
ΛΙΘΙΑΣΗ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ Σ. ΚΑΡΔΑΚΟΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ Γ.Ν.Ν. ΧΑΛΚΙΔΙΚΗΣ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΙΘΙΑΣΗΣ

ΜΕΤΑ ΤΙ ?

Υπάρχει ενδιαφέρον από τους ασθενείς 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 παθολόγο ή ουρολόγο	30%	46%

Πόσο κοστίζει η λιθίαση του νεφρού στις Η.Π.Α;

Cost-effectiveness Treatment Strategies for Stone Disease
for the Practicing Urologist

Elias S. Hyams, MD^a, Brian R. Matlaga, MD, MPH^{b,*}

The prevalence of kidney stones has steadily risen in recent decades, with upward of 8% of the United States' population presently being affected.¹ The economic burden of kidney stone treatment is substantial, with annual estimates up to \$5 billion including direct and indirect costs.

Urol Clin N Am 40 (2013) 129–133

Προϋποθέσεις για την διερεύνηση της λιθίασης

- Δεν απαιτείται ο άρρωστος να είναι ελεύθερος λίθου
- Απουσία απόφραξης ουροποιητικού
- Απουσία αιματουρίας
- Μεσοδιάστημα 2-4 εβδομάδων απο προηγούμενη ESWL ή ενδοουρολογική επέμβαση

Πότε ΔΕΝ είναι απαραίτητη η διερεύνηση της λιθίασης;

- Περιστασιακές υποτροπές (λιγότερες από μια κάθε 5 χρόνια)
- Πρώτο επεισόδιο σε ενήλικα:
 - ✓Λίθος ασβεστίου
 - ✓Απουσία οικογενειακού ιστορικού
 - ✓Απουσία γνωστής μεταβολικής διαταραχής

Πότε χρειάζεται διερεύνηση της λιθίασης;

- Όλοι οι λίθοι ουρικού οξέως και κυστίνης
- Συχνά υποτροπιάζοντες λίθοι ασβεστίου
- Πολλαπλοί λίθοι ασβεστίου
- Ασθενείς με δυσκολίες στη θεραπεία (παχυσαρκία, ανατομικές δυσμορφίες)
- Παιδιά
- Μονήρης νεφρός
- Ασθενείς με νεφρασβέστωση ή οστική νόσο
- Ασθενείς με νόσους γαστρεντερικού (νόσος Crohn, ελκώδης κολίτιδα)

Παράγοντες κινδύνου για υποτροπή λιθίασης

- Έναρξη της νόσου < 25 ετών
- Brushite λιθίαση
- Μονήρης λειτουργικός νεφρός
- Νόσοι :
 - Νόσος Crohn
 - Υπερπαραθυρεοειδισμός
 - Σύνδρομα δυσαπορρόφησης
 - Εκτομή λεπτού εντέρου
 - Σωληναριακή οξέωση
 - Υπερθυρεοειδισμός
 - Σαρκοείδωση
- Φάρμακα (Συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D, ινδιναβίρη, τριαμτερένη)
- Ανατομικές ανωμαλίες:
 - Σπογγώδης Μυελώδης Νεφρός
 - Στένωση PUJ
 - Στένωμα ουρητήρα
 - ΚΟΥΠ
 - Εκκόλπωμα κάλυκα
 - Πεταλοειδής νεφρός

Μεταβολικός έλεγχος λιθίασης

1. Βιοχημική ανάλυση λίθου, το πρώτο καθοριστικό βήμα για την περαιτέρω διερεύνησης και τον μεταβολικό έλεγχο της λιθίασης.
2. Η μεγάλη πλειοψηφία των λίθων είναι μικτοί λίθοι (περισσότερα από ένα στοιχεία). Το κυρίαρχο στοιχείο στην σύνθεση του λίθου έχει προγνωστική αξία.
3. Δείγμα ορού αίματος.
4. Ούρα 24ωρου (προσδιορισμός καταλληλότητας δείγματος και πιστοποίηση του με μέτρηση Cr ούρων), γενικά χαρακτηριστικά ούρων, έλεγχος κρυστάλλων, στοιχείων.

