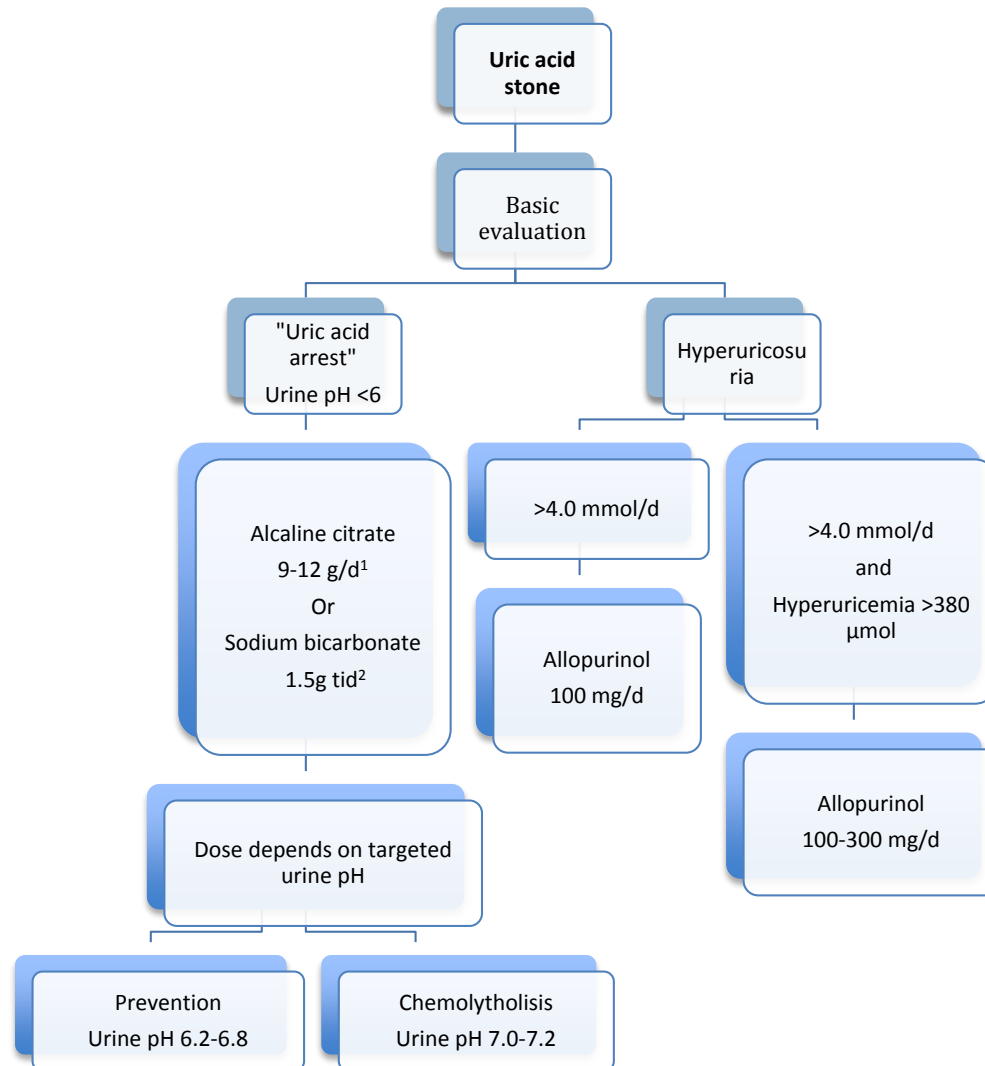
Φαρμακευτική λιθίαση

Λιθίαση στρουβίτη