Βιοχημική ανάλυση λίθου

XRD και FTIR (υπέρυθρος φασματοσκοπηση)

Ταξινόμηση λίθων με βάση τη σύστασή τους

- Μονοϋδρικού οξαλικού ασβεστίου Whewellite
- Διυδρικού οξαλικού ασβεστίου Wheddelite
- Διυδρικού ουρικού οξέως Uricite
- Ουρικού αμμωνίου
- Εναμμώνιου φωσφορικού μαγνησίου Struvite
- Καρβονικού απατίτη (φωσφορικού) Dahllite
- Υδροφωσφορικού ασβεστίου Brushite
- Κυστίνης
- ξανθίνης
- 2,8-διυδροξυαδενίνης
- «Φαρμακευτικοί λίθοι»
- Άγνωστης σύστασης

Μεταβολικός έλεγχος λιθίασης

Εκτίμηση γενικών χαρακτηριστικών ούρων:

- Διαύγεια.
- Οσμή: Αμμωνία...ουρεολυτικά βακτήρια.
Υδρόθειο...κυστινουρία.
- Οξύτητα, σαφή επίδραση στην διαλυτότητα.
- Ειδικό βάρος.
- Έμμορφα συστατικά-κρύσταλλοι.

Ουρικού οξέως $\text{PH} > 5,3$ Υπερέκκριση ουρικού.

$< 5,3$ Διαταραχές οξινοποιητικού

μηχανισμού ειλεοστομία, φλεγμονώδεις εντεροπάθειες.

- Κυστίνης, πάντοτε παθογνωμονικοί κυστινουρίας.

Έλεγχος υδροξυπρόλινης ούρων, κυκλικό AMP, PTH σε

συστηματικές νόσους-μεταβολικές διαταραχές (Paget,

~~ιδιοπαθούς υπερασβεστιουρίας, υπερπαραθυρεοειδισμού.~~

Μεταβολικός έλεγχος ΜΗ ασβεστούχων λίθων

- **Ουρικού οξέως:** Cr και ουρικό οξύ ορρού και ούρων, pH ούρων.
- **Struvite:** Αποκλεισμός ανατομικών ανωμαλιών – Μεταβολική διερεύνηση κυρίως σε λίθους περιέχοντες ασβέστιο
- **Κυστίνη:** Καθορισμός επιπέδων κυστίνης ούρων 24ωρου – Παρακολούθηση επίτευξης θεραπευτικών δόσεων φαρμακευτικής θεραπείας

Πρόληψη λιθίασης ουρικού οξέως

Πηγές ουρικού οξέως

- Διατροφή: Ψάρια, πουλερικά, κόκκινο κρέας (50% του συνολικού ουρικού οξέως)
 - De novo σύνθεση
 - Τελικό προϊόν καταβολισμού ιστών
-

Πρόληψη-θεραπεία λιθίασης ουρικού οξέως

- Αύξηση του pH των ούρων μεταξύ 6-6.5 (Κιτρικό Κάλιο ή Διττανθρακικό Νάτριο)
- Έλεγχος του pH από τον ίδιο τον ασθενή
- Μείωση της απέκκρισης ουρικού οξέως με χρήση αλλοπουρινόλης σε:
 - ✓Υπερουριχαιμία
 - ✓Αποτυχία άλλων συντηρητικών μεθόδων
 - ✓Χημειοθεραπεία για μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Πρόληψη υποτροπών φλεγμονωδών λίθων (Struvite)

- Μείωση pH (μείωση αμμωνίας ούρων)
 - Αναστολείς ουρεάσης:
 - ✓Υδροξυουρία
 - ✓Υδροκαρβαμίδη
 - ✓Υδροξαμικό οξύ
 - Συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια: Κεφαλαλγία
-

Θεραπεία-πρόληψη λιθίασης κυστίνης

- Επίτευξη διούρησης $>3000\text{ml}/24\text{hr}$ (απαιτείται κατανάλωση $>150\text{ml}/\text{hr}$ υγρών)
- Αλκαλοποίηση των ούρων με κιτρικό κάλιο για επίτευξη $\text{pH} >7.5$
- Όταν συγκέντρωση κυστίνης $<3-3.5\text{mmol}/24\text{hr}$ τότε ασκορβικό οξύ ($3-5\text{gr}/24\text{hr}$)
- Όταν συγκέντρωση κυστίνης $>3.5\text{mmol}/24\text{hr}$ τότε Thiola ($250-2000\text{mg}/24\text{hr}$) ή Καπτοπρίλη ($75-150\text{mg}/24\text{hr}$)

Μεταβολικός έλεγχος ασβεστούχων λίθων

- Βασική διερεύνηση (γενικός ουρολόγος)
 - Αναλυτική διερεύνηση (εξειδικευμένα ακαδημαϊκά κέντρα λιθίασης)
 - Κύρια διαφορά είναι στη διάκριση των διαφόρων τύπων υπερασβεστιουρίας
-

Βασική διερεύνηση λίθων ασβεστίου

- Προσδιορισμός: ασβεστίου, νατρίου, καλίου, ουρίας, κρεατινίνης, CO₂, χλωρίου, ουρικού οξέως ορρού
 - Δυο τυχαία δείγματα ούρων 24ωρου για προσδιορισμό: όγκου, κρεατινίνης, ασβεστίου, οξαλικού, ουρικού οξέως, κιτρικού, νατρίου
-

Αναλυτική διερεύνηση λίθων ασβεστίου

- Όμοιες εξετάσεις ορού αίματος (PTH, vitD, Καλσιτονίνη.)
- Δυο τυχαία δείγματα ούρων 24ωρου όπου επιπλέον ελέγχονται K^+ , Ph, Mg
- Ακολουθεί μια εβδομάδα δίαιτας χαμηλής σε Ca^{2+} , Na^+ , ουρικό οξύ και πουρίνες
- Νέο δείγμα ούρων 24ωρου
- Στη συνέχεια “load test” ασβεστίου και δυο μετρήσεις κλάσματος Ca/Cr

Παθολογικές καταστάσεις μετά την μεταβολική διερεύνηση

- Χαμηλός όγκος ούρων (<2L/d)
- Υπερουρικοζουρία (>750mg/d)
- Υπεροξαλουρία (>40mg/d)
- Υποκιτρουρία (<300mg/d)
- Υπερασβεστιουρία (>250mg/d γυναίκες
>300mg/d άντρες)

Παθολογικές καταστάσεις μετά την μεταβολική διερεύνηση

- Υπερουρικοζουρία (>750mg/d)
- Χαμηλός όγκος ούρων (<2L/d)
- Υπεροξαλουρία (>40mg/d)
- Υποκιτρουρία (<300mg/d)
- Υπερασβεστιουρία (>250mg/d γυναίκες
>300mg/d άντρες)

Χαμηλός όγκος ούρων

- Ενυδάτωση >2 lt/24hr

Σκληρότητα νερού αλλάζει τις παραμετρούς των ούρων
Αυξάνει Ca, Mg, citrate- **δεν αυξάνει** οξαλικά, ουρικό οξύ, οξύτητα και όγκο ούρων. **Χωρίς** κλινική σημασία στην λιθίαση. Schwartz et al 2002.

Ανθρακούχα νερά **μειώνουν** τον κίνδυνο υποτροπών.

- Αυξημένη λήψη υγρών 2 ώρες μετά κάθε γεύμα
- Αύξηση λήψης υγρών ικανή να προκαλεί αφύπνιση και άρα κινητοποίηση ασθενούς κατά τις νυκτερινές ώρες

Παθολογικές καταστάσεις μετά την μεταβολική διερεύνηση

- Χαμηλός όγκος ούρων (<2L/d)
- Υπερουρικοζουρία (>750mg/d)
- Υπεροξαλουρία (>40mg/d)
- Υποκιτρουρία (<300mg/d)
- Υπερασβεστιουρία (>250mg/d γυναίκες
>300mg/d άντρες)

Υπερουρικοζουρία

(20% ασθενών με λιθίαση οξαλικού αβεστίου)