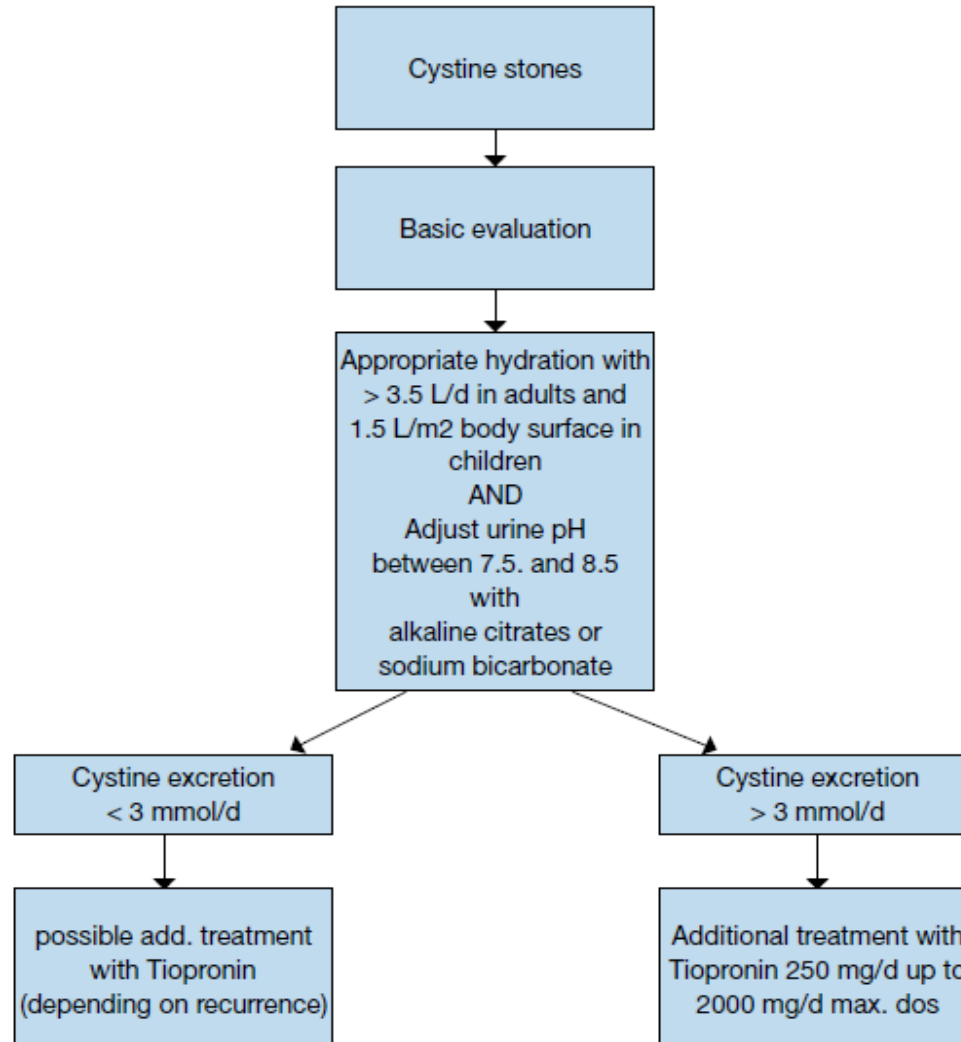
Λιθίαση οξαλικού ασβεστίου

Λιθίαση φωσφορικού ασβεστίου