- Ρόλος ουρικού οξέως στη λιθίαση οξαλικού αβεστίου:
 - ✓ Πυρηνοποίηση με επίταξη
 - ✓ Αδρανοποίηση αναστολέων λιθίασης στα ούρα όπως είναι οι γλυκοζαμινογλυκάνες
 - ✓ Διευκόλυνση σχηματισμού οξαλικού αβεστίου από οξαλικά άλατα
- Θεραπεία: Δίαιτα χαμηλή σε πουρίνες ή/και αλλοπουρινόλη

Πιθανές διαγνώσεις μετά μεταβολική διερεύνηση

- Χαμηλός όγκος ούρων (<2L/d)
- Υπερουρικοζουρία (>750mg/d)
- Υπεροξαλουρία (>40mg/d)
- Υποκιτρουρία (<300mg/d)
- Υπερασβεστιουρία (>250mg/d γυναίκες
>300mg/d άντρες)

Υπεροξαλουρία

- Πρωτοπαθής:
 - ✓ Σπάνια μεταβολική πάθηση
 - ✓ Συνήθως θανατηφόρα κατά την παιδική ηλικία
- Δευτεροπαθής:
 - ✓ Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
 - ✓ Έκτομή λεπτού εντέρου
 - ✓ Θεραπεία:
 - Δίαιτα χαμηλή σε οξαλικό (σπανάκι, ξηροί καρποί, σοκολάτα, τσάι, σόγια)
 - Σε αποτυχία: χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου
 - Πυριδοξίνη
- Θεραπεία- Προβιοτικά

Kumar R, Mukherjee M, Bhandari M, Kumar A, Sidhu H, Mittal RD. Role of Oxalobacter formigenes in calcium oxalate stone disease: a study from north India. Eur Urol. 2002; 41(3): 318

Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, Quessenberry CP, Duncan D, Citron J. Randomized control trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. Am J Epidemiol 1996; 144: 25.

Πιθανές διαγνώσεις μετά την μεταβολική διερεύνηση

- Χαμηλός όγκος ούρων (<2L/d)
 - Υπερουρικοζουρία (>750mg/d)
 - Υπεροξαλουρία (>40mg/d)
 - Υποκιτρουρία (<300mg/d)
 - Υπερασβεστιουρία (>250mg/d γυναίκες
>300mg/d άντρες)
-

Υποκιτρουρία

- Χορήγηση Κιτρικού Καλίου (60-120mEq/24hr)
- Μηχανισμός δράσης:
 - ✓ Αναστολέας συσσωμάτωσης κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου
 - ✓ Ενώνεται με ασβέστιο σχηματίζοντας ευδιάλυτο άλας κιτρικού ασβεστίου
 - ✓ Ίσως αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου
- Καλή ανεκτικότητα (σπάνια ήπιες γαστρ/κες διαταραχές)

Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, Rousaud A, Pak CY. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol. 1993; 150(6): 1761–1764.

Πιθανές διαγνώσεις μετά μεταβολική διερεύνηση

- Χαμηλός όγκος ούρων (<2L/d)
 - Υπερουρικοζουρία (>750mg/d)
 - Υπεροξαλουρία (>40mg/d)
 - Υποκιτρουρία (<300mg/d)
 - Υπερασβεστιουρία (>250mg/d γυναίκες
>300mg/d άντρες)
-

Τύποι υπερασβεστιουρίας

- Διαταραχή απορρόφησης ασβεστίου (τύπος I, II, III)
- Υπερασβεστιουρία λόγω νεφρικής «διαρροής»
- Υπερασβεστιουρία αποδόμησης(οστική νόσος, υπερπαραθυρεοειδισμός) <5% λίθων

Πρόληψη-Θεραπεία διαφόρων τύπων υπερασβεστιουρίας

	Νεφρική Διαρροή	Διαταραχή Απορρόφησης			Διαταραχή Αποδόμησης
		Τύπος I	Τύπος II	Τύπος III	
Θεραπεία	Θειαζίδες	Θειαζίδες (ή Φωσφορική Κυτταρίνη)	Δίαιτα χαμηλή σε ασβέστιο	Ορθοφωσφατ άση	Παραθυρεοει-δεκτομή