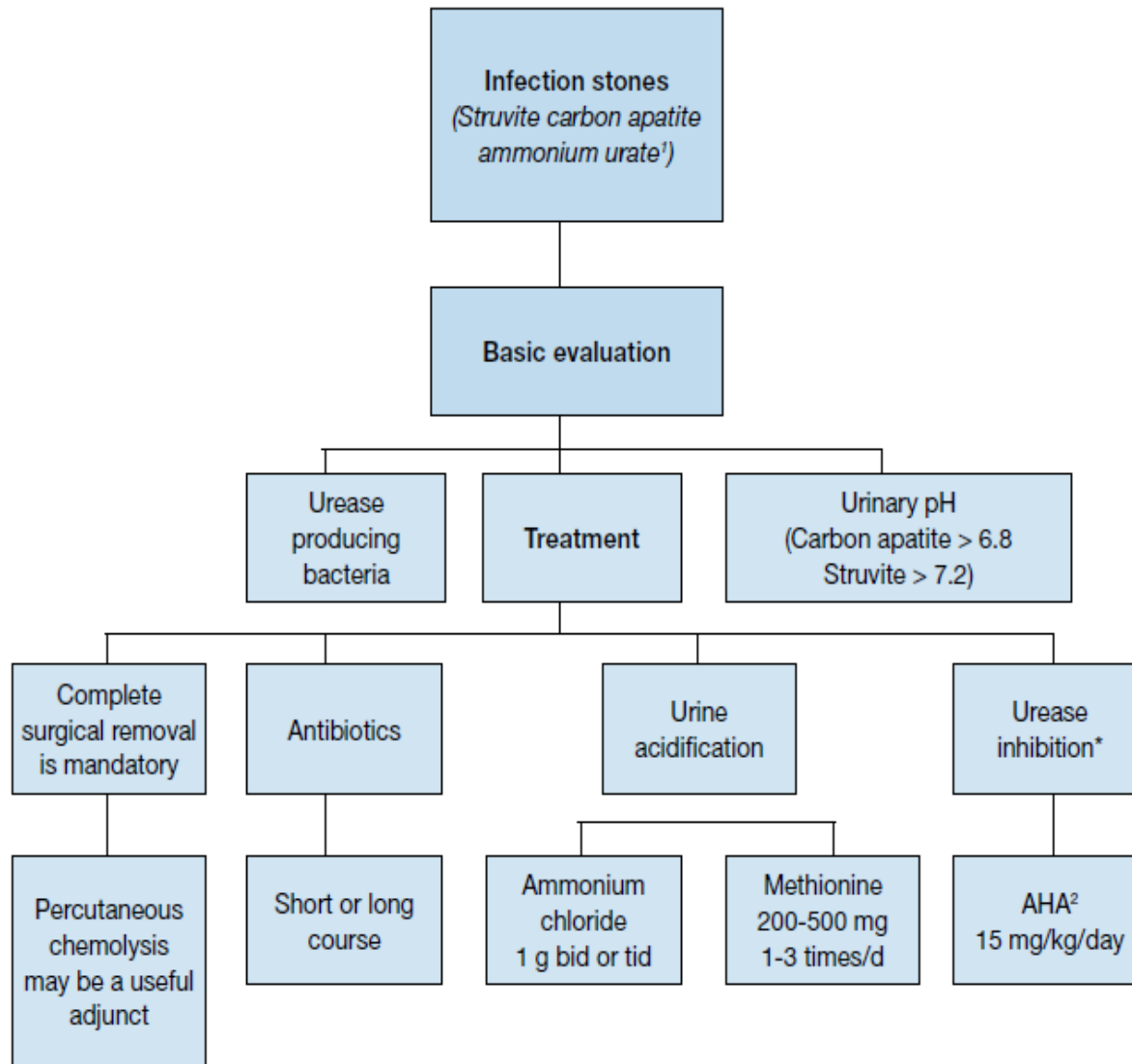
ΛΙΘΙΑΣΗ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ



ΛΙΘΙΑΣΗ ΚΥΣΤΙΝΗΣ

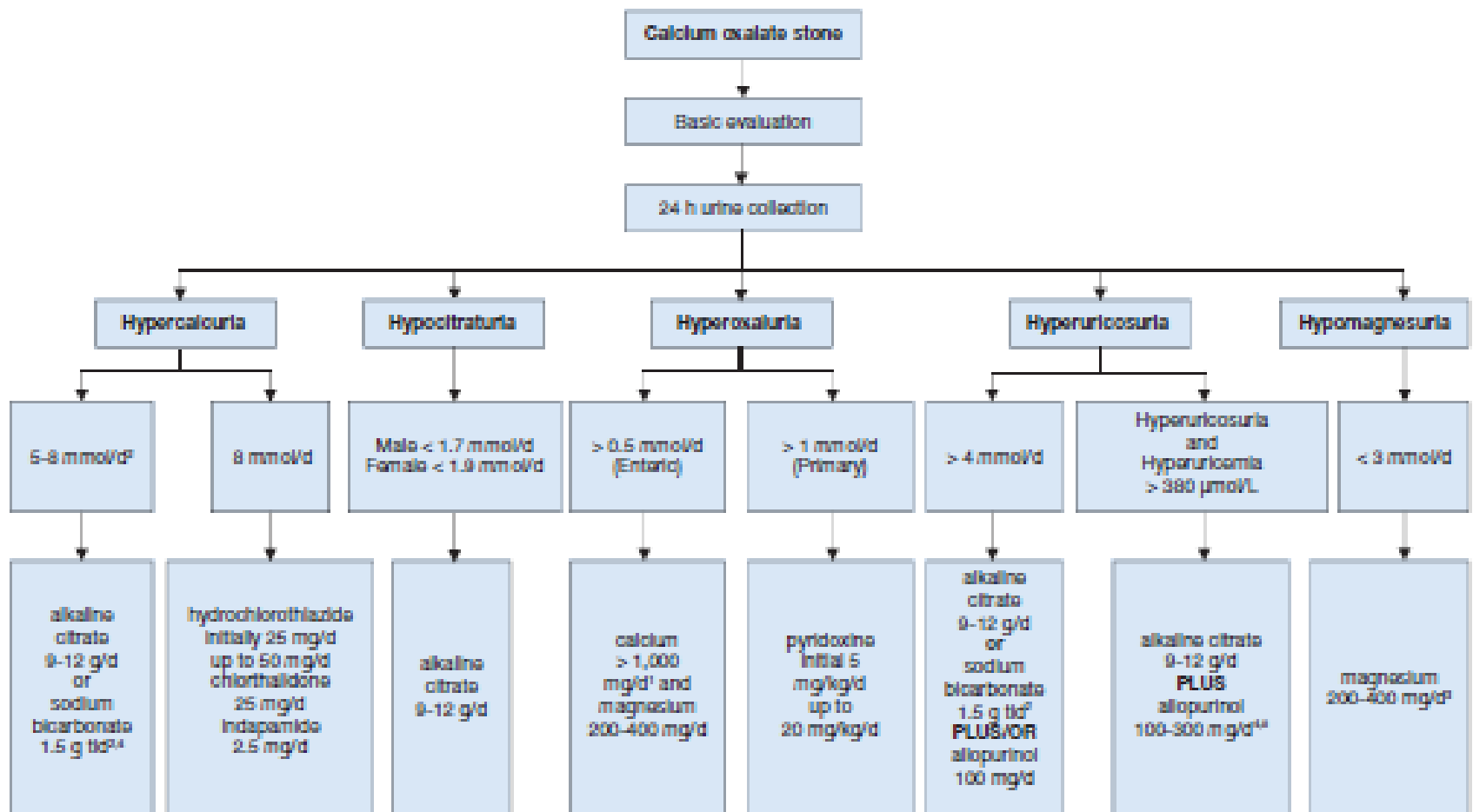


ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΛΙΘΙΑΣΗ



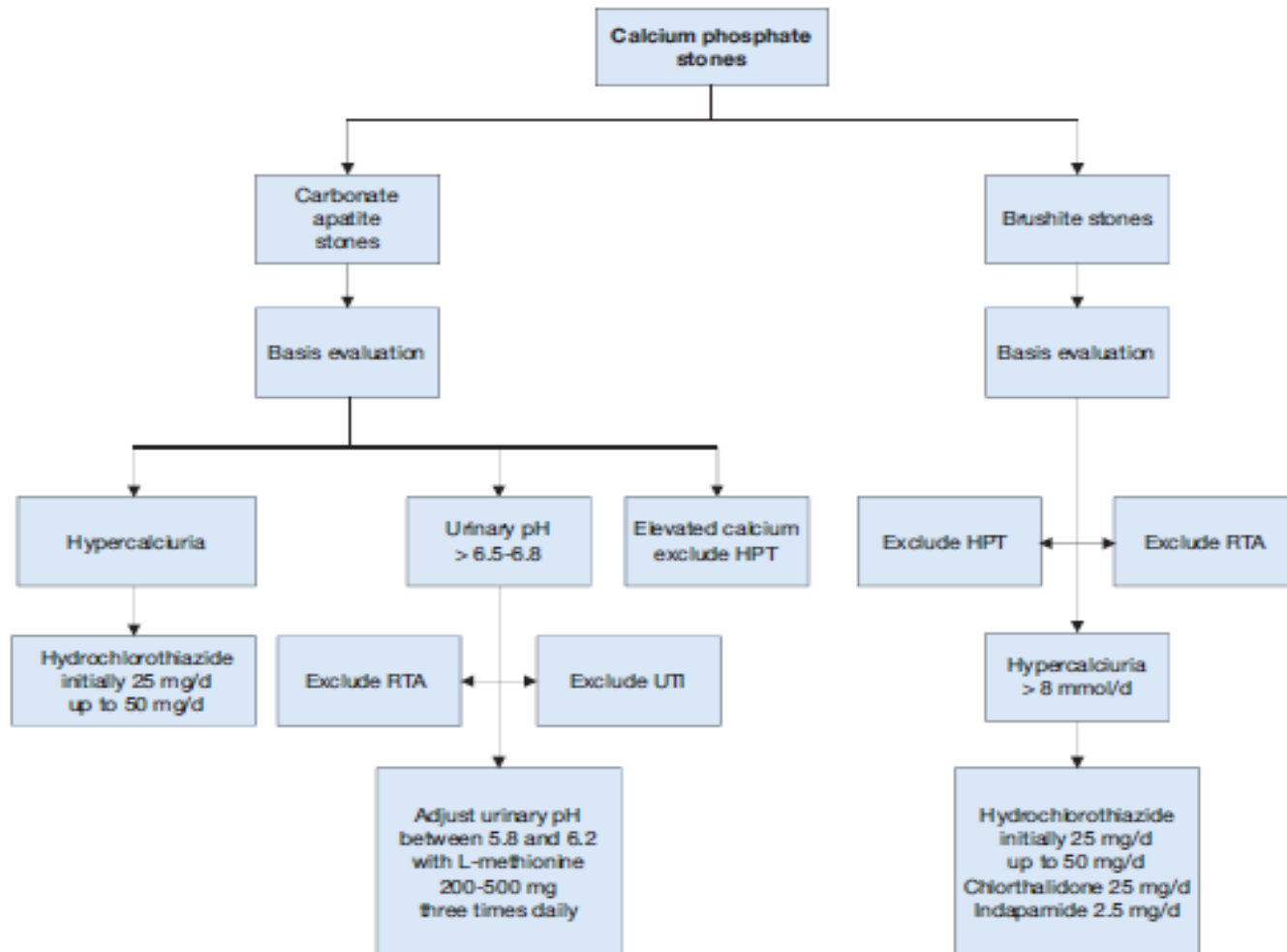
Λιθίαση οξαλικού Ca

Figure 4.2: Diagnostic and therapeutic algorithm for calcium oxalate stones



Λιθίαση φωσφορικού Ca

Figure 4.3: Diagnostic and therapeutic algorithm for calcium phosphate stones



Διερεύνηση ασθενών με λίθους αγνώστου αιτιολογίας

Investigation	Rationale for investigation
Medical history	<ul style="list-style-type: none">• Stone history (former stone events, family history)• Dietary habits• Medication chart
Diagnostic imaging	<ul style="list-style-type: none">• Ultrasound in case of a suspected stone• Unenhanced helical CT• (Determination of Hounsfield units provides information about the possible stone composition)
Blood analysis	<ul style="list-style-type: none">• Creatinine• Calcium (ionised calcium or total calcium + albumin)• Uric acid
Urinalysis	<ul style="list-style-type: none">• Urine pH profile (measurement after each voiding, minimum 4 times daily)• Dipstick test: leukocytes, erythrocytes, nitrite, protein, urine pH, specific weight• Urine culture• Microscopy of urinary sediment (morning urine)• Cyanide nitroprusside test (cystine exclusion)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΛΙΘΙΑΣΗ

Drug stones are induced by pharmacological treatment [504] (Table 4.11). Two types exist:

- stones formed by crystallised compounds of the drug;
- stones formed due to unfavourable changes in urine composition under drug therapy.

Table 4.11: Compounds that cause drug stones

Active compounds crystallising in urine
• Allopurinol/oxypurinol
• Amoxicillin/ampicillin
• Ceftriaxone
• Quinolones
• Ephedrine
• Indinavir
• Magnesium trisilicate
• Sulphonamides
• Triamterene
• Zonisamide
Substances impairing urine composition
• Acetazolamide
• Allopurinol
• Aluminium magnesium hydroxide
• Ascorbic acid
• Calcium
• Furosemide
• Laxatives
• Methoxyflurane
• Vitamin D
• Topiramate

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΛΙΘΙΑΣΗ

4.10 2,8-Dihydroxyadenine stones and xanthine stones [12]

All 2,8-Dihydroxyadenine and xanthine stone formers are considered to be at high-risk of recurrence. Both stone types are rare. Diagnosis and specific prevention are similar to those for uric acid stones.

4.10.1 2,8-Dihydroxyadenine stones

A genetically determined defect of adenine phosphoribosyl transferase causes high urinary excretion of poorly soluble 2,8-Dihydroxyadenine. High-dose allopurinol or febuxostat are important options, but should be given with regular monitoring.

4.10.2 Xanthine stones

Patients who form xanthine stones usually show decreased levels of serum uric acid. There is no available pharmacological intervention.

4.10.3 Fluid intake and diet

Recommendations for general preventive measures apply. Pharmacological intervention is difficult, therefore, high fluid intake ensures optimal specific weight levels of urine < 1.010 . A purine-reduced diet decreases the risk of spontaneous crystallisation in urine.

Λιθίαση matrix

- Ιδιαίτερα σπάνια, <70 περιστατικά στη βιβλιογραφία
- Πιο συχνή στις γυναίκες
- Παράγοντες κινδύνου: λοίμωξη από πρωτέα ή κολοβακτηρίδιο, ΧΝΑ, αιμοδιάλυση, προηγηθέν χ/ο
- Ενδοουρολογική αντιμετώπιση συνήθως διαδερμικά, είναι κριτικής σημασίας
- Μείωση λοιμώξεων και προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης είναι ο ιδανικός τρόπος προφύλαξης από υποτροπές

Diuren

Moduretic

Fludex

Κιτρικό κάλιο

Thiola

Mg, Ca

B6

Zyloric – Zylapour L-Methionine

ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ

- Λιθίαση = καθημερινό πρόβλημα του ουρολόγου
- Αναγκαιότητα μεταβολικού ελέγχου
- Απλός – βασικός μεταβολικός έλεγχος σε συνδυασμό με ανάλυση λίθου για όλους τους ασθενείς
- Εκτεταμένος μεταβολικός έλεγχος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για σχηματισμό λίθων ή υποτροπές
- EAU Guidelines 2017 - Αλγόριθμοι
- *Λιγότερα χειρουργεία και ESWL vs ολοκληρωμένη προσέγγιση ασθενών !!!!!*
- ΣΤΟΧΟΣ : Χαρούμενοι – απαλλαγμένοι από λίθους ασθενείς

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

πρόληψη

...κάλλιον το προλαμβάνειν παρά το θεραπεύειν...

(Ιπποκράτης ο Κώος, 460 - 370 π.χ.)