Φάρμακα για αντιμετώπιση υποτροπών λιθίασης οξαλικού ασβεστίου

- Θειαζιδικά διουρητικά
 - Φωσφορική κυτταρίνη
 - Ορθοφωσφατάση
 - Κιτρικό κάλιο
 - Μαγνήσιο (αναστολέας κρυσταλλοποίησης)
 - Αλλοπουρινόλη
-

Μηχανισμός δράσης θειαζιδικών διουρητικών

- Άυξηση της επαναπρόσληψης ασβεστίου στο εγγύς και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο
- Μείωση εξωκυττάριου όγκου με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναπρόσληψης ασβεστίου
- Πιθανή άμεση δράση στην απορρόφηση ασβεστίου στο έντερο
- Πιθανή μείωση της απέκκρισης οξαλικού στα ούρα
- Βελτίωση της ανασταλτικής ικανότητας των ούρων με την αύξηση της απέκκρισης ψευδαργύρου και μαγνησίου

Ανεπιθύμητες ενέργειες θειαζιδικών διουρητικών

- Εύκολη κόπωση
 - Στυτική δυσλειτουργία
 - Κακουχία
 - Δυσκοιλιότητα
 - Υπασβεσταιμία
 - Υποουριχαιμία
 - Μεταβολική αλκάλωση
-

Ρόλος της φωσφορικής κυτταρίνης

- Δέσμευση ασβεστίου στο λεπτό έντερο
 - Αύξηση απέκκρισης οξαλικού στα ούρα (Δυνητικά αρνητική δράση)
-

Ρόλος της ορθοφωσφατάσης

- Μείωση των επιπέδων της 1,25-(OH)₂ βιταμίνης D
- Μείωση της απέκκρισης ασβεστίου
- Αύξηση απέκκρισης πυροφωσφατάσης και κιτρικών αλάτων (αμφότεροι αναστολείς κρυσταλλοποίησης)
- Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια: Διάρροια

Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, Wilson DM, Smith LH. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 1994;331(23): 1553–1558.

Ρόλος κιτρικού καλίου

- Αναστολέας συσσωμάτωσης κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου
 - Ενώνεται με ασβέστιο σχηματίζοντας ευδιάλυτο άλας κιτρικού ασβεστίου
 - Ίσως αυξάνει τη νεφρική επαναρρόφηση ασβεστίου
-

Πρόληψης λίθων οξαλικού ασβεστίου

- Διούρηση $>2000\text{mls}/24\text{hr}$
- Διατροφή:
 - ✓Αποφυγή τροφών πλούσιων σε οξαλικό (σπανάκι, σοκολάτα, ξηροί καρποί, τσάι)
 - ✓Περιορισμός κατανάλωσης ζωϊκής προέλευσης πρωτεϊνών στα $150\text{gr}/24\text{hr}$
 - ✓Δόσεις Βιταμίνης C μέχρι $4\text{gr}/24\text{hr}$ θεωρούνται ασφαλείς (αυξάνει την απορρόφηση οξαλικού)
 - ✓Αποφυγή τροφών πλούσιων σε ουρικό (σε περίπτωση υπερουρικοζουρικής λιθίασης οξαλικού ασβεστίου) όπως είναι συκώτι, πουλερικά, σαρδέλες, αντσούγιες κτλ
 - ✓Δε χρειάζεται ιδιαίτερος περιορισμός πρόσληψης ασβεστίου ($<1000\text{mg}/24\text{hr}$)

Συμπεράσματα

- Κάθε ασθενής με υποτροπιάζουσα λιθίαση δικαιούται μεταβολικό έλεγχο.
- Ανάλυση λίθου και ούρα 24ώρου οι καταλληλότερες μέθοδοι ελέγχου.
- Αύξηση διούρησης **ΠΟΛΥ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ** (>2 lt/24hr).
- Η μείωση της πρόσληψης Ca συνήθως **ΔΕΝ** απαραίτητη.
- Υπερασβεστιουρία δίχως υπερασβεστιαϊμία χρήζει χορήγησης θειαζίδης.
- Αλκαλοποίηση ούρων με κιτρικό κάλιο ή διπτανθρακικό νάτριο σε λιθίαση ουρικού οξέως.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ
