

ΤΕΙ Κρήτης

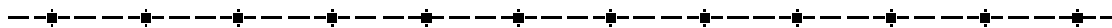
Σητεία

**ΛΙΘΙΑΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ
ΤΗΣ ΜΕ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Γεωργία Χ. Κατσογριδάκη

Ιούνιος 2005

ΠΡΟΛΟΓΟΣ



Η ουρολιθίαση είναι ίσως η μόνη πάθηση για την οποία έχουν συμβεί τόσο επαναστατικές αλλαγές στην αντιμετώπιση της, τα τελευταία χρόνια. Η μεγαλύτερη αλλαγή σχετίζεται με την αφαίρεση και τον κατακερματισμό του λίθου (εξωσωματική λιθοτριψία, διαδερμική χειρουργική και ουρητηροσκόπηση).

Η ουρολιθίαση εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό σε όλες τις περιοχές του πλανήτη, προσβάλλει όλες τις ηλικίες, δημιουργεί σημαντική νοσηρότητα και επιβαρύνει σε μεγάλο βαθμό τον κρατικό προϋπολογισμό.

Αν και σήμερα υπάρχουν καλύτερες, αποτελεσματικότερες και λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της ουρολιθίασης, βασικό μέλημα πρέπει να είναι η πρόληψη της επίπτωσης και της υποτροπής των λίθων. Για αυτό το λόγο στην παρούσα εργασία, γίνεται αναφορά στους παθογενετικούς μηχανισμούς, στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της, καθώς επίσης και στους διαιτητικούς παράγοντες που συνεργούν στην εμφάνιση της. Η γνώση όλων αυτών των παραγόντων είναι σημαντική, όχι μόνο για τον κλινικό γιατρό που ασχολείται με τη θεραπεία της, αλλά και για τον ασθενή που πρέπει να εστιάσει στην πρόληψη, με τελικό ιδανικό σκοπό την εξαφάνιση της.

Περιεχόμενα

ΛΙΘΙΑΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	Σελ 3
Ενδογενείς παράγοντες.....	Σελ 3
- Κληρονομικότητα	
- Ηλικία & Φύλο	
Εξωγενείς παράγοντες.....	Σελ 4
- Γεωγραφικοί παράγοντες	
- Πρόσληψη ύδατος	
- Διατροφή	
- Επάγγελμα	
ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΕΙΑ.....	Σελ 7
Θερμοδυναμική διαλυτότητα	Σελ 7
- Κορεσμός και υπερκορεσμός	
- Πυρροποίηση, κρυσταλλική ανάπτυξη και κρυσταλλική συνένωση	
- Ελεύθερη μοριακή πυρροποίηση και σταθερή πυρροποίηση ή επίσχεση κρυστάλλων	
- Τροποποιητές του σχηματισμού κρυστάλλων: αναστολείς, σχηματιστές συμπλόκων, προωθητές	
Ο ρόλος του Matrix.....	Σελ 11
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΛΛΩΝ.....	Σελ 12
- Ασβέστιο, μαγνήσιο, φωσφόρος, βιταμίνη D και παραθορμόνη	
- Μεταβολισμός των οξαλικών	
- Υδρογονοιόντα ή οξέα	
- Κιτρικά	
- Κυστίνη	
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΛΙΘΟΓΕΝΕΣΗΣ.....	Σελ 16
Λίθος οξαλικού ασβεστίου.....	Σελ 16
- Υπερασβεστιουρία	
- Υπερασβεστιαμική νεφρολιθίαση	
Διάγνωση.....	Σελ 22
Θεραπεία.....	Σελ 22
Μηχανισμός σχηματισμού λίθων.....	Σελ 23
Υπερασβεστιαμία που συνοδεύει την κακοήθεια.....	Σελ 23
Σαρκοείδωση και άλλα κοκκιωματώδη νοσήματα.....	Σελ 24
Υπερπαραθυρεοειδισμός.....	Σελ 24
Γλυκοκορτικοειδή και υπερασβεστιαμία.....	Σελ 25
Οικογενής υπερασβεστιουρική υπερασβεστιαμία.....	Σελ 25
Ακίνητοποίηση.....	Σελ 25
Ιατρογενής υπερασβεστιαμία.....	Σελ 25
Υπεροξαλουρία.....	Σελ 27
Αυξημένη οξαλική παραγωγή.....	Σελ 27
Εντερική υπεροξαλουρία.....	Σελ 29
Ήπια μεταβολική υπεροξαλουρία.....	Σελ 29
Υπερουρικοζουρία.....	Σελ 30
- Μηχανισμοί υπερουρικοζουρίας	

Αντιμετώπιση της υπερουρικοζουρικής ασβεστούχου νεφρολιθίασης.....
Υποκιτρικοζουρία.....
Υπομαγνησιουρία.....
Πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές.....
Ορμόνες του φύλου και νεφρολιθίαση.....
ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΛΙΘΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ.....
- Ασβέστιο διαίτας
- Οξαλικά
- Λιπαρά οξέα
- Φυτικό οξύ
- Διαιτητικές συστάσεις μετά από εμφάνιση ασβεστίου
Λιθίαση φωσφορικού ασβεστίου και νεφρική σωληναριακή οξέωση.....
- Νεφρική σωληναριακή οξέωση
Θεραπεία.....
Λίθοι από στρουβίτη.....
Παθογένεια.....
Βακτηριολογία.....
Κλινική εμφάνιση.....
Θεραπεία.....
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....
ΔΙΑΙΤΑ.....
Λίθοι από κυστίνη.....
Διάγνωση.....
Θεραπεία.....
ΔΙΑΙΤΑ.....
ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΑΛΚΑΛΟΠΟΙΗΣΗ.....
ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....
Διάφοροι λίθοι.....
- Λίθοι διυδροξυαδενίνης
- Λίθοι ξανθίνης
- Ιατρογενείς λίθοι
- Λίθοι τριαμετέρης
- Λίθοι σιλικάτης
- Λίθοι matrix
- Λίθοι ουρικού αμμωνίου
- Ψευδείς ή λίθοι απομιμήσεις
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ.....
- Οξύ λιθιασικό επεισόδιο
- Κολικός νεφρού
- Φυσικά σημεία
- Εξέταση ούρων
Ακτινολογικός έλεγχος.....
- Απλή ακτινογραφία
- Ενδοφλέβια ουρογραφία
- Αξονική τομογραφία
- Υπερηχοτομογράφημα
- Ανιούσα πυελογραφία
Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση.....

Αποτελέσματα της ουρητηρικής απόφραξης στη νεφρική
Ανάλυση των ουρολίων.....
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ.....
- Ιστορικό
Εκτίμηση ασθενούς με τον πρώτο λίθο.....
ΕΚΤΙΜΗΣΗ.....
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ.....
- Ούρα 24ώρου
- Αριθμός συλλογών
- Ωρα συλλογών
Εκτίμηση του ασθενούς με πολλαπλούς ή υποτροπιάζοντες λίθους.....
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....
- Ανακούφιση του πόνου
Ασθενείς με ασυμπτωματικούς λίθους του νεφρού.....
Γενικά μέτρα πρόληψης.....
- Ενυδάτωση
- Διατροφή
ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ.....
ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ.....
ΝΑΤΡΙΟ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ.....
ΟΞΑΛΙΚΑ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ.....
ΦΩΣΦΟΡΙΚΑ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ.....
ΙΝΕΣ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ.....
Ειδικά μέτρα.....
- Θειαζίδες
- Ορθοφωσφορικά
- Νατριούχος φωσφορική σελλουλόζη
- Αλλοπουρινόλη
- Κιτρικά
- Μαγνήσιο
Εκλεκτική versus μη εκλεκτική θεραπεία.....
Προβλήματα στη βιβλιογραφία που ασχολείται με την πρόληψη υποτροπών.....
ΛΙΘΙΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ.....
Λιθίαση ουροδόχου κύστεως.....
- Συμπτωματολογία
- Διάγνωση
- Θεραπεία
Λιθίαση του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων.....
Λίθος της ουρήθρας.....
Προακροποσθιακός λίθος.....
ΟΥΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.....
Νεφρολιθίαση σε παιδιά πολύ χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση.....
Νεφρολιθίαση σε παιδιά και εφήβους
ΠΙΘΑΝΟΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΑΜΗΛΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΟΥΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ.....
Ενδημικοί λίθοι ουροδόχου κύστεως.....
ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΣΤΙΣ ΕΓΚΥΟΥΣ.....
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΛΙΘΩΝ.....

ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....
ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ.....
ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ.....
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....

ΛΙΘΙΑΣΗ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Η λιθίαση του ουροποιητικού είναι πάθηση που προσβάλλει το ανθρώπινο είδος από την αρχαιότητα. Οι πρώτες ιστορικές αναφορές, αφορούν λίθους νεφρών και ουροδόχου κύστεως που ανακαλύφθηκαν σε Αιγυπτιακές μούμιες του 4800 π.Χ.³⁹



U/S που απεικονίζει λίθο στη νεφρική πέελο ΔΕ νεφρού²².

Η συχνότητα των ουρολίθων ανέρχεται στο 2-3% και η αντιμετώπιση τους, απαιτεί στενή συνεργασία του ουρολόγου και του οικογενειακού γιατρού. Ο πρώτος με τις γνώσεις του, πρέπει να εξαντλήσει όλες τις αιτιολογικές και διαγνωστικές πιθανότητες και να συστήσει τη σωστότερη αντιμετώπιση, για την οποία ο δεύτερος θα είναι αρωγός στη σωστή τήρηση της.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ενδογενείς παράγοντες

Κληρονομικότητα

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει πως η ουρολιθίαση είναι σχετικά σπάνια στους ιθαγενείς Αμερικάνους και στους ιθαγενείς Ισραηλινούς⁶¹. Αντιθέτως, η συχνότητα της λιθίασης είναι μεγαλύτερη σε περιοχές χαμηλών θερμοκρασιών που κατοικούνται από Ασιάτες και λευκούς⁵⁵. Αν και η επίπτωση της λιθίασης της ουροδόχου κύστεως φαίνεται ότι σχετίζεται κατά πρώτο λόγο με τις διαιτητικές συνήθειες και τη κακή διατροφή στις υποανάπτυκτες χώρες, η βελτίωση του διαιτολογίου τα τελευταία χρόνια μετέθεσε το πρόβλημα από την κύστη στο νεφρό.

Διάφορες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα πως η ουρολιθίαση συνοδεύεται με πολυγονιδιακό ελάττωμα και μερική διείσδυση. Σε παλιότερη μελέτη βρέθηκε ότι η αποβολή ασβεστίου στα ούρα είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε συζύγους ασθενών με νεφρολιθίαση, από τα άτομα της ομάδας ελέγχου του ίδιου φύλου χωρίς λιθίαση. Από αυτό προκύπτει ότι, οι οικογενειακές συνήθειες διατροφής παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της ουρολιθίασης³⁰.

Μερικές παθήσεις που προκαλούν νεφρολιθίαση είναι κληρονομικές:

- Οικογενής νεφρική σωληναριακή οξέωση: συνοδεύεται με νεφρολιθίαση και νεφρασβεστίωση στο 70% των ασθενών
- Κυστινουρία³⁰
- Κληρονομική ξανθινουρία
- Δεϋδροξυαδενουρία

Ηλικία και φύλο

Η μεγαλύτερη επίπτωση της ουρολιθίασης αφορά τις ηλικίες 20-40 ετών. Η αναλογία ανδρών γυναικών είναι 3:1⁷³. Στις γυναίκες είναι πιο συχνή η νεφρολιθίαση που προκαλείται από χρόνιες ουρολοιμώξεις, κυστινουρία και υπερπαραθυρεοειδισμό. Στα παιδιά, η συχνότητα είναι σχεδόν ίδια και στα δύο φύλα³. Η μεγαλύτερη επίπτωση στους άνδρες, αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης του ορού⁵⁸, τα οποία έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή ενδογενών οξαλικών από το ήπαρ. Τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στις γυναίκες και στα παιδιά, ίσως προφυλάσσουν από την οξαλική λιθίαση. Επίσης, στις γυναίκες έχουν βρεθεί αυξημένες συγκεντρώσεις κιτρικών, που είναι ανασταλτές λιθίασης και έτσι πιθανόν να προφυλάσσουν το γυναικείο φύλο από την ασβεστούχο νεφρολιθίαση.

Εξωγενείς παράγοντες

Γεωγραφικοί Παράγοντες

Η επίπτωση της ουρολιθίασης είναι μεγαλύτερη στα άτομα που ζουν σε ορεινές και τροπικές περιοχές και σε έρημους. Οι περιοχές με υψηλή συχνότητα είναι: τα Βρετανικά νησιά, οι Σκανδιναβικές χώρες, οι Μεσογειακές χώρες, η κεντρική Ευρώπη, η Κίνα, τμήματα της Μαλαισιανής χερσονήσου και οι Η.Π.Α.

Οι περιοχές με χαμηλή συχνότητα είναι η κεντρική και νότιος Αμερική, το μεγαλύτερο τμήμα της Αφρικής και περιοχές της Αυστραλίας που κατοικούνται από ιθαγενείς⁷³.

Πίνακας 1. ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΩΝ ΟΥΡΟΛΙΘΩΝ

ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΩΝ ΟΥΡΟΛΙΘΩΝ		
Ουσία	Ορυκτολογικό όνομα	Χημικός τύπος
Οξαλικά		
Μονοϋδρικό οξαλικό ασβέστιο	Βεβελίτης	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Διϋδρικό οξαλικό ασβέστιο	Βεντελίτης	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Φωσφορικά		
Υδροξυαπατίτης	Υδροξυαπατίτης	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Καρβονοαπατίτης	Καρβονοαπατίτης	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4, \text{CO}_3, \text{OH})_6(\text{OH})_2$
Διϋδρικό υδρογονούχο φωσφορικό ασβέστιο	Βρουσίτης	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
Φωσφορικό τριασβέστιο	Whitlockite	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Φωσφορικό οκτασβέστιο	--	$\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_6 \cdot 2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Εναμμώνιο φωσφορικό μαγνήσιο	Στρουβίτης	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Τριϋδρικό φωσφορικό υδρογονούχο μαγνήσιο	Newberyite	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Ουρικό οξύ		
Άνυδρο ουρικό οξύ	--	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Διϋδρικό ουρικό οξύ	--	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Ουρικά		
Εναμμώνιο ουρικό οξύ	--	$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{NH}_4$
Μονοϋδρικό νατριούχο άλας του ουρικού οξέος	--	$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Αναδημοσίευση από το Campbells Urology, 7^η έκδοση, 1998

Κλιματικοί και εποχιακοί παράγοντες

Οι γεωγραφικοί παράγοντες είναι δυνατόν να επηρεάζουν την επίπτωση της λιθίασης έμμεσα, λόγω της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος⁵⁵. Διάφοροι ερευνητές, έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ υψηλής θερμοκρασίας του περιβάλλοντος και υψηλής εποχιακής συχνότητας της ουρολιθίασης. Η υψηλότερη επίπτωση της ουρολιθίασης φαίνεται να συμβαίνει 1-2 μήνες μετά τη μέση υψηλότερη θερμοκρασία της υπό μελέτης περιοχής.

Η συχνότητα των λίθων από ουρικό οξύ αυξάνεται κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού και του φθινοπώρου³⁴, ενώ η φλεγμονώδης λιθίαση μειώνεται κατά τη διάρκεια της άνοιξης και του καλοκαιριού⁶¹. Αναφέρεται ότι, η συχνότητα των λίθων οξαλικού και φωσφορικού ασβεστίου δεν επηρεάζεται από εποχιακούς παράγοντες.

Οι υψηλές θερμοκρασίες αυξάνουν την αναπνοή, με αποτέλεσμα απώλεια υγρών και παραγωγή ούρων υψηλού ειδικού βάρους. Από αυτό προκύπτει αυξημένη κρυσταλλοποίηση των ούρων κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών σε άτομα

που σχηματίζουν λίθους. Σύμφωνα με άλλες απόψεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, υποστηρίζεται ότι η αυξημένη έκθεση στον ήλιο προκαλεί αυξημένη παραγωγή 1,25-διυδροξυβιταμίνης D και αυξημένη έκκριση ασβεστίου στα ούρα⁷³. Αυτό ίσως είναι η αιτία αυξημένης συχνότητας ουρολιθίασης κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών.

Πρόσληψη ύδατος

Η άφθονη πρόσληψη υγρών αυξάνει τον όγκο των ούρων με αποτέλεσμα μείωση του μέσου χρόνου παραγωγής των ελεύθερων κρυστάλλων στα ούρα και διάλυση των στοιχείων των ούρων, τα οποία έχουν τη δυνατότητα να κρυσταλλοποιηθούν⁷³. Το γεγονός αυτό, υπερσκελίζει την αύξηση της ιονικής δραστηριότητας και κρυσταλλοποίησης που προκύπτει από την αυξημένη διούρηση.

Τα μεταλλικά στοιχεία του νερού εμπλέκονται επίσης στην αιτιολογία της λιθίασης. Η υψηλή σκληρότητα (υψηλή περιεκτικότητα π.χ. σε διττανθρακικό νάτριο) προκαλεί αυξημένη συχνότητα λιθίασης του ουροποιητικού, αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντιφατικά.

Η παρουσία ή η απουσία διαφόρων ιχνοστοιχείων στο νερό, ενοχοποιείται για το σχηματισμό ουρολίθων. Για παράδειγμα, ο ψευδάργυρος είναι αναστολέας της κρυσταλλοποίησης του ασβεστίου, συνεπώς, χαμηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στα ούρα αυξάνουν την προδιάθεση σχηματισμού λίθων.

Διατροφή

Η κατανάλωση διαφόρων τροφών και ποτών που προκαλούν τη μεγαλύτερη απέκκριση στα ούρα λιθογόνων ουσιών⁷³, συμβάλλει σημαντικά στην αυξημένη συχνότητα ουρολιθίασης. Υπάρχει σαφής συσχέτιση των διαφόρων τύπων νεφρολιθίασης και διαφόρων διατροφικών συνηθειών. Για την εκτίμηση του λιθιασικού ασθενούς είναι απαραίτητη η λήψη ενός προσεκτικού διατροφικού ιστορικού^{30,16}.

Επάγγελμα

Έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος σχηματισμού ασβεστούχου λιθίασης είναι αυξημένος στις πιο πλούσιες χώρες, περιοχές, κοινωνίες και άτομα. Αυτά τα άτομα καταναλώνουν μεγαλύτερα ποσά ζωικών πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις στα ούρα ασβεστίου, οξαλικών και ουρικού οξέος. Η επαγγελματική ενασχόληση δεν φαίνεται να αποτελεί πρωτοπαθή παράγοντα σχηματισμού^{61,55} ουρολιθίασης, απλώς επηρεάζει άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, η έκθεση σε αυξημένη θερμότητα και η πρόσληψη ύδατος.

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΕΙΑ

Θερμοδυναμική διαλυτότητα

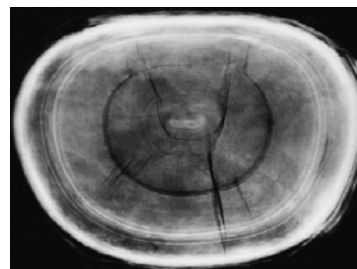
Κορεσμός και Υπερκορεσμός

Το κεντρικό γεγονός στο σχηματισμό λιθίασης, είναι ο υπερκορεσμός των ούρων⁷³. Αν οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου και των οξαλικών στα ούρα υπερβούν τη θερμοδυναμική διαλυτότητα στο νερό, θα κατακρημνισθούν κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου. Τα ούρα όμως, περιέχουν ανασταλτές και άλλα μόρια (όπως ουρία, ουρικό οξύ, κιτρικά και σύμπλοκες βλεννοπρωτεΐνες) που επιτρέπουν υψηλότερες συγκεντρώσεις οξαλικού ασβεστίου να είναι διαλυτές. Καθώς οι συγκεντρώσεις του οξαλικού ασβεστίου αυξάνονται παραπέρα, φθάνουμε σε ένα σημείο το οποίο δεν μπορεί να είναι πλέον διαλυτό. Αυτή η συγκέντρωση (K_F) αναφέρεται στο σχηματισμό οξαλικού ασβεστίου στα ούρα.

Η κατάσταση κορεσμού για κάθε ειδικό σύστημα κρυστάλλων είναι δυνατό να εκτιμηθεί με διάφορες τεχνικές. Οι συγκεντρώσεις των περισσότερων λιθογενετικών στοιχείων στα ούρα βρίσκονται στη μετασταθερή φάση μεταξύ K_{sp} και K_F . Έτσι το ερώτημα που αναφέρεται είναι, όχι γιατί μερικά άτομα σχηματίζουν λίθους, αλλά γιατί άλλα δεν δημιουργούν.

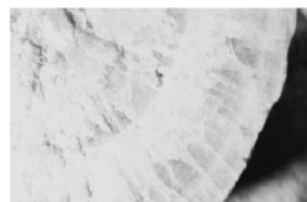
Πυρηνοποίηση, Κρυσταλλική ανάπτυξη και Κρυσταλλική συνένωση.

Στα φυσιολογικά ούρα, η συγκέντρωση του οξαλικού ασβεστίου είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερη από τη διαλυτότητα του. Ο χαμηλός όγκος των ούρων, οι υψηλές τιμές ασβεστίου, φωσφορικών ή ουρικού και οι χαμηλές τιμές κιτρικών και μαγνησίου, αυξάνουν τον υπερκορεσμό του οξαλικού ασβεστίου. Καθώς η



Λίθος κύστης (ομοιογενής πυρηνοποίηση)³⁹

συγκέντρωση του οξαλικού ασβεστίου υπερβαίνει την K_{sp} του, μπορεί να προκληθεί κρυσταλλοποίηση. Λόγω όμως της παρουσίας των αναστολέων και άλλων μορίων, η κατακρήμνιση του οξαλικού ασβεστίου, συμβαίνει όταν ο υπερκορεσμός είναι 7-11 φορές μεγαλύτερος από τις συγκεντρώσεις της διαλυτότητας του. Η διαδικασία σχηματισμού πυρήνων σε αμιγή διαλύματα, ονομάζεται ομοιογενής πυρηνοποίηση³⁹. Αυτοί οι πυρήνες αποτελούν τους αρχικούς σχηματισμούς των κρυστάλλων. Στα ούρα όμως, οι πυρήνες κρυστάλλων συνήθως σχηματίζονται σε προϋπάρχουσες επιφάνειες (ετερογενής πυρηνοποίηση)³⁹. Επιθηλιακά κύτταρα, κύλινδροι, άλλοι κρύσταλλοι και ερυθρά αιμοσφαίρια είναι δυνατόν να συμμετέχουν στη διαδικασία. Βιολογικές διαδικασίες μπορεί να δημιουργήσουν θέσεις πυρηνοποίησης. Ακολούθως οι λίθοι αναπτύσσονται σε αυτούς τους προσχηματισμένους πυρήνες.



Λίθος κύστης (ετερογενής πυρηνοποίηση)³⁹

Άλλη έννοια απαραίτητη για τη διευκρίνιση της παθογένειας της ουρολιθίασης, είναι η κρυσταλλική συνένωση³⁹. Οι κρυσταλλικοί πυρήνες δεν είναι δυνατόν να αναπτυχθούν αρκετά εντός 5-7 λεπτών που διαρκεί η διάδοσ τους στα νεφρικά σωληνάρια, να προσκολληθούν και να αποφράξουν τους σωληναριακούς αυλούς. Είναι δυνατόν όμως, να συνενωθούν σε μεγάλους σωρούς εντός ενός λεπτού. Έτσι, αν και η κρυσταλλική ανάπτυξη από μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει το σχηματισμό λίθου, ο συνδυασμός ανάπτυξης και συνένωσης μπορεί.

Ελεύθερη μοριακή πυρηνοποίηση και σταθερή πυρηνοποίηση ή επίσχεση κρυστάλλων

Οι βασικοί νόμοι της φυσικοχημείας για την κρυσταλλοποίηση είναι δυνατόν να εξηγήσουν την εμφάνιση των κρυστάλλων σε ένα στατικό διάλυμα. Τα

φυσιολογικά ούρα όμως δεν είναι στατικό διάλυμα. Υπάρχει συνεχής ροή και νέοι διαλύτες προστίθενται και άλλοι αφαιρούνται. Τα ούρα προωθούνται από το σπείραμα δια μέσου του νεφρώνα στο αποχετευτικό σύστημα εντός 2-5 λεπτών. Το σημείο του μεγαλύτερου υπερκορεσμού των ούρων είναι συνήθως η νεφρική θηλή. Ο αυλός του νεφρώνα στο επίπεδο των αθροιστικών σωληναρίων έχει διάμετρο 50-200μm. Ένας κακοσχηματισμένος κρύσταλλος στο νεφρώνα απαιτεί 90-1500 λεπτά για να αναπτύξει διάμετρο 200μm στα επίπεδα του συνηθισμένου υπερκορεσμού των ούρων⁴⁰. Αν και η κρυσταλλική συνένωση μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό μικρολίθων αρκετά μεγάλων για να αποφράξουν τα αθροιστικά σωληνάκια, στις περισσότερες περιπτώσεις, ο μηχανισμός αυτός δεν μπορεί να εξηγήσει το σχηματισμό νεφρολιθίασης⁷³. Έτσι, πρέπει να υπάρχουν παράγοντες που προκαλούν την κατακράτηση των κρυστάλλων μέσα στο νεφρό. Αν μια μάζα κρυστάλλων εγκατασταθεί στη νεφρική θηλή ή στο σωληνάριο, δεν μπορεί πλέον να μετακινηθεί δια μέσου του συστήματος. Ακολούθως, για μεγάλο χρονικό διάστημα υπάρχει κρυσταλλική ανάπτυξη, όταν υπάρχει υπερκορεσμός ή συνένωση νέων κρυστάλλων³¹. Αρκετοί λίθοι του νεφρού εμφανίζουν στρωματική κατασκευή³⁹, γεγονός που δηλώνει διαλείπουσα ανάπτυξη κατά τη διάρκεια περιόδων υπερκορεσμού. Ανατομικές ανωμαλίες, όπως ο σπογγοειδής νεφρός ή η στένωση της πυελοουρητηρικής συμβολής, είναι δυνατόν να προδιαθέτουν στην κατακράτηση των κρυστάλλων. Επίσης, αυξημένη προσκολλητικότητα του σωληναριακού επιθηλίου μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση κρυστάλλων. Τέλος, ανωμαλίες στο ασβέστιο των νεφρικών κυττάρων ή στη μεταφορά των οξαλικών είναι δυνατό να προκαλέσει ενδοκυττάρια ή διάμεση εναπόθεση κρυστάλλων και σχηματισμό λίθων.

Τροποποιητές του σχηματισμού κρυστάλλων: Αναστολείς, σχηματιστές συμπλόκων, προωθητές

Τα ούρα περιέχουν ουσίες που μεταβάλλουν ή τροποποιούν το σχηματισμό κρυστάλλων^{8,62}. Οι ουσίες διακρίνονται σε

- ανασταλτές ή αναστολείς
- σχηματιστές συμπλόκων
- προωθητές

Οι ανασταλτές των ούρων προσκολλώνται στα σημεία ανάπτυξης των κρυστάλλων και καθυστερούν την κρυσταλλική ανάπτυξη και συνένωση. Μπορεί να είναι οργανικοί ή ανόργανοι⁶². Στα ούρα έχουν βρεθεί αναστολείς για τα συστήματα κρυστάλλων του φωσφορικού ασβεστίου και του οξαλικού ασβεστίου, όχι όμως του ουρικού οξέος.

Οι κυριότεροι αναστολείς του φωσφορικού ασβεστίου είναι το μαγνήσιο, τα κιτρικά, τα πυροφωσφορικά και η νεφροκαλσίνη⁷³.

Οι κυριότεροι αναστολείς του οξαλικού ασβεστίου είναι τα κιτρικά, τα πυροφωσφορικά, οι γλυκοζαμινογλυκάνες, τα κλάσματα του RNA και η νεφροκαλσίνη⁵².

Δύο γλυκοπρωτείνες των ούρων, η νεφροκαλσίνη και η γλυκοπρωτεΐνη Tamm - Horsfall είναι δυνητικοί αναστολείς της συνένωσης των κρυστάλλων του μονοϋδρικού οξαλικού ασβεστίου⁵³. Η νεφροκαλσίνη συντίθεται στο εγγύς σωληνάριο και στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και είναι ο πιο ισχυρός αναστολέας της ανάπτυξης κρυστάλλων του μονοϋδρικού οξαλικού ασβεστίου σε απλά διαλύματα. Η νεφροκαλσίνη των ούρων των λιθιασικών από οξαλικό ασβέστιο, αναστέλλει τη συνένωση των κρυστάλλων του μονοϋδρικού οξαλικού ασβεστίου δέκα φορές λιγότερο από ότι στα φυσιολογικά ούρα. Μια δεύτερη πρωτεΐνη, η λιθοστατίνη, εντοπίζεται στο νεφρό, αλλά εμφανίζεται να είναι διαφορετική ανοσοβιολογικά⁷³. Η βλεννοπρωτεΐνη Tamm-Horsfall αναστέλλει τη συνένωση των κρυστάλλων του οξαλικού ασβεστίου, όχι όμως την ανάπτυξη. Η αποτελεσματικότητα της πρωτεΐνης Tamm-Horsfall σαν αναστολέα ελαττώνεται από την αυτοσυνένωση. Στους λιθιασικούς συνήθως υπερέρχει αυτός ο τύπος πρωτεΐνης.

Άλλοι αναστολείς που όμως δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς είναι⁷³:

- ο Το κλάσμα I της προθρομβίνης των ούρων
- ο Η ουροποντίνη

Ουσίες που σχηματίζουν διαλυτά σύμπλοκα με τα δικτυωτά ιόντα για ειδικούς κρυστάλλους όπως του οξαλικού ασβεστίου, ελαττώνουν τη δραστηριότητα των ελεύθερων ιόντων των συγκεκριμένων ιόντων και μειώνουν την κατάσταση κορεσμού γι' αυτό το ιοντικό σύστημα. Τα κιτρικά είναι οι πιο χαρακτηριστικοί σχηματιστές συμπλόκων και εξασκούν τη μεγαλύτερη δράση τους σε pH 6.5. Ίδια δράση με τους κρυστάλλους του οξαλικού ασβεστίου εμφανίζει και το μαγνήσιο³³.

Μια τρίτη ομάδα ουσιών δρα σαν προωθητής σχηματισμού κρυστάλλων. Είναι δυνατό μια ουσία να προωθεί μια φάση σχηματισμού κρυστάλλων όπως η ανάπτυξη

και να αναστέλλει μια άλλη, όπως η συνένωση. Για παράδειγμα, οι γλυκοζαμινογλυκάνες προωθούν την πυρηνοποίηση των κρυστάλλων, αλλά αναστέλλουν την κρυσταλλική ανάπτυξη και συνένωση. Η πρωτεΐνη Tamm-Horsfall ανάλογα με το μοριακό της μέγεθος και την κατάσταση της αυτοσυνένωσης, μπορεί να δρα είτε σαν αναστολέας είτε σαν προωθητής σχηματισμού κρυστάλλων.

Ο ρόλος του Matrix

Το Matrix χαρακτηρίζεται σαν παράγωγο διαφόρων βλεννοπρωτεϊνών των ούρων και του ορού⁷³. Οι περισσότεροι ουρόλιθοι περιέχουν, περίπου 3% matrix. Λίθοι matrix που στο 65% περιέχουν την ουσία A, εμφανίζονται σε συνδυασμό με φλεγμονές του ουροποιητικού.

Το ουρομουκοειδές, σημαντικό συστατικό των ούρων, έχει παρόμοια σύσταση με το matrix (εξοζαμίνη 65%, κυρίως), εκτός του ότι περιέχει περίπου 3,4% σιαλικό οξύ, που δεν περιέχει το matrix⁵⁶.

Για να σχηματισθεί λίθος matrix πρέπει να γίνει πολυμερισμός του matrix, το οποίο πιθανόν προέρχεται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Έχει βρεθεί ένα ιδιαίτερο συστατικό που είναι ανοσοβιολογικά μοναδικό στο λιθιασικό matrix και είναι διαφορετικό από κάθε άλλο μουκοειδές των ούρων. Η ουσία A όπως ονομάζεται, βρέθηκε στο matrix όλων των ασβεστούχων λίθων στους νεφρούς των ασθενών με λιθίαση και στα ούρα των ασθενών που σχημάτισαν ασβεστούχο λιθίαση. Ανακαλύφθηκε όχι σαν μονήρης πρωτεΐνη, αλλά σαν τρία ή τέσσερα μοναδικά αντιγόνα στους λίθους. Αυτά τα «ειδικά για το λίθο αντιγόνα» βρέθηκαν στα ούρα στο 85% των λιθιασικών ασθενών, όχι όμως στα ούρα φυσιολογικών ατόμων.

Άλλη υπόθεση της λιθογένεσης, είναι η μεταβολή της έκκρισης των ενζύμων των ούρων ουροκινάσης και σιαλιδάσης. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, ασθενείς με ουρολιθίαση εμφανίζουν μειωμένη δραστηριότητα της ουροκινάσης και αυξημένη δραστηριότητα της σιαλιδάσης στα ούρα, με αποτέλεσμα το σχηματισμό matrix. Έχει βρεθεί πως ο πρωτέας και το κολοβακτηρίδιο, ελαττώνουν τη δραστηριότητα της ουροκινάσης και αυξάνουν τη δραστηριότητα της σιαλιδάσης⁵⁶. Στο 1/3 των ασθενών, με ασβεστούχο λιθίαση, αναφέρεται στο ιστορικό ουρολοιμώξη με κολοβακτηρίδιο, μικρόβιο που δεν παράγει ουρεάση, αλλά μπορεί όμως να συμβάλλει τη λιθογένεση με αύξηση της παραγωγής matrix στα ούρα.

Αναμφίβολα το matrix παίζει κάποιο ρόλο στη λιθογένεση. Μένει όμως να διευκρινισθεί αν ο λίθος αυτός είναι ενεργητικός ή παθητικός, ποιοτικός ή ποσοτικός και ευοδατικός ή ανασταλτικός.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΛΛΩΝ

Ασβέστιο, μαγνήσιο, φωσφόρος, βιταμίνη D και παραθορμόνη

Η περιεκτικότητα σε ασβέστιο της μέσης Δυτικής διατροφής των ενηλίκων κυμαίνεται από 600-1200mg, από το οποίο 30-45% (300-400mg) απορροφάται. Η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με την ποσότητα του ασβεστίου στις προσλαμβανόμενες τροφές. Από το απορροφούμενο ασβέστιο, περίπου 100-200mg εκκρίνεται στο έντερο, με αποτέλεσμα η καθαρή απορρόφηση του ασβεστίου είναι 100-300mg⁷⁴. Το ασβέστιο απορροφάται στην ιονική του φάση και ως εκ τούτου, τα φωσφορικά, τα κιτρικά, τα θειϊκά, τα οξαλικά και τα λιπαρά οξέα, ελαττώνουν το διαθέσιμο για απορρόφηση ασβέστιο, διότι δημιουργούν σύμπλοκα με αυτό⁷⁶.

Η βιταμίνη D μεταβάλλοντας τη συγκέντρωση των λιπιδίων στη κυτταρική μεμβράνη, αυξάνει τη διαπερατότητα της μεμβράνης στο ασβέστιο. Ο μεταβολίτης 1,25 – διυδροξυβιταμίνη D₃ της βιταμίνης D, είναι ο πιο ισχυρός στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου.

Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃ επιδρά επίσης στα οστά και στους νεφρούς⁷⁴. Στα οστά αυξάνοντας τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών σε συνεργασία με την παραθορμόνη, διεγείρει την απομάκρυνση ασβεστίου με αποτέλεσμα μεγαλύτερα ποσά ασβεστίου και φωσφόρου να εμφανίζονται στους νεφρούς⁶³. Η παραθορμόνη όμως προωθεί την αποβολή των τελευταίων στα ούρα. Η καταστολή επομένως της έκκρισης παραθορμόνης και της παραγωγής 1,25-διυδοξυβιταμίνης D₃, έχει σαν τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του ασβεστίου του ορού.

Άλλος σημαντικός παράγοντας στο φυσιολογικό μεταβολισμό των μετάλλων είναι η παραθορμόνη⁷⁴. Η παραθορμόνη διεγείροντας τους οστεοκλάστες διασπά τους οστικούς κρυστάλλους απατίτη, η διάλυση των οποίων, έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση ασβεστίου και φωσφόρου (PO₄³⁻) στην αιματική ροή. Επίσης, διεγείρει τη νεφρική αδενυλκυκλάση και αυξάνει τη μονοφωσφορική κυκλική

αδενοσίνη των ούρων (cAMP), αυξάνει την αποβολή ασβεστίου και μειώνει την αποβολή του φωσφόρου στα νεφρικά σωληνάκια, διεγείρει την παραγωγή 1,25 υδροξυβιταμίνης D₃ στους νεφρούς και αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου στο έντερο έμμεσα και άμεσα⁷⁰.

Παρόμοια με το ασβέστιο, ο ανόργανος φωσφόρος μεταφέρεται μέσω του εντέρου με ενεργητικούς και παθητικούς μηχανισμούς⁷⁶. Σχεδόν το 60% του φωσφόρου της τροφής απορροφάται από το έντερο. Η 1,25 υδροξυβιταμίνη D₃ διεγείρει την απορρόφηση του φωσφόρου στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα. Η μεταφορά του φωσφόρου είναι pH εξαρτώμενη. Μείωση του ενδοαυλικού pH αναστέλλει τη μεταφορά του φωσφόρου, ενώ αύξηση την ευνοεί. Σε αντίθεση με το ασβέστιο, ανόργανος φωσφόρος εκκρίνεται από τον ειλέο και το κόλο.

Περίπου το 65% του απορροφούμενου φωσφόρου απεκκρίνεται από το νεφρό, ενώ το υπόλοιπο από το έντερο⁷⁴. Υπό φυσιολογικές συνθήκες το 20% του διηθούμενου φορτίου αποβάλλεται στα ούρα, ενώ το 80% επαναρροφάται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Η παραθορμόνη είναι ο μεγαλύτερος ορμονικός ρυθμιστής της νεφρικής αποβολής του φωσφόρου. Καθημερινά διηθούνται περίπου 150-200mmol ασβεστίου και περίπου 100mmol φωσφόρου, όμως μόνο 5mmol ασβεστίου και 10mmol φωσφόρου αποβάλλονται στα ούρα⁷⁴.

Το μαγνήσιο απορροφάται από το λεπτό έντερο κυρίως με παθητική διάχυση. Τόσο η βιταμίνη D όσο και η παραθορμόνη αυξάνουν την απορρόφηση του. Το μαγνήσιο αναστέλλει την έκκριση παραθορμόνης, πιθανόν αυξάνοντας την περιεκτικότητα σε ασβέστιο των παραθυροειδικών κυττάρων. Περίπου το 35-40% του μαγνησίου της τροφής απορροφάται από το έντερο και 95% του διηθούμενου στους νεφρούς μαγνησίου επαναρροφάται κυρίως στην αγκύλη του Henle, ενώ ένα μικρό μέρος στα εγγύς και άπω εσπειραμένα νεφρικά σωληνάκια³³.

Μεταβολισμός των οξαλικών

Το οξαλικό οξύ υπάρχει σε πολλές τροφές και ποτά. Τα φύλλα τσαγιού και η σκόνη καφέ εμφανίζουν τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε εκατοστιαία αναλογία⁵⁹. Το σπανάκι και το ραβέντι όμως είναι οι τροφές που δίνουν κατά μέσο όρο την υψηλότερη συγκέντρωση. Στα φυσιολογικά άτομα, τα οξαλικά απορροφώνται σε πολύ μικρή ποσότητα από το έντερο και τα οξαλικά των ούρων αυξάνονται περίπου

3% μετά τη χορήγηση συνθετικών οξαλικών. Αντίθετα η απορρόφηση των οξαλικών είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με εκτομή του λεπτού εντέρου ή φλεγμονώδη πάθηση του εντέρου στους οποίους το κόλο είναι παρόν⁷⁷. Συνήθως τα οξαλικά απορροφώνται από το στομάχι και το περιφερικό έντερο. Σχεδόν το μισό των εισερχομένων με τις τροφές οξαλικών καταστρέφεται από τη δράση δύο βακτηριδίων, του *oxalobacter formigenes* και της *pseudomonas oxilitus*⁷⁸, τα οποία περιέχουν ένζυμα που αποδομούν τα οξαλικά σε φυσιολογικές διακυμάνσεις του pH. Το 25% αποβάλλεται αμετάβλητο στα κόπρανα και το υπόλοιπο στα ούρα. Το 80% των οξαλικών των ούρων προέρχεται από ενδογενή παραγωγή στο ήπαρ (40% από ασκορβικό οξύ, 40% από γλυκίνη) και 10% προέρχεται από τις τροφές. Το ασκορβικό οξύ για παράδειγμα, υπόκειται σε ενζυματική και μη ενζυματική μετατροπή σε οξαλικά⁴ και η γλυκίνη θεωρείται σαν σημαντική πρόδρομη ουσία, λόγω της άφθονης παρουσίας της στις τροφές, διότι το 15% της προσλαμβανόμενης γλυκίνης εμφανίζεται σαν οξαλικά στα ούρα.

Τα οξαλικά διηθούνται ελεύθερα στο σπείραμα και εκκρίνονται κατά μήκος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου.

Υδρογονοϊόντα ή Οξέα

40-60mmol (0,8-1mg/kg) οξέος την ημέρα προέρχεται από τη μεταβολική αποδομή των εισερχομένων με τις τροφές καρβοϋδρικών, των λιπών και ιδιαίτερα των πρωτεϊνών. Επιπρόσθετα, περίπου 20-40mmol διττανθρακικών χάνονται ημερησίως στα κόπρανα με αποτέλεσμα την προσθήκη ιόντων H^+ στο σώμα. Τα πιο πάνω H^+ αποβάλλονται στα ούρα. Οι νεφροί διηθούν 180L πλάσματος καθημερινά, που περιέχουν 4.500mmol διττανθρακικών⁷⁶. Έτσι οι νεφροί αποβάλλουν το συνολικό φορτίο H^+ που παράγεται από το σώμα και διεκδικεί όλα τα διττανθρακικά που διηθούνται. Η διαταραχή είτε της αποβολής των οξέων, είτε της επαναρρόφησης των διττανθρακικών, οδηγεί σε μεταβολική οξέωση.

Ο κεντρικός νεφρώνας επαναρροφά τα διττανθρακικά με ανταλλαγή την απέκκριση H^+ στο σωληναριακό αυλό⁷⁴. Το 80% των διηθούμενων διττανθρακικών επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ενώ το υπόλοιπο με παρόμοιο μηχανισμό στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Ο περιφερικός νεφρώνας μπορεί να δημιουργήσει μια 1000 προς 1 διαβάθμιση H^+ μεταξύ του κυττάρου και του

σωληναριακού αυλού, γεγονός που επιτρέπει την παραγωγή ούρων με pH 4,5-5 κατά τη διάρκεια περιόδων συστηματικής οξέωσης.

Κιτρικά

Τα κιτρικά είναι ο πιο σημαντικός σχηματιστής συμπλόκων ασβεστίου στα ούρα και ελαττώνουν τη συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου. Αναστέλλουν ακόμη και την αυτόματη και την ετερογενή πυρηνοποίηση των κρυστάλλων του οξαλικού ασβεστίου⁷³.

Λιγότερο του 1% των κιτρικών των ούρων, εμφανίζονται αμετάβλητα στα ούρα. Τα απορροφούμενα κιτρικά, οξειδούνται με αποτέλεσμα παραγωγή αλκαλικού φορτίου, το οποίο αυξάνει το pH και τη συγκέντρωση των διττανθρακικών στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και αναστέλλει τη σωληναριακή επαναρρόφηση, μειώνοντας τη μεταφορά των κιτρικών στα μιτοχόνδρια του νεφρικού φλοιού. Το 75% των κιτρικών που διηθούνται επαναρροφώνται κατά κύριο λόγο στα εγγύς σωληνάρια και τα υπόλοιπα αποβάλλονται στα ούρα⁷⁴. Στη κυκλοφορία, τα κιτρικά υπάρχουν κυρίως υπό μορφή ιόντων.

Η συγκέντρωση των κιτρικών στο νεφρικό φλοιό είναι συχνά μεγαλύτερη από αυτή του περιφερικού αίματος. Ο πλέον καθοριστικός παράγοντας της κατάκρατησης των κιτρικών στους νεφρούς, είναι η οξεοβασική κατάσταση του σώματος. Η μεταβολική οξέωση διευκολύνει την εισροή και αναστέλλει την εκροή των κιτρικών από τα μιτοχόνδρια του νεφρικού φλοιού. Μειώνει επίσης, την αποβολή των κιτρικών με αύξηση της επαναρρόφησης και της μιτοχονδριακής οξειδοποίησης. Η μεταβολική αλκάλωση μειώνει την πρόσληψη των κιτρικών από τα μιτοχόνδρια και αυξάνει την αποβολή των κιτρικών. Καταστάσεις που προδιαθέτουν σε ενδοκυττάρια οξέωση όπως η υπερκαλιαιμία, υψηλή πρωτεϊνική διατροφή και άσκηση, μειώνουν την αποβολή κιτρικών στα ούρα. Αντίθετα, τα οργανικά οξέα (malate, succinate και tartrate), ευνοούν την απέκκριση κιτρικών προκαλώντας αλκαλικό φορτίο και αυξάνοντας το υπόστρωμα για ενδονεφρική σύνθεση των κιτρικών. Τα κιτρικά των ούρων αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, πιθανόν λόγω της δράσης των οιστρογόνων ή της προγεστερόνης²¹. Πιθανολογείται πως η παραθορμόνη, η καλσιτονίνη και η βιταμίνη D αυξάνουν την απέκκριση κιτρικών, ενώ τα ανδρογόνα τη μειώνουν⁶³.

Κυστίνη

Η κυστίνη είναι ένα διβασικό αμινοξύ. Απορροφάται από το έντερο προερχόμενη από τις τροφές και από το μεταβολισμό της μεθειονίνης. Στα φυσιολογικά άτομα, η διηθούμενη κυστίνη επαναρροφάται σχεδόν πλήρως στον εγγύς νεφρόνα. Η ημερήσια απέκκριση κυστίνης είναι λιγότερη των 20mg.

Η αύξηση του νατρίου των ούρων διεγείρει την απέκκριση της κυστίνης σε μέτριο βαθμό. Οι ασθενείς με κυστινουρία συχνά εκκρίνουν δύο φορές περισσότερο λυσίνη από κυστίνη στα ούρα, επειδή όμως η λυσίνη, η αργινίνη και ορνιθίνη είναι ευδιάλυτες ουσίες, δεν σχηματίζουν νεφρόλιθους.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΛΙΘΟΓΕΝΕΣΗΣ

Λίθος οξαλικού ασβεστίου

Υπερασβεστιουρία

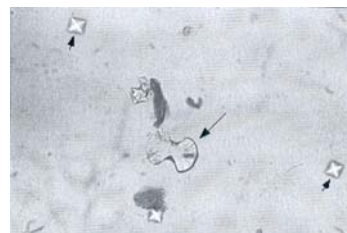
30-60% των ασθενών με νεφρολιθίαση οξαλικού ασβεστίου παρουσιάζουν αυξημένο ασβέστιο ούρων με φυσιολογική συγκέντρωση ασβεστίου στο αίμα (**ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία**). Ως πιο κοινοί ορισμοί της υπερασβεστιουρίας έχουν ορισθεί οι παρακάτω:



Κρύσταλλοι μονοϋδρικού οξαλικού ασβεστίου, με χαρακτηριστικό σχήμα αλτήρα και βελόνας.

- Η απέκκριση στα ούρα 24ώρου περισσότερο από 200mg ασβεστίου μετά από εβδομαδιαία αυστηρή δίαιτα 400mg ασβεστίου και 100mEq νατρίου.
- Η απέκκριση >4mg ασβεστίου ανά κιλό βάρους σώματος το 24ωρο ή 7mmol στους άνδρες και > 6mmol στις γυναίκες.
- Η απέκκριση στα ούρα ασβεστίου >0,11mg/100ml πειραματικού διηθήματος.

Η υπερασβεστιουρία συμβάλλει στο σχηματισμό ασβεστούχων λίθων αυξάνοντας το σχετικό υπερκορεσμό των ούρων και δημιουργώντας ένα σύμπλοκο με μη ιονικούς ανασταλτές της λιθίασης, όπως τα κιτρικά και οι γλυκοζαμινογλυκάνες. Έχει αναφερθεί πως παραδόξως, μπορεί να αυξήσει την ανασταλτική δραστηριότητα της νεφροκαλσίνης.



Κρύσταλλοι μονοϋδρικού οξαλικού ασβεστίου και διϋδρικού οξαλικού ασβεστίου σε σχήμα αλτήρα, φακέλου και βελόνας.

Μερικοί υποστηρίζουν πως η υπερασβεστιουρία είναι ετερογενούς προέλευσης και εμφανίζει διάφορους τύπους⁵¹:

1. Υπερασβεστιουρία εξ' απορροφήσεως ή εντερική, στην οποία η πρωτοπαθής διαταραχή συνίσταται στην αυξημένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου.
2. Νεφρική υπερασβεστιουρία, η οποία χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθή νεφρική διαφυγή ασβεστίου.
3. Υπερασβεστιουρία εξ' αποδομήσεως η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη αποδόμηση των οστών.

Οι περισσότεροι όμως πιστεύουν ότι οι ασθενείς με υπερασβεστιουρική νεφρολιθίαση, παρουσιάζουν σε διάφορο βαθμό και τους τρεις τύπους.

Εντερική υπερασβεστιουρία

Ο τύπος αυτός χαρακτηρίζεται από αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Διακρίνεται σε 3 τύπους:

- Τύπος 1 εντερικής υπερασβεστιουρίας. Υπάρχει υπεραπορρόφηση ασβεστίου ανεξάρτητα με την περιεκτικότητα των τροφών σε ασβέστιο. Η αυξημένη απορρόφηση του ασβεστίου είναι ανεξάρτητη από τη βιταμίνη D. Κλασικά, η βιταμίνη D αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου και του μαγνησίου, όχι όμως των οξαλικών στη νήστιδα και στον ειλεό. Επιπρόσθετα, η εντερική απορρόφηση του ασβεστίου παραμένει αυξημένη σε ασθενείς με υπερασβεστιουρία παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ορθοφωσφορικά⁸⁰, παράγοντες που μειώνουν τη μέσω της βιταμίνης D απορρόφηση του ασβεστίου. Παρόλα αυτά τα επίπεδα της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D₃ είναι αυξημένα σε ποσοστό > 60% των ασθενών με εντερική υπερασβεστιουρία,

γεγονός που υποδηλώνει πως τουλάχιστον σε ορισμένα άτομα η υπερασβεστιουρία είναι δευτεροπαθής της αυξημένης παραγωγής ή της αυξημένης ευαισθησίας στους μεταβολίτες της βιταμίνης D.

- Τύπος 2 εντερικής υπερασβεστιουρίας. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα, όταν υπάρχει φυσιολογική διατροφική πρόσληψη ασβεστίου και φυσιολογική απέκκριση ασβεστίου σε δίαιτα χαμηλή σε ασβέστιο και νάτριο.
- Τύπος 3 εντερικής υπερασβεστιουρίας. Στον τύπο αυτό, ο φωσφόρος του ορού είναι χαμηλός, γεγονός που δηλώνει ότι η αυξημένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου είναι αποτέλεσμα διέγερσης της παραγωγής βιταμίνης D λόγω του χαμηλού φωσφόρου του αίματος.

Η αυξημένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου, δημιουργεί αυξητικές τάσεις του ασβεστίου του ορού. Το διηθούμενο φορτίο του ασβεστίου αυξάνει, ενώ καταστέλλεται η έκκριση της παραθορμόνης. Η σχετική ανεπάρκεια της παραθορμόνης μειώνει τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου και συγχρόνως, ελαττώνεται η παραγωγή της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D₃. Ο συνδυασμός αυξημένης διήθησης και μειωμένης επαναρρόφησης οδηγεί σε υπερασβεστιουρία.

Νεφρική υπερασβεστιουρία

Στην κατάσταση αυτή η υποκείμενη ανωμαλία είναι η νεφρική διαφυγή ασβεστίου. Η επακολουθούσα μείωση του ασβεστίου του ορού διεγείρει την παραγωγή της παραθορμόνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την υδροξυλίωση της 25-υδροξυβιταμίνης D σε 1,25 – διυδροξυβιταμίνη D₃, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου. Τα πιο πάνω αποκαθιστούν σε φυσιολογικές τιμές το ασβέστιο του ορού, σε βάρος της αυξημένης παραθορμόνης και 1,25 διυδροξυβιταμίνης D₃.

Η αύξηση του ασβεστίου των ούρων και της παραθορμόνης που παρατηρούνται στη νεφρική υπερασβεστιουρία, δίνουν τη δυνατότητα διάκρισης της από την εντερική υπερασβεστιουρία.

Η αιτία της νεφρικής διαφυγής του ασβεστίου ωστόσο δεν έχει διευκρινισθεί. Έχουν ενοχοποιηθεί τα υψηλά επίπεδα οστεοκαλσίνης του ορού, οι ουρολοιμώξεις, τα χαμηλά κιτρικά των ούρων, πρωτοπαθείς ανατομικές ανωμαλίες των σωληναρίων, η αυξημένη πρόσληψη νατρίου με τις τροφές και οι προσταγλανδίνες (προσταγλανδίνη E₂).

Υπερασβεστιουρία εξ αποδομήσεως

Η υπερασβεστιουρία προκύπτει από παραθορμονοεξαρτώμενη αποδόμηση των οστών, καθώς και από αυξημένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου που προκαλείται από την παραθορμόνη ή από την αυξημένη παραγωγή, λόγω επίδρασης της παραθορμόνης 1,25 – διυδροξυβιταμίνης D₃. Αν και η παραθορμόνη αυξάνει την επαναρρόφηση του ασβεστίου, η αύξηση του διηθούμενου φορτίου του ασβεστίου υπερκαλύπτει το γεγονός αυτό, με αποτέλεσμα αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα.

Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία

Η ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία αναφέρεται στο 5-10% των φυσιολογικών ατόμων και στο 50% των ασθενών με ασβεστούχο νεφρολιθίαση. Έχει αναφερθεί και οικογενειακή προδιάθεση. Το σύνδρομο νεφρικής διαφυγής φωσφόρου, αύξησης της 1,25 διυδροξυβιταμίνης D₃ και εντερικής υπεροξαλουρίας, έχει αναφερθεί σε μέλη φυλής Βεδουίνων, στα οποία ο γάμος μεταξύ τους είναι πολύ συνηθισμένος. Έτσι, διάφορα γεγονότα δείχνουν πως η ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία είναι κληρονομική με τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα.

Η διαφορική διάγνωση της ιδιοπαθούς υπερασβεστιουρίας γίνεται με τη διαδικασία του φορτίου ασβεστίου⁴²:

- 7 ημέρες χαμηλή διαίτα σε ασβέστιο και νάτριο
- Νηστεία για 12 ώρες από τις 9 π.μ.
- Λήψη απεσταγμένου νερού στις 9 μ.μ. και τα μεσάνυχτα.
- Στις 7 π.μ. της επόμενης μέρας συγκέντρωση των ούρων.
- Λήψη 600ml απεσταγμένου νερού
- Συλλογή ούρων από 7 μέχρι 9 π.μ δείγμα νηστείας

- Στις 9 π.μ. χορηγείται από το στόμα 1γρ ασβεστίου σε συνθετικό γεύμα
- Συλλογή ούρων από 9 π.μ. μέχρι 11 μ.μ. Αυτό είναι το δείγμα με το φορτίο ασβεστίου.

Και τα δύο δείγματα ούρων αναλύονται για ασβέστιο, κρεατινίνη και cAMP. Η μέτρηση του τελευταίου εφαρμόζεται για την έμμεση εκτίμηση της παραθυροειδικής λειτουργίας, επειδή οι τεχνικές μέτρησης της παραθορμόνης δεν είναι ευαίσθητες στις γρήγορες μεταβολές του ασβεστίου του ορού.

Οι συνθήκες εφαρμογής της πιο πάνω διαδικασίας πρέπει να είναι αυστηρές και τα αποτελέσματα είναι αξιόπιστα εφόσον τηρηθούν αυστηρά οι εν λόγω συνθήκες:

Εντερική ασβεστιουρία:

- Ασβέστιο ούρων νηστείας $<0,11\text{mg}/100\text{ml}$ σπειραματικού διηθήματος, που γίνεται $>0,20\text{mg}/100\text{ml}$ στα ούρα, μετά την πρόσληψη του φορτίου ασβεστίου.
- cAMP $< 6,85 \text{ nmol}/100\text{ml}$ σπειραματικού διηθήματος κατά τη νηστεία και παραμένει σταθερό μετά το φορτίο ασβέστιο.

Νεφρική ασβεστιουρία:

- Ασβέστιο ούρων νηστείας $0,11\text{mg}/100\text{ml}$ σπειραματικού διηθήματος. Μετά το φορτίο ασβεστίου, το ασβέστιο γίνεται $> 0,20 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ διηθήματος.
- cAMP $> 6,85 \text{ nmol} / 100\text{ml}$ διηθήματος. Μετά το φορτίο ασβεστίου οι τιμές του επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα.

Ασβεστιουρία εξ αποδομήσεως (ή νορμοασβεστιαϊμικός πρωτοπαθής υπερπαραθυροειδισμός):

- Ασβέστιο και cAMP παραμένουν αυξημένα και στη νηστεία και μετά την πρόσληψη του φορτίου ασβεστίου.

Υπερασβεστιαμική Νεφρολιθίαση

Πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν πως η επίπτωση της νεφρολιθίασης στον υπερπαραθυρεοειδισμό είναι περίπου 1%.

Πίνακας 2. ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ

ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑΣ					
Καταστάσεις	PTH	P	Ca	Σπειραματική Διήθηση	Άλλες
Θειαζίδη	Φ	Φ	X	Φ	Χαμηλό Kt
Κακοήθεις όγκοι	ΦXY	X/Φ	Y	Φ/X	Οστεολυτικές – οστεολαστικές βλάβες των οστών
Υπερβιταμίνωση D	X	Φ/Y	Y	Φ/X	Αύξηση 1,25(OH) ₂ D ₃
Σαρκοείδωση	X	Φ	Y	Φ/X	Αύξηση 1,25(OH) ₂ D ₃
Μυκητιάσεις	X	Φ	Y	Φ/X	Αύξηση 1,25(OH) ₂ D ₃
Πλασματοκυτταρικό κοκκίωμα	Φ	Φ	X	X	Αύξηση 1,25(OH) ₂ D ₃
Λέπρα	Φ	Φ	Y	X	Αύξηση 1,25(OH) ₂ D ₃
Υποθυρεοειδισμός	Y	X	Y	Φ	Αύξηση 1,25(OH) ₂ D ₃
Πρωτοπαθής αύξηση 1,25 (OH) ₂ D ₃	X	Φ	Y	Φ	Αύξηση 1,25(OH) ₂ D ₃
Φαιοχρωμοκύττωμα	X/Φ	Φ	Y	Φ	Υψηλή καλσιτονίνη
Υπερθυρεοειδισμός	Φ	Φ	Y	X	
Φυματίωση	X	Y	Y	X	
Νόσος του Addison	Φ	Φ	X/Φ	Φ	
Οικογενής υπερασβεστιουρική υπερασβεστιαμία					Ασυμπτωματική
Λίθιο	Y	Φ	Φ	Φ	
Θεοφυλλίνη	Φ	--	--	--	
Νόσος Paget	X	Φ	Y	Φ	
Ακίνητοποίηση	X	Φ	Y	Φ	Συνήθως μόνο υπερασβεστιουρική χαμηλή 1,25 (OH) ₂ D ₃
AIDS	X	X/Φ	--	--	

Φ = Φυσιολογικό, X = χαμηλό, Y = Υψηλό, 1,25(OH)₂D₃ = 1,25 διϋδροξυβιταμίνη D₃

Αναδημοσίευση από *Cambells Urology*, 7^η έκδοση 1998

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μερικές φορές είναι δύσκολη. Κλασικά απαιτεί την τεκμηρίωση της υπερασβεστιαμίας απουσίας κάθε άλλης διαταραχής που αυξάνει το ασβέστιο του ορού. Για τη διάγνωση απαιτούνται πολλαπλές και επανειλημμένες μετρήσεις του ασβεστίου του ορού, επειδή στον υπερπαραθυρεοειδισμό, ιδιαίτερα στον ήπιο, η αύξηση του ασβεστίου μπορεί να είναι λιγότερο του 5%. Πρέπει να τίθεται υποψία υπερπαραθυρεοειδισμού σε ασθενείς με νεφρολιθίαση που έχουν ασβέστιο ορού κοντά στα ανώτερα όρια του φυσιολογικού ή πάνω από 10,1mg/dl.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Είναι η χειρουργική αφαίρεση του αδενώματος με ποσοστά επιτυχίας μεγαλύτερα του 90%. Αν ο ασθενής παρουσιάζει συμπτωματική ή αποφρακτική νεφρολιθίαση, πρέπει να προηγείται η αντιμετώπιση της λιθίασης, εφόσον ο ασθενής δεν βρίσκεται σε υπερασβεστιαμική κρίση. Η θεραπεία του ασυμπτωματικού υπερπαραθυρεοειδισμού και η παραθυρεοειδεκτομή δεν θεωρείται επιβεβλημένη.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΛΙΘΩΝ

Υπερασβεστιαμία που συνοδεύει την κακοήθεια

Αν και ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός είναι η πιο συχνή αιτία υπερασβεστιαμίας σε εξωτερικούς ασθενείς, στους νοσοκομειακούς αρρώστους η πιο συχνή αιτία υπερασβεστιαμίας είναι τα κακοήθη νοσήματα. Η μέτρηση σήμερα της αμιγούς παραθορμόνης συμβάλλει στο σαφή διαχωρισμό των ατόμων με υπερπαραθυρεοειδισμό από άλλες αιτίες υπερασβεστιαμίας. Η πιο συχνή αιτία της υπερασβεστιαμίας σε κακοήθειες, ακόμη και σε ασθενείς με σκελετικές μεταστάσεις, είναι η παραγωγή από τον όγκο ουσίας που μοιάζει με την παραθορμόνη. Ενώ η τελευταία έχει 84 αμινοξέα, η ουσία αυτή έχει 146. Και οι δύο όμως εξασκούν πλήρη βιολογική δραστηριότητα στην ομοιόσταση των μεταλλικών ιόντων και ενώνονται με

ειδικούς υποδοχείς των οστών και των νεφρών. Στο 80% των ασθενών η κακοήθης υπερασβεστιαμία, οφείλεται στην παραγωγή του πιο πάνω πολυπεπτιδίου.

Στο 5% των ασθενών με λέμφωμα υπάρχει υπερασβεστιαμία. Αυτοί οι ασθενείς εκκρίνουν το πολυπεπτιδίο του οποίου η δράση μοιάζει με αυτή της παραθορμόνης. Άλλοι όγκοι είναι δυνατόν να προκαλούν υπερασβεστιαμία λόγω έκκρισης προσταγλανδίνης E₂, ή κάποιου άλλου άγνωστου ακόμα παράγοντα. Η προσταγλανδίνη E₂ που παράγεται από τον όγκο ή από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα που προέρχονται από την ανοσοβιολογική απάντηση του οργανισμού στον όγκο, διεγείρει την οστεοκλαστική δραστηριότητα στα οστά.

Σαρκοείδωση και άλλα κοκκιωματώδη νοσήματα

Διάφορα κοκκιωματώδη νοσήματα στα οποία περιλαμβάνονται η σαρκοείδωση, φυματίωση, ιστοπλάσμωση, λέπρα, μυκητίαση, έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν υπερασβεστιαμία.

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ σαρκοείδωσης και άλλων υπερασβεστιαμικών καταστάσεων δεν είναι δύσκολη, αν υπάρχουν οι κλασικές εκδηλώσεις της νόσου, είναι όμως αρκετά δύσκολη όταν η μόνη κλινική εκδήλωση είναι η νεφρολιθίαση.

Υπερπαραθυρεοειδισμός

5-10% των ασθενών με υπερπαραθυρεοειδισμό αναπτύσσουν υπερασβεστιαμία η οποία δεν υπερβαίνει τα 11,5mg/dl. Όταν υπάρχει μεγάλη υπερασβεστιαμία σε ένα θυρεοτοξικό ασθενή, πρέπει να διερευνηθεί η παρουσία ενός παραθυρεοειδικού αδενώματος. Η υπερασβεστιαμία και η υπερασβεστιουρία προκαλούνται από οστική αποδομή λόγω επίδρασης της θυροξίνης και της τριωδοθυρονίνης με συνέπεια αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της υδροξυπρολίνης του ορού⁷³. Η νεφρολιθίαση είναι αρκετά σπάνια στους θυρεοτοξικούς ασθενείς.

Γλυκοκορτικοειδή και υπερασβεστιαμία

Τα γλυκοκορτικοειδή επηρεάζουν το μεταβολισμό του ασβεστίου μέσω τριών μηχανισμών – τη δράση τους στα οστά, στο έντερο και στους παραθυρεοειδείς αδένες^{73,80}. Από αυτές η δράση τους στα οστά είναι πιο σημαντική. Η αυξημένη δόση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί σε οστική αποδομή, μειωμένη οστική σύνθεση και οστεοπενία. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν επίσης μια άμεση διεγερτική επίδραση στους παραθυρεοειδείς αδένες. Η οξεία έγχυση κορτιζόνης σε φυσιολογικά άτομα προκαλεί άμεση αύξηση των επιπέδων της παραθορμόνης, χωρίς να μεταβάλλει το ασβέστιο του ορού.

Οικογενής υπασβεστιουρική υπερασβεστιαμία

Είναι μια αυτόσωμη επικρατούσα και εμφανώς καλοήθης διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαμία και παρουσιάζεται στην παιδική ηλικία. Συνήθως οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και δεν εμφανίζουν τις χαρακτηριστικές εκδηλώσεις του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Δεν απαιτεί καμία θεραπεία.

Ακίνητοποίηση

Ο παρατεταμένος κλινοστατισμός οδηγεί σε υπερασβεστιαμία λόγω αποδομής των οστών. Η υπερασβεστιαμία εμφανίζεται πιο συχνά όταν συνυπάρχει και άλλη νόσος – όπως νόσος Paget, πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός ή κακοήθεια και είναι σπάνια όταν ο μεταβολισμός των οστών είναι φυσιολογικός.

Ιατρογενής υπερασβεστιαμία

Οι θειαζίδες μπορεί να προκαλέσουν υπερασβεστιαμία λόγω αυξημένης απορρόφησης ασβεστίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, μείωσης του όγκου του πλάσματος και αύξησης της ευαισθησίας των ιστών – στόχων στην παραθορμόνη⁸⁰. Σε μερικούς ασθενείς η υπερασβεστιαμία που προκαλείται από τις θειαζίδες οδηγεί στην ανακάλυψη ενός λανθάνοντος πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Το λίθιο

επίσης μπορεί να προκαλέσει κατάσταση η οποία μιμείται τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Υπερασβεστιαμία έχει αναφερθεί ακόμη, σε ασθενείς με εκτεταμένες σκελετικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού που έχουν αντιμετωπισθεί με οιστρογόνα και αντιοιστρογόνα. Τούτο πιθανόν προκαλείται από την κυτταροτοξική επίδραση της θεραπείας στις σκελετικές μεταστάσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες γάλακτος και αλκαλικών για τη θεραπεία πεπτικού έλκους, αναπτύσσουν σπάνια ένα σύνδρομο που διεθνώς ονομάζεται «milk alkali» σύνδρομο. Οι ασθενείς αυτοί, αναπτύσσουν μεταβολική αλκάλωση, υπερασβεστιαμία, τάση προς υπερφωσφαταιμία, νεφρασβέστωση και νεφρική ανεπάρκεια, τυπικά όμως δεν έχουν υπερασβεστιουρία. Η υπερβολική λήψη βιταμίνης D, προκαλεί οξεία υπερασβεστιαμία. Τούτο συμβαίνει συνήθως κατά τη διάρκεια της θεραπείας για υποπαραθυρεοειδισμό. Η δηλητηρίαση με βιταμίνη A που προκαλεί αυξημένη οστική αποδόμηση σπάνια μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαμία⁵.

Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας

Περιλαμβάνει

- την επείγουσα αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμικής κρίσης και
- τη θεραπεία της υποκείμενης νόσου.

Τα ευρήματα της υπερασβεστιαμικής κρίσης είναι:

- αφυδάτωση
- μεταβολική εγκεφαλοπάθεια
- γαστρεντερικά συμπτώματα
- ασβέστιο ορού συνήθως > 14mg/dl

Η πιο συχνή αιτία είναι μια υποκείμενη κακοήθεια. Η θεραπεία περιλαμβάνει: τη χορήγηση 4L/24ωρο φυσιολογικού ορού για τις πρώτες 48 ώρες.

- διακοπή της θειαζίδης
- χορήγηση ενός διουρητικού της αγκύλης όπως η φουροσεμίδη, η οποία ευνοεί την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα⁸⁰
- χορήγηση παμιδρονάτης⁸⁰, που αποτελεί το θεμελιώδη παράγοντα στη θεραπεία της υπερασβεστιαμικής κρίσης. Χορηγείται ενδοφλέβια και μειώνει

την οστεοκλαστική δραστηριότητα και την οστική αποδομή. Την ίδια δράση εμφανίζει και η καλσιτονίνη⁶² η οποία χορηγείται υποδόρια ή ενδομυϊκά και δρα άμεσα, μειώνοντας το ασβέστιο του ορού μέσα σε λίγες ώρες.

- χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και σε σαρκοείδωση με υπερασβεστιαμία.

Υπεροξαλουρία

Η υπεροξαλουρία συνοδεύεται με οξαλική νεφρολιθίαση με τρεις διαφορετικούς τρόπους⁷³. Είναι σπάνια γονιδιακή διαταραχή που προκύπτει από την αυξημένη ηπατική παραγωγή οξαλικών. Η εντερική υπεροξαλουρία συμβαίνει σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου ή δυσασπορρόφηση. Μια ομάδα ασθενών με υποτροπιάζουσα ιδιοπαθή λιθίαση από οξαλικό ασβέστιο παρουσιάζει ήπια υπεροξαλουρία ή αυξημένη μεταφορά οξαλικών από τα ερυθροκύτταρα.

Αυξημένη οξαλική παραγωγή

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΟΞΑΛΟΥΡΙΑ

Υπάρχουν δύο τύποι πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας⁷⁴. Η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου I είναι ένα αυτόσωμο υπολειπόμενο γενετικό σφάλμα του μεταβολισμού που χαρακτηρίζεται από

- νεφρασβέστωση
- οξάλωση (εναπόθεση οξαλικών στους ιστούς) και
- θάνατο πριν από την ηλικία των 20 ετών σε μη θεραπευθέντες ασθενείς

Η νόσος χαρακτηρίζεται από αυξημένη απέκκριση στα ούρα οξαλικών, γλυκολικών και γλυκοξυλικών οξέων. Η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου I, οφείλεται στην ανεπάρκεια του ενζύμου αλανίνης – γλυοξυλικών αμινοτρανσφεράσης (AGT) στο ήπαρ. Στο φυσιολογικό ανθρώπινο ήπαρ η AGT, καταλύει την μετατροπή των γλυοξυλικών σε γλυκίνη, τα οποία όταν δεν υπάρχει το ένζυμο ή υπάρχει σε λάθος θέση (μιτοχόνδρια) μετατρέπονται σε οξαλικά.

Η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου II ή L – γλυκερική οξουρία, είναι πιο σπάνια ποικιλία της νόσου. Η ανεπάρκεια των ηπατικών ενζύμων D- γλυκερικής δεϋδρογενάσης και γλυοξυλικής ρεδουκτάσης προκαλεί αύξηση των οξαλικών και των γλυκερικών των ούρων.

Και οι δύο τύποι προκαλούν αυξημένα επίπεδα οξαλικών στα ούρα συνήθως 1,5 – 3mmol το 24ωρο. Ο σχηματισμός των λίθων αρχίζει συνήθως στην παιδική ηλικία. Αρκετά συχνά εμφανίζονται νεφρασβέστωση, διαμεσωληναριακή νεφροπάθεια και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζεται με σιωπηλή πλήρη νεφρική ανεπάρκεια. Τα οξαλικά του ορού είναι αυξημένα και υπάρχει εναπόθεση οξαλικών στην καρδιά, στα οστά, στα μάτια και στους άλλους ιστούς. Μερικοί ασθενείς του τύπου II έχουν εντελώς ήπια πορεία.

Η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία θεραπεύεται με συμπληρώματα πυριδοξίνης (200-400mg/24ωρο), τα οποία μειώνουν την παραγωγή οξαλικών σε μερικούς ασθενείς. Η πυριδοξίνη δρα σαν συνεργός στη μετατροπή των γλυοξυλικών σε γλυκίνη και μειώνει την απέκκριση των οξαλικών στα ούρα σε μερικούς ασθενείς με πρωτοπαθή υπεροξαλουρία. Η θεραπεία της πυριδοξίνο-αντοχής υπεροξαλουρίας απαιτεί αυξημένο όγκο ούρων (3,5L/24ωρο) και χορήγηση από το στόμα κιτρικών, θειαζιδών, ουδέτερων φωσφορικών ή γλυκονικού μαγνησίου⁸⁰.

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

Τρεις άλλες καταστάσεις προκαλούν υπερπαραγωγή οξαλικών:

- ανεπάρκεια πυριδοξίνης
- χορήγηση αιθυλενογλυκόλης
- αναισθησία με μεθοξυφλουράνιο

Η πυριδοξίνη είναι το συνένζυμο των αντιδράσεων της διαμίνωσης, η οποία έχει σχέση με το μεταβολισμό του οξαλοξικού οξέος και ανεπάρκεια στη βιταμίνη αυτή οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση οξαλοξικού οξέος στον οργανισμό^{69,13}. Ωστόσο, θεραπεία με υψηλές δόσεις πυριδοξίνης μειώνει την αποβολή του οξέος αυτού στα ούρα.

Η αιθυλενογλυκόλη άμεσα μετατρέπεται σε γλυκολαλδεϋδη και σε γλυκολικό

οξύ. Το αναισθητικό φάρμακο μεθοξυφλουράνιο μετατρέπεται επίσης σε οξαλικά. Σαν αποτέλεσμα της χρήσης του αναφέρεται κατακρήμνιση οξαλικών στον αυλό των σωληναρίων και διάμεσος οξάλωση.

Εντερική υπεροξαλουρία

Τα χορηγούμενα οξαλικά, απορροφώνται από το στομάχι και από το κόλο. Η δυσαπορρόφηση οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπως εκτομή του λεπτού εντέρου, ενδοαυλική νόσος ή νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη, αυξάνει τη διαπερατότητα του κόλου στα οξαλικά σαν αποτέλεσμα της έκθεσης του επιθηλίου του κόλου στα χολικά άλατα. Επιπλέον, η απώλεια ασβεστίου στα κόπρανα έχει σαν αποτέλεσμα την παρουσία λιγότερου ασβεστίου στον εντερικό αυλό, γεγονός που επιτρέπει την ύπαρξη οξαλικών σε διαλυτή μορφή. Η υπεροξαλουρία από τη δυσαπορρόφηση του λεπτού εντέρου, συχνά υπερβαίνει το 1 mmol/24ωρο και προκαλεί υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση, νεφρασβέστωση και εναπόθεση οξαλικών στο νεφρό.

Δεν υπάρχει ικανοποιητική θεραπεία της εντερικής υπεροξαλουρίας. Συνήθως είναι αναγκαία η εφαρμογή θεραπευτικών συνδυασμών:

- Πρόσληψη πολλών υγρών
- Δίαιτα χαμηλή σε οξαλικά
- Δίαιτα χαμηλή σε λίπη
- Ανθρακικό ασβέστιο από το στόμα 1 – 4γρ σε κάθε γεύμα και κατά την κατάκλιση.

Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με υποτροπιάζουσα λιθίαση οξαλικού ασβεστίου εμφανίζουν μείωση στο έντερο του μικροβίου *O. Formigenes* και έτσι μείωση της αποδομής των οξαλικών στον εντερικό σωλήνα.

Ήπια μεταβολική υπεροξαλουρία

Η ήπια υπεροξαλουρία είναι εξίσου σημαντική με την υπερασβεστιουρία στην παθογένεση της ιδιοπαθούς λιθίασης από οξαλικό ασβέστιο⁷⁴. Αυξημένη αποβολή οξαλικού στα ούρα ανακαλύπτεται στο 0,3 – 50% των ασθενών με ασβεστούχους λίθους.

Η ακριβής αιτιολογία της αυξημένης απέκκρισης οξαλικών στα ούρα δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Πιθανολογούνται η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών με τις τροφές και η διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης οξαλικών. Μερικοί υποστηρίζουν πως η αυξημένη εντερική απορρόφηση, είναι η αιτία της υπεροξαλουρίας σε ασθενείς με λίθους⁷⁶. Άλλοι πιστεύουν πως η οξαλική απορρόφηση αυξάνεται σε άτομα με αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου.

Η θεραπεία της ήπιας υπεροξαλουρίας είναι δύσκολη. Η μείωση των οξαλικών της τροφής δεν μειώνει σημαντικά τα οξαλικά των ούρων, άλλωστε μια δίαιτα χωρίς οξαλικά, είναι σχεδόν ακατόρθωτο να επιτευχθεί⁶². Η στέρηση του ασβεστίου από τη διατροφή αυξάνει την απέκκριση οξαλικών στα ούρα. Η πυριδοξίνη μειώνει τα οξαλικά των ούρων στο 50% των ασθενών με ήπια μεταβολική υπεροξαλουρία. Η χορήγηση θειαζιδών προκαλεί μείωση των οξαλικών των ούρων και ομαλοποιεί τη ροή των οξαλικών στα ερυθροκύτταρα. Η τυροσίνη, αναστέλλοντας τη μετατροπή της υδροξυπρολίνης σε οξαλικά, είναι δυνατό να μειώσει την απέκκριση οξαλικών στα ούρα.

Υπερουρικοζουρία

Φυσικοχημεία

Το ουρικό οξύ ευνοεί την κρυσταλλοποίηση του οξαλικού ασβεστίου, διευκολύνοντας το σχηματισμό των πυρήνων. Η προσθήκη κρυστάλλων ουρικού οξέος σε υπερκορεσμένα διαλύματα οξαλικού ασβεστίου, προκαλεί την εναπόθεση σαφώς οριοθετημένων κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου πάνω από το ουρικό οξύ. Έτσι οι κρύσταλλοι του ουρικού οξέος και του ουρικού νατρίου είναι δυνατόν να προκαλέσουν την έναρξη της ανάπτυξης κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου σε ένα διάλυμα.

Η υπερουρικοζουρία βρίσκεται σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με ασβεστούχο λιθίαση. Σε μεγάλο αριθμό λίθων η βιοχημική ανάλυση δείχνει μίγμα οξαλικού ασβεστίου και ουρικού οξέος⁷⁵.

Μηχανισμοί υπερουρικοζουρίας

Η υπερβολική πρόσληψη πουρινών με τις τροφές, είναι η κύρια αιτία της υπερουρικοζουρίας⁸¹. Επιπρόσθετα, μερικοί ασθενείς φαίνεται να υπερπαράγουν ουρικό οξύ. Αυτοί οι ασθενείς εκκρίνουν περισσότερο ουρικό οξύ στα ούρα από ότι τα φυσιολογικά άτομα, ακόμα και σε διατροφή ελεύθερη πουρινών. Αυτό ίσως είναι αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής ουρικού οξέος από το μεταβολισμό των ενδογενών πουρινών⁷⁵.

Η πλειονότητα των ασθενών με λίθους οξαλικού ασβεστίου και υπερουρικοζουρία έχει φυσιολογικές συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στο αίμα. Το γεγονός ότι το ουρικό οξύ του ορού είναι σχεδόν πάντοτε φυσιολογικό, ανεξαρτήτως με την περιεκτικότητα των τροφών σε πουρίνες δείχνει πως οι ασθενείς με υπερουρικοζουρική νεφρολιθίαση πιθανόν να έχουν μια μεταβολή στη σωληναριακή κατακράτηση των ουρικών. 80 – 90% των ασθενών με υπερουρικοζουρική νεφρολιθίαση είναι άνδρες. Το ποσοστό των ανδρών είναι μικρότερο (70%) στις περιπτώσεις με λιθίαση οξαλικού ασβεστίου χωρίς υπερουρικοζουρία. Οι ασθενείς με μικτούς λίθους ουρικού οξέος και οξαλικού ασβεστίου έχουν χαμηλότερο pH ούρων από ασθενείς με αμιγείς λίθους οξαλικού ασβεστίου.

Αντιμετώπιση της υπερουρικοζουρικής ασβεστούχου νεφρολιθίασης

Η στέρηση από τις τροφές των πουρινών, θεωρητικά θα μπορούσε να προλάβει την υπερουρικοζουρία και τη νεφρολιθίαση⁶¹. Αυτό απαιτεί περιορισμό του κόκκινου κρέατος, των πουλερικών και των ψαριών. Από πολλούς χορηγείται αλλοπουρινόλη η οποία δεσμεύει την ξανθινοξειδάση με αποτέλεσμα μείωση της σύνθεσης του ουρικού οξέος⁸⁰.

Υποκιτρικοζουρία

Η υποκιτρικοζουρία εμφανίζεται στο 15- 63% των ασθενών με νεφρολιθίαση. Τα κιτρικά των ούρων είναι φυσιολογικά περισσότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και στις προεμμηνόπαυσιακές από ότι στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Η υπερκιτρικοζουρία είναι πιο συχνή στις γυναίκες με λιθίαση από ότι στους άνδρες.

Υποκιτρικοζουρία χαρακτηρίζεται η κατάσταση κατά την οποία τα κιτρικά⁷⁵ των ούρων είναι λιγότερα του 0,60 mmol (115mg) στους άνδρες και 1,03 mmol (200mg) στις γυναίκες.

Η οξέωση είναι πιθανόν ο πιο σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας της υποκιτρικοζουρίας. Σε ασθενείς με φλεγμονώδη πάθηση του εντέρου και χρόνια διάρροια, η απώλεια από το έντερο αλκάλειας έχει σαν αποτέλεσμα μεταβολική οξέωση. Η μείωση του μαγνησίου των ούρων, έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή συμπλόκων κιτρικών στα ούρα και αυξημένη επαναρρόφιση κιτρικών στο εγγύς εσπεραμένο σωληνάριο. Η υποκαλιαιμία και η ενδοκυττάρια οξέωση, που προκαλούνται με τη χορήγηση θειαζίδης, είναι άλλες αιτίες μειωμένης απέκκρισης κιτρικών στα ούρα⁸⁰. Μια διαίτα πλούσια σε ζωικές πρωτεΐνες μπορεί να δημιουργήσει όξινο φορτίο⁸¹. Η ουρολοίμωξη με μικρόβια που αποδομούν τα κιτρικά, μπορεί να προκαλέσει μείωση της απέκκρισης κιτρικών στα ούρα.

Ο πρωτογενής μηχανισμός της δράσης των κιτρικών είναι η δημιουργία συμπλόκων με το ασβέστιο, τα οποία είναι πιο ευδιάλυτα από το οξαλικό ασβέστιο. Επιπρόσθετα τα κιτρικά αναστέλλουν την αυτόματη πυρηνοποίηση του οξαλικού ασβεστίου, την ανάπτυξη των κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου και φωσφόρου και τη συνένωση των κρυστάλλων του οξαλικού ασβεστίου ή του φωσφορικού ασβεστίου⁷³.

Η σωληναριακή επαναρρόφιση των κιτρικών έχει βρεθεί αυξημένη στους νεφρούς λιθιασικών ασθενών, συνεπώς τούτο και όχι η μειωμένη εντερική απορρόφιση των κιτρικών μπορεί να είναι η αιτία της υποκιτρικοζουρίας σε ασθενείς με νεφρολιθίαση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΚΙΤΡΙΚΟΖΟΥΡΙΚΗΣ ΑΣΒΕΣΤΟΥΧΟΥ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ

Περιφερική νεφρική σωληναριακή οξέωση Πλήρης Ατελής
Χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο
Υποκιτρικοζουρία που προκαλείται από τη θειαζίδη
Ιδιοπαθής Υψηλή διαίτα σε ζωικές πρωτεΐνες Έντονη φυσική άσκηση Μεγάλη πρόσληψη νατρίου Ενεργός ουρολοίμωξη Εντερική απορρόφιση των κιτρικών

Υπομαγνησιουρία

Τα αποτελέσματα της υπομαγνησιουρίας στο σχηματισμό ασβεστούχου λιθίασης είναι αμφιλεγόμενα. Μερικοί πιστεύουν πως η αναλογία μαγνησίου προς ασβέστιο αποτελεί παράγοντα κινδύνου σχηματισμού νεφρολιθίασης. Μερικές πειραματικές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα πως η χορήγηση αλάτων μαγνησίου προλαμβάνει το σχηματισμό λίθων.

Η πιο συχνή αιτία υπομαγνησιουρίας είναι η φλεγμονώδης πάθηση του εντέρου που συνοδεύεται με δυσασπορρόφηση. Οι περισσότεροι ασθενείς με υπομαγνησιουρία εμφανίζουν επίσης και υποκιτρικοζουρία. Αυτή η απώλεια της ανασταλτικής ή συμπλεκτικής δραστηριότητας του μαγνησίου ή των κιτρικών ή και των δύο, είναι υπεύθυνη για την κρυσταλλοποίηση του οξαλικού ασβεστίου σε αυτά τα άτομα. Η χορήγηση μαγνησίου στους νεφρολιθιασικούς ασθενείς δεν μειώνει τα ποσοστά υποτροπής. Βάσει της βιβλιογραφίας, πολλοί συγγραφείς πιστεύουν πως το κιτρικό μαγνήσιο ίσως είναι ο ιδεώδης παράγοντας για τη θεραπεία της υπομαγνησιουρικής ασβεστούχου νεφρολιθίασης.

Πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές

Συνήθως στη νεφρολιθίαση συνυπάρχουν πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές⁷⁵. Σε ασθενείς με υπεροξαλουρία, 48% περίπου έχουν υπερασβεστιουρία, 38% υπερικοζουρία και 21% υποκιτρικοζουρία. Η υπεροξαλουρία έχει βρεθεί ότι υπάρχει σαν μόνη, μεταβολική διαταραχή στο 12% των ασθενών. Αυτά και άλλα δεδομένα δηλώνουν πως οι ασθενείς με νεφρολιθίαση μπορεί να έχουν μια μη ειδική ανωμαλία στην εντερική ή νεφρική διαχείριση των μεταβολιτών που εμπλέκονται στο σχηματισμό της λιθίασης.

Ορμόνες του φύλου και νεφρολιθίαση

Οι ουρόλιθοι από οξαλικό ασβέστιο είναι πιο συχνόι στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Διάφορες παρατηρήσεις καταλήγουν στο συμπέρασμα πως οι ορμόνες του φύλου παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεση της νεφρολιθίασης. Τα οιστρογόνα,

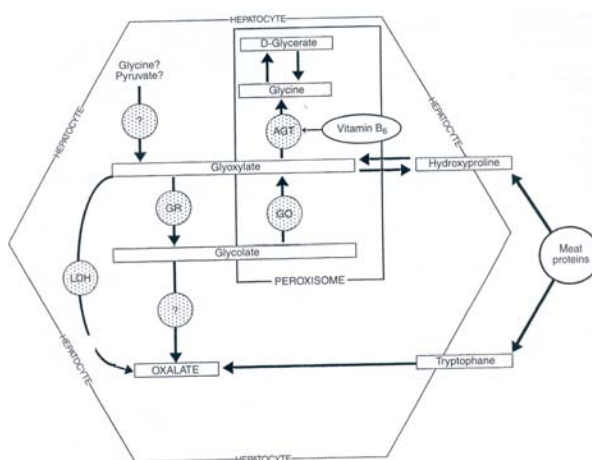
η προγεστερόνη και η τεστοστερόνη επεμβαίνουν στη σύνθεση της 1,25 – διυδροξυβιταμίνης D₃ και στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου, διεγείροντας την 1^α –υδροξυλάση στο νεφρό⁵⁸. Η τεστοστερόνη αυξάνει την εναπόθεση οξαλικών στους νεφρούς και την απέκκριση οξαλικών στα ούρα. Η χαμηλή τεστοστερόνη των ούρων έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της ουροκινάσης η οποία προκαλεί υψηλές συγκεντρώσεις ουρομυκοειδούς, το οποίο προδιαθέτει σε συνένωση των κρυστάλλων του οξαλικού ασβεστίου και σχηματισμό νεφρολιθίασης. Αν και υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα, ο ρόλος των ορμονών του φύλου στην παθογένεση της νεφρολιθίασης δεν έχει διευκρινισθεί.

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΛΙΘΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Το νάτριο της τροφής, η ζωϊκή πρωτεΐνη, τα οξαλικά η σουκρόζη και το ασκορβικό οξύ, μπορεί να προωθήσουν το σχηματισμό λίθων ασβεστίου μέσω των άμεσων ή έμμεσων αποτελεσμάτων στη σύνθεση της ουρίας και στον υπερκορεσμό των ούρων^{25,45,55,51}.

Συστατικό	Προτεινόμενος Μηχανισμός	Σχόλια
Νάτριο	Υψηλή πρόσληψη νατρίου και επακόλουθη ελάττωση στην επαναρρόφηση νατρίου στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, ελαττώνει την νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση ασβεστίου.	Μία θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης νατρίου και του σχηματισμού νέων λίθων έχει περιγραφεί στις γυναίκες και όχι στους άνδρες.
Ζωϊκή πρωτεΐνη	Η πρόσληψη ζωϊκής πρωτεΐνης αποτελεί όξινο μεταβολικό φορτίο. Υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης αυξάνει την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα (πιθανώς λόγω της απελευθέρωσης του ασβεστίου από τα οστά που ακολουθεί την περίσσεια H ⁺). Η ζωϊκή πρωτεΐνη οδηγεί σε υπεροξαλουρία τουλάχιστον στο 1/3 των ασθενών με ιδιοπαθής λίθους ασβεστίου. Το μεταβολικό μονοπάτι μέσω του οποίου παρατηρείται αυτό, σχετίζεται με την αυξημένη δραστηριότητα των ενζύμων που ενέχονται στη μετατροπή της υδροξυπρολίνης ή τρυπτοφάνης σε οξαλικό ¹ . Τα μονοπάτια αυτά μπορεί να επηρεάζονται από τη δράση ενδοκρινών αδένων, αλλά αυτό είναι μία υπόθεση που δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως.	Μία θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης ζωϊκής πρωτεΐνης και δημιουργίας νέων λίθων έχει βρεθεί για τους άνδρες αλλά όχι για τις γυναίκες.

Υδατάνθρακες	Η πρόσληψη υδατανθράκων καταλήγει στην αυξημένη απέκκριση ασβεστίου, ένα αποτέλεσμα στο οποίο μερικώς παρεμβαίνει η ινσουλίνη.	Μία θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης σουκρόζης και δημιουργίας νέων λίθων έχει παρατηρηθεί στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες.
Ασκορβικό οξύ	Το ασκορβικό οξύ μεταβολίζεται σε οξαλικό. Μερικές μελέτες έδειξαν αυξημένα οξαλικά ούρων σε αυξημένη πρόσληψη ασκορβικού οξέος.	Μετρήσεις των οξαλικών ούρων εν τη παρουσία του οξαλικού μπορεί να είναι αναξιόπιστες. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν μπορούν να αναγνωρίσουν την κατανάλωση ασκορβικού οξέως ως παράγοντα κινδύνου για το σχηματισμό λίθου.



Μεταβολικό μονοπάτι από τις ζωικές πρωτεΐνες σε οξαλικό. Οι σκιασμένοι κύκλοι αντιστοιχούν σε διάφορα ένζυμα. AGT: alanine-glyoxylate aminotransferase, GR: glyoxylate reductase, GO: glycolate oxidase, LDH lactase dehydrogenase. Η έλλειψη AGT προκαλεί τύπου I πρωτοπαθή υπεροξαλουρία ενώ το glyoxylate δεν μπορεί να μεταβολιστεί σε γλυκίνη, οδηγώντας τόσο το γλυκολικό όσο και το οξαλικό να συσσωρεύονται. Η χορήγηση συμπληρώματος Β6 μπορεί να διαρθώσει μερικώς τη μεταβολική διαταραχή³⁵.

Το ασβέστιο της τροφής, τα κιτρικά, το μαγνήσιο, ο φωσφόρος, το κάλιο, οι ίνες, η πυριδοξίνη και τα λιπαρά οξέα μπορούν να παρεμποδίσουν το σχηματισμό λίθων ασβεστίου αλλάζοντας, τον υπερκορεσμό ούρων άμεσα ή έμμεσα.

Συστατικό	Προτεινόμενοι μηχανισμοί	Σχόλια
Κιτρικά	Τα απορροφούμενα κιτρικά της τροφής μετατρέπονται σε διτανθρακικά. Έτσι τα κιτρικά της τροφής αποτελούν ένα αλκαλικό φορτίο το οποίο συνεπάγεται την αυξημένη απέκκριση κιτρικών στα ούρα. Τα κιτρικά ούρων ελαττώνουν τον υπερκορεσμό του οξαλικού ασβεστίου με το να δεσμεύουν το ασβέστιο ούρων και πιθανώς αυξάνουν την συνάθροιση ανασταλτών όπως η πρωτεΐνη Tamm – Horsfall	Μερικά φαγητά πλούσια σε κιτρικά περιέχουν και οξαλικά, η κατανάλωση των οποίων αυξάνει την απέκκριση οξαλικών στα ούρα
Κάλιο	Η υποκαλιαιμία ενεργοποιεί τη σωληναριακή	Υψηλότερη πρόσληψη

	επαναρρόφηση καλίου. Ο διαιτητικός περιορισμός του καλίου μπορεί να αυξήσει την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα	καλίου συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με ενδημικούς λίθους στα νεφρά σε άνδρες και γυναίκες
Μαγνήσιο	Τα σύμπλοκα μαγνησίου με οξαλικά πιθανώς ελαττώνουν την απορρόφηση οξαλικών στο γαστρεντερικό σωλήνα και ελαττώνουν τον υπερκορεσμό οξαλικού ασβεστίου στα ούρα ³³	Καμία επίδραση δεν έχει η χορήγηση συμπλήρωματος μαγνησίου στην υποτροπιάζουσα λιθίαση οξαλικού ασβεστίου. Σε πειραματόζωα χορήγηση μαγνησίου φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα ³³
Φωσφόρος	Ο φωσφόρος ελαττώνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου.	Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το ρόλο του διαιτητικού φωσφόρου σαν παράγοντα κινδύνου για λίθους ασβεστίου
Ίνες	Πολλά φαγητά υψηλά σε ίνες μπορεί να περιέχουν υψηλά ποσά φυτικού οξέως που μπορεί να αναστείλουν την δημιουργία λίθων ασβεστίου	Κατανάλωση 10-15gr ινών κάθε μέρα σχετίζονται με ελάττωση νεφρολιθίασης σε ασθενείς με υπερασβεστιουρία
Πυριδοξίνη B₆	Η B ₆ είναι ένας συμπάροντας στο μεταβολισμό του οξαλικού. Ανεπάρκειες σε B ₆ αυξάνουν την παραγωγή οξαλικού και την οξαλουρία σε ζώα και ανθρώπους	Ανεπαρκή δεδομένα δεν μπορούν να δημιουργήσουν συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης B ₆ και κινδύνου εμφάνισης λίθου στους άνδρες. Στις γυναίκες μεγάλες δόσεις B ₆ ελαττώνουν το ρίσκο δημιουργίας νεφρολιθίασης ¹³

Η παρουσία διαφόρων συστατικών σε ένα τρόφιμο εμποδίζουν να εντοπιστεί η συνεισφορά ενός συγκεκριμένου διαιτητικού παράγοντα στη νεφρολιθίαση, όταν εξετάζουμε διάφορα αναφυκτικά.

Τύπος αναφυκτικού	Υποτιθέμενος κίνδυνος	Προτεινόμενος μηχανισμός	Σχόλια
Καφές και τσάι	D	Η καφεΐνη αλληλεπιδρά με την αντιδιουρητική ορμόνη και οδηγεί σε ελαττωμένη συγκέντρωση ούρων αν και αυτό το θετικό αποτέλεσμα μπορεί μερικώς να καταργηθεί λόγω ερεθίσματος για την απέκκριση ασβεστίου ούρων	Αν και το περιεχόμενο σε οξαλικά ορισμένων τσαγιών (π.χ. μαύρου τσαγιού) και καφέ μπορεί να είναι υψηλό, το βιοδιαθέσιμο οξαλικό μπορεί να είναι χαμηλό. Ο ντεκαφεϊνέ συνδέεται επίσης αντιστρόφως ανάλογα με την νεφρολιθίαση

<i>Αλκοόλ</i>	D	Το αλκοόλ εμποδίζει την απέκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης και οδηγεί σε ελαττωμένη συγκέντρωση ούρων	Το κρασί είναι περισσότερο προστατευτικό από ότι η μπύρα, ίσως λόγω του αυξημένου ποσού σε αλκοόλ
<i>Χυμός πορτοκάλι</i>	D	Περιέχει τόσο κάλιο όσο και κιτρικά	Αν και υπάρχουν κάποια καλά αποτελέσματα στη σύνθεση των ούρων δεν υπάρχουν ουσιαστικά συμπεράσματα
<i>Χυμός γκρέιπ φρουτ</i>	I	Άγνωστος	Το ακριβές ποσό οξέος σε χυμούς εσπεριδοειδών είναι μικρό. Αξιόπιστοι υπολογισμοί για το οξαλικό περιεχόμενο του γκρέιπ φρουτ δεν υπάρχουν ⁶
<i>Ζαχαρούχος κόκα</i>	I	Το περιεχόμενο της κόκας σε φωσφορικό οξύ, αποτελεί μικρό όξινο φορτίο	Τα δεδομένα είναι αντιφατικά. Είτε δεν φαίνονται αποτελέσματα είτε υπάρχει αυξημένος κίνδυνος

I = Increase D= Decrease

Αβέστιο Δίαιτας

Στο παρελθόν, αν και δεν υπήρχαν αρκετά στοιχεία, σε λιθιασικούς με ή χωρίς ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία τους δίνονταν συμβουλή να περιορίσουν το ασβέστιο που λάβαναν με τη διατροφή⁶². Το κίνητρο για αυτή την σύσταση, ήταν προφανώς γιατί πολλοί ασθενείς με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία έχουν αυξημένη εντερική απορρόφηση του ασβεστίου της τροφής. Είναι πολύ σημαντικό να πούμε ότι ο περιορισμός του διαιτητικού ασβεστίου σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να μην είναι καλός γιατί μία τέτοια δίαιτα ενδέχεται να βάλει τους ασθενείς σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου και να οδηγήσει σε ελάττωση οστικής μάζας. Πειράματα που έγιναν αργότερα έδειξαν ότι η λιθίαση σχετιζονταν αντιστρόφως ανάλογα με τη πρόσληψη ασβεστίου από την τροφή.

Ο μηχανισμός για τον προστατευτικό ρόλο του διαιτητικού ασβεστίου στο σχηματισμό λίθων δεν είναι σαφής. Κάποια στοιχεία προτείνουν ότι, το ασβέστιο εμποδίζει την απορρόφηση του οξαλικού στο έντερο και με αυτό τον τρόπο έμμεσα οδηγεί στην ελάττωση της απέκκρισης στα ούρα οξαλικών. Αυτή η ιδέα δείχνει ότι το αυξημένο ασβέστιο της τροφής οδηγεί σε αυξημένη απέκκριση στα ούρα ασβεστίου, ειδικά στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία, αλλά προκαλεί

ελάττωση του υπερκορεσμού του οξαλικού ασβεστίου εξαιτίας χαμηλότερων επιπέδων οξαλικών ούρων.

Το ασβέστιο της τροφής μπορεί να αυξάνει το σχετικό υπερκορεσμό του οξαλικού ασβεστίου ούρων και αυτό το προστατευτικό αποτέλεσμα του διαιτητικού ασβεστίου μπορεί να προέρχεται από την αυξημένη πρόσληψη άλλων αναστολέων λιθίασης που βρίσκονται στα τρόφιμα πλούσια σε ασβέστιο.

Χορήγηση συμπληρωματικού Ασβεστίου

Το συμπλήρωμα ασβεστίου αντιπροσωπεύει μία άλλη περιοχή σύγχυσης σε σχέση με την πρόσληψη ασβεστίου και το σχηματισμό λίθου⁵¹. Οι γυναίκες που παίρνουν συμπληρώματα ασβεστίου έχουν 20% περισσότερες πιθανότητες να σχηματίσουν λίθους από αυτές που δεν παίρνουν. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με το χρόνο της πρόσληψης, αφού πολλές γυναίκες δεν παίρνουν το συμπλήρωμα ασβεστίου με το φαγητό και συνεπώς δεν ελαττώνεται η διαιτητική απορρόφηση οξαλικών που γίνεται όταν λαμβάνουμε ασβέστιο της τροφής.

Οξαλικά

Αν και μικρές αυξήσεις στα οξαλικά ούρων μπορεί να έχουν μεγάλα αποτελέσματα στο σχηματισμό λίθων οξαλικού ασβεστίου, η σημασία των οξαλικών της διατροφής στη παθογένεση της οξαλικής νεφρολιθίασης δεν είναι ξεκάθαρη⁶². Οι μετρήσεις του οξαλικού περιεχομένου του φαγητού δεν είναι αξιόπιστες. Επιπροσθέτως το περισσότερο από το οξαλικό ορισμένων τροφών μπορεί να μην απορροφάται. Το διαιτητικό οξαλικό πρέπει να είναι βιοδιαθέσιμο για να έχει αντίκτυπο στην απέκκριση οξαλικών ούρων.

Υπολογίζεται ότι 10-50% των οξαλικών των ούρων προέρχεται από τη δίαιτα. Πράγματι μία μεγάλη αναλογία οξαλικών ούρων προέρχεται από τον ενδογενή μεταβολισμό της γλυκίνης, της υδροξυπρολίνης και του διαιτητικού ασκορβικού οξέος. Πάντως σημαντική απόκλιση μπορεί να υπάρχει μεταξύ ατόμων σε σχέση με την απορρόφηση του διαιτητικού οξαλικού από τον πεπτικό σωλήνα. Για παράδειγμα 1/3 των ασθενών με οξαλική νεφρολιθίαση, έχουν αυξημένη απορρόφηση

διαιτητικών οξαλικών και σε μερικές περιπτώσεις η ανεπάρκεια αποικοδόμησης οξαλικού μπορεί να οφείλεται στον *O. Formigenes*.

Το οξαλικό όμως δεν μπορεί να μεταβολιστεί περαιτέρω στους ανθρώπους και έτσι απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα. Αυξημένα οξαλικά ούρων είναι ένας παράγοντας κινδύνου για λίθους οξαλικού ασβεστίου. Επειδή το ρίσκο της καθίζησης οξαλικού ασβεστίου αυξάνει με υψηλότερη συγκέντρωση οξαλικών ή ασβεστίου, ο αυξημένος κίνδυνος υποτροπιάζουσας λιθίασης ακόμη και με μικρές αυξήσεις στα οξαλικά είναι μεγαλύτερος στους ανθρώπους που σχηματίζουν λίθους εξαιτίας της υπερασβεστιουρίας ή υπεροξαλουρίας.

Κάνοντας συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία συμπληρωμάτων ασκορβικού οξέος πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι δόσεις ασκορβικού οξέος μεγαλύτερες του 1 γρ την ημέρα προσφέρουν λίγο επιπρόσθετο κέρδος για αυτούς που θέλουν να διατηρήσουν τους ιστούς τους κορεσμένους με ασκορβικό. Οι Carr and Frei 1999, ισχυρίστηκαν ότι μία πρόσληψη 90 – 100mg ημερησίως, απαιτείται για μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ασθενειών. Μέχρι να συλλεχθούν περισσότερα δεδομένα, τα άτομα που σχηματίζουν λίθους οξαλικού ασβεστίου, θα πρέπει ή να αποφύγουν τα συμπληρώματα ασκορβικού οξέος ή να περιορίσουν την ημερήσια πρόσληψη σε 1γρ ανά ημέρα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΕ ΟΞΑΛΙΚΑ

ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΕ ΟΞΑΛΙΚΑ	
ΤΡΟΦΙΜΑ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ (ΝΑ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΙ) >10MG/ΜΕΡΙΔΑ	ΜΕΤΡΙΕΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΣΕ ΟΞΑΛΙΚΑ (ΝΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΟΝΤΑΙ ΜΕ ΜΕΤΡΟ) (2-10MG/ΜΕΡΙΔΑ)
Μπύρα	Καφές
Μούρα	Σταφύλι
Σπανάκι	Πορτοκάλι
Τσάι μαύρο	Τομάτα
Κακάο	Σπαράγγια
Φυστικοβούτυρο	Μπρόκολο
Φυστίκια	Καρότο
Σόγια	Καλαμπόκι
Τοφού	Αγγούρι
Όσπρια ιδιαίτερα τα φασόλια	Μαρούλι
Σέλινο	Μήλο
Μπάμιες	Δαμάσκηνα
Μαιντανός	Κεράσια
Πράσα	Ροδάκινα
Μουστάρδα	Ανανάς
Γλυκοπατάτες	

Κουνουπίδι Αντίδια Πράσινες πιπεριές Γογγύλια Κάρδαμο Φράουλες Σοκολάτα	
---	--

Ένας καλός στόχος είναι να μην ξεπερνούνται τα 50mg οξαλικών την ημέρα.

Λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα της διατροφής μπορεί να επηρεάσουν το σχηματισμό λίθων ασβεστίου. Αυξημένα επίπεδα αραχιδονικού οξέος και φωσφολιπιδίων μεμβρανών ερυθροκυττάρων στο πλάσμα, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ιδιοπαθείς λίθους ασβεστίου⁹. Πέραν τούτου, το περιεχόμενο του αραχιδονικού οξέος των μεμβρανών ερυθροκυττάρων σχετίζεται άμεσα με την ανταλλαγή οξαλικών των ερυθροκυττάρων. Επιπροσθέτως, μία αύξηση του αραχιδονικού οξέος στη μεμβράνη των φωσφολιπιδίων μπορεί να οδηγήσει στην αυξημένη παραγωγή προσταγλανδίνης E₂, η οποία φαίνεται ότι προκαλεί υπεροξαλουρία, αυξάνοντας την απορρόφηση ασβεστίου στο έντερο, ελαττώνοντας την επαναρρόφηση του φιλτραρισμένου ασβεστίου στα νεφρικά σωληνάρια και πιθανώς αυξάνοντας την απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά.

Η διαιτητική σύνθεση των λιπαρών οξέων μπορεί να αλλάξει τη σύνθεση του αραχιδονικού οξέος των κυτταρικών μεμβρανών και να διορθώσει ορισμένες διαταραχές στη μεταφορά ιόντων. Σε πειράματα με ζώα, το εικοσαπεντανοϊκό οξύ της τροφής (ιχθυέλαια), ελαττώνει το περιεχόμενο αραχιδονικού οξέος των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, ενώ στους ανθρώπους η χορήγηση ιχθυελαίου ελαττώνει στο πλάσμα, το αραχιδονικό οξύ φωσφολιπιδίων. Το συμπλήρωμα ιχθυελαίου στους ασθενείς που έχουν λίθους οξαλικού ασβεστίου μπορεί να κανονικοποιήσει την ανταλλαγή οξαλικών των ερυθροκυττάρων⁹. Τα λιπαρά οξέα της τροφής μπορούν να διαμορφώσουν την απέκκριση στα ούρα του οξαλικού και του ασβεστίου. Τα συμπληρώματα ιχθυελαίων ελαττώνουν την απέκκριση οξαλικών και ασβεστίου στους λιθιασικούς με ιδιοπαθείς λίθους οξαλικού ασβεστίου.

Ανεξάρτητα από αυτά τα δεδομένα, δεν έχουν γίνει έρευνες για να εκτιμήσουμε τη συσχέτιση μεταξύ των λιπαρών οξέων της δίαιτας και το σχηματισμό λίθων. Αυτή η συσχέτιση είναι δύσκολο να περιγραφεί. Πολλά ψάρια περιέχουν υψηλό ποσοστό πουρινών, η πρόσληψη των οποίων θα μπορούσε να αυξήσει τα επίπεδα ουρικού οξέος και να προκαλέσει υπεουρικοσουρία, ένας παράγοντας κινδύνου για το σχηματισμό λίθων οξαλικού ασβεστίου. Επίσης, τα ψάρια περιέχουν ζωική πρωτεΐνη που μπορεί να επιταχύνει την ασβεστούχο λιθίαση.

Ένα άλλο γεγονός που έχει παρατηρηθεί είναι η υψηλότερη απέκκριση λιπιδίων¹⁸, φωσφολιπιδίων, γλυκολιπιδίων, χοληστερόλης και εστέρων από τους ασθενείς που σχηματίζουν λίθους. Η μεγαλύτερη απέκκριση λιπιδίων μπορεί να αντανακλά το αυξημένο turnover των κυττάρων του νεφρικού επιθηλίου και την απόρριψη των κυττάρων στα ούρα σαν απάντηση στην πρόκληση από κρυσταλούς οξαλικού και οξαλικού ασβεστίου. Τα φωσφολιπίδια από τις κυτταρικές μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων που έχουν απορριφθεί μπορεί να ενέχονται στην κρυσταλλική πυρηνοποίηση και συνένωση στα νεφρά και συνεπώς στην αρχική ανάπτυξη πυρήνων λίθων και στην ανάπτυξη τους αργότερα. Είναι γνωστό άλλωστε, ότι η κρυσταλλική πυρηνοποίηση σε λιθίαση οξαλικού ασβεστίου είναι ετερογενής

Η αυξημένη απέκκριση λιπιδίων στα ούρα μπορεί να προέρχεται από μια σειρά φαρμάκων που συνηθίζονται στην κλινική πράξη όπως οι αμινογλυκοσίδες και ιδιαίτερα η γενταμυκίνη⁸⁰.

Η αυξημένη απέκκριση αυτών των συγκεκριμένων λιπιδίων των μεμβρανών από τους λιθιασικούς υποδηλώνει ότι η λιπιδική σύνθεση των μεμβρανών των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρών λιθιασικών διαφέρει μεταξύ των λιθιασικών και των μη λιθιασικών. Η αλλαγή της σύνθεσης λιπιδίων των μεμβρανών των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρών με τη χορήγηση εικοσαπεντανοϊκού οξέος έδειξε αξιοσημείωτη ελάττωση της λιθίασης στα πειραματόζωα και της απέκκρισης οξαλικού και ασβεστίου σε ασθενείς με λίθους ασβεστίου.

Φυτικό οξύ

Το φυτικό οξύ μετά από ενδελεχή έρευνα θεωρείται, ως διαιτητικός παράγοντας που παίζει ρόλο στο σχηματισμό λίθων που περιέχουν ασβέστιο⁴⁹. Το φυτικό οξύ που περιέχεται σε πολλές τροφές υψηλές σε ίνες όπως δημητριακά,

λαχανικά και όσπρια συνδέεται ισχυρά με το ασβέστιο και συνεπώς μπορεί θεωρητικά να προάγει το σχηματισμό λίθων⁷ (μέσω μιας πιθανής αύξησης στην απορρόφηση οξαλικών της δίαιτας). Ωστόσο στα ζώα η χορήγηση φυτικών ελαττώνει την ανάπτυξη νεφρολιθίασης. Πράγματι, τα φυτικά δείχνουν μία ισχυρή ανασταλτική δράση στην κρυσταλλοποίηση αλάτων ασβεστίου όπως οξαλικό ασβέστιο και φωσφορικό ασβέστιο. Το φυτικό οξύ συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με τη λιθίαση.

Διαιτητικές συστάσεις μετά από εμφάνιση λίθου ασβεστίου

Η υψηλή πρόσληψη υγρών ελαττώνει τον κίνδυνο λιθίασης. Αυξημένη πρόσληψη υγρών και αυξημένος όγκος ούρων ελαττώνει τον υπερκορεσμό ούρων⁵¹. Οι λιθιασικοί πρέπει να ενθαρρύνονται έτσι ώστε ο όγκος ούρων 24ωρου να είναι τουλάχιστον 2 λίτρα.

Επιπρόσθετες διαιτητικές συστάσεις μπορούν να γίνουν μετά την ανάλυση ούρων τουλάχιστον δύο 2 συλλογών ούρων 24ωρου³⁸. Για παράδειγμα, δεν έχει νόημα να γίνει σύσταση σε ένα λιθιασικό να ακολουθεί μία δίαιτα χαμηλή σε οξαλικά αν αποβάλλει μικρά ποσά οξαλικών.

Δίαιτα ελεύθερη ασβεστίου ακόμη και για ασθενείς με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία δεν ενδείκνυται. Αν ασθενείς με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία περιορίσουν την πρόσληψη ασβεστίου, ο γιατρός πρέπει να προβεί σε ιατρικούς χειρισμούς, όπως η χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού για να προστατεύσει τον ασθενή από αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου και ελάττωση της οστικής μάζας. Μέτριος περιορισμός διαιτητικής πρωτεΐνης και νατρίου (λιγότερο από 2,4 γρ) σε ασθενείς με ασβεστούχο λιθίαση θα πρέπει να ενθαρρύνεται.

Η παύση χορήγησης συμπληρώματος ασβεστίου στις γυναίκες που δεν είχαν ποτέ λίθους ασβεστίου δεν συστήνεται. Μία γυναίκα που λαμβάνει συμπληρώματα ασβεστίου κι έχει λίθους, θα πρέπει να κάνει συλλογή ούρων 24ώρου όταν έχει και όταν δεν έχει πάρει συμπλήρωμα. Αν η χορήγηση συμπληρώματος αυξάνει τον σχετικό υπερκορεσμό ενός άλατος ασβεστίου στα ούρα αλλά ιατρικά ενδείκνυται, ο ασθενείς θα πρέπει να σκεφτεί να παίρνει τα συμπληρώματα με μεγάλα γεύματα όπως μεσημεριανό και βραδινό.

Λιθίαση φωσφορικού ασβεστίου και νεφρική σωληναριακή οξέωση

Οι λίθοι που συντίθενται κατά κύριο λόγο από φωσφορικό ασβέστιο αποτελούν το 10% των νεφρόλιθων. Οι αμιγείς λίθοι φωσφορικού ασβεστίου που δεν είναι συχνοί εμφανίζονται συνήθως στις γυναίκες και συχνά συνοδεύονται με σωληναριακές οξινοποιητικές βλάβες. Οι λίθοι φωσφορικού ασβεστίου



Κρύσταλλοι φωσφορικού ασβεστίου, σε αλκάλικά ούρα. Χαρακτηριστική μορφή «καπάκι φέρετρον»²².

συμβαίνουν μόνο όταν η χημική πίεση για κρυσταλλοποίηση είναι αρκετά υψηλή και έτσι συνήθως εμφανίζονται στην ενεργό νεφρολιθίαση. Στους λίθους αυτούς επιβάλλεται η αναζήτηση περιφερικής νεφρικής σωληναριακής οξέωσης. Σπάνια τέτοιοι λίθοι βρίσκονται στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και στη σαρκοείδωση.

Η διαίτα στους λίθους των φωσφορικών αλάτων πρέπει να είναι οξινοποιητική ώστε να καταπολεμήσει την αλκαλικότητα των ούρων και να αποφευχθεί με αυτόν τον τρόπο η καθίζηση μιας νέας ποσότητας φωσφορικών αλάτων. Δυστυχώς δεν αρκεί να οξινοποιηθούν τα ούρα για να διαλυθούν οι φωσφατικοί λίθοι⁵⁹.

Οξινοποιητική διαίτα		
Πρωί	Μεσημέρι	Βράδυ
3 φέτες ψωμί με βούτυρο 2 αυγά καφέ ή τσάι με λίγο γάλα	σούπα με φιδέ κρέας, μακαρόνια, σπανάκι ρυζόγαλο	χυλός βρώμης 1 αυγό, ψωμί με βούτυρο δαμάσκηνα ή φράουλες με μπισκότα

Η οξινοποιητική δράση αυτής της διαίτας, μπορεί να τονιστεί αν ο ασθενής λάβει φωσφορικό οξύ, υδροχλωρικό οξύ, άλατα αμμωνίου ή χλωριούχο ασβέστιο. Στην περίπτωση αυτή, συνιστάται διατροφή φτωχή σε ασβέστιο, αλλά συνάμα πρέπει να αποφεύγονται τρόφιμα που περιέχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε φωσφορικά ιόντα. Σε γενικές γραμμές πρέπει να αποφεύγονται: το γάλα και τα γαλακτοκομικά, αυγά, όργανα ζώων (μυαλά, καρδιά, συκώτι, νεφροί), αυγοτάραχα, ολοσίταρο ψωμί και δημητριακά, ξηροί καρποί, κρεατικά. Τροφές ωστόσο με πολύ χαμηλή συγκέντρωση φωσφορικών, όπως σημειώνεται στην βιβλιογραφία, μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία λίθων κιτρικού ασβεστίου, γι'αυτό η συμβουλή ενός ειδικού όπως ο θεράπων ιατρός ή ο διαιτολόγος είναι αναγκαία.

Τρόφιμο	Ποσότητα τροφίμου	mg ασβεστίου	mg φωσφόρου
peanuts	2/3 φλυντζανιού	69	391
γαλοπούλα	100 γραμμάρια	7	213
χοιρινό	100 γραμμάρια	12	302
γάλα άπαχο	1 φλυντζάνι	296	233
γάλα πλήρες	1 φλυντάνι	288	227
κοτόπουλο	100 γραμμάρια	12	242
τυρί (τύπου cheddar)	100 γραμμάρια	710	450
μπιζέλια	2/3 φλυντζανιού	25	105
σπανάκι	½ φλυντζάνι	89	34
ψωμί	100 γραμμάρια	70	80
ολοσίταρο ψωμί	100 γραμμάρια	77	173
ψάρι	100 γραμμάρια	44	144
φασόλια	100 γραμμάρια	44	121
φακές	100 γραμμάρια	25	119

Νεφρική σωληναριακή οξέωση

Η νεφρική σωληναριακή οξέωση (Renal Tubular Acidosis –RTA) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που προκαλείται από ειδικές διαταραχές στη νεφρική σωληναριακή έκκριση των H^+ και στην οξινοποίηση των ούρων. Αν οι νεφροί απωλέσουν μέρος της ικανότητας τους να ελαττώνουν το pH των ούρων, το υψηλότερο pH που προκύπτει αυξάνει τους ιοντικούς τύπους του φωσφόρου που αυξάνουν τον υπερκορεσμό του φωσφορικού ασβεστίου.

Θεραπεία

Η θεραπεία με αλκαλικά μειώνει την ανάπτυξη των λίθων και το σχηματισμό νέων. Επίσης, καθυστερεί την ανάπτυξη νεφρασβέστωσης, ομαλοποιεί την ανάπτυξη των παιδιών, και διορθώνει τις μεταβολικές διαταραχές της υποκαλιαιμίας.

Το διττανθρακικό κάλιο ή τα κιτρικά (1-2mmol/kg/24ωρο σε δύο ή τρεις δόσεις) διορθώνουν τη συστηματική οξέωση και ομαλοποιούν τα κιτρικά των ούρων. Ο σκοπός της θεραπείας, είναι η αποκατάσταση των κιτρικών των ούρων στα υψηλότερα φυσιολογικά επίπεδα και όχι απλώς η διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης. Η ρύθμιση μόνο της τελευταίας, θα έχει σαν αποτέλεσμα, αν τα κιτρικά των ούρων παραμένουν χαμηλά, τη συνέχιση σχηματισμού λίθων. Αν μετά τη θεραπεία με

αλκαλικά συνεχίζεται η υπερασβεστιουρία, τότε χορηγείται επιπρόσθετα ένα θειαζιδικό διουρητικό.

Λίθοι ουρικού οξέος



Κρύσταλλοι ουρικού οξέος με άμορφο σχήμα³⁴.

Οι άνθρωποι δεν έχουν την ικανότητα να μετατρέπουν το ουρικό οξύ, παράγωγο μεταβολισμού των πουρινών, σε αλλαντοΐνη, ουσία που είναι ελεύθερη και υδατοδιαλυτή. Οι άνθρωποι όμως έχουν δέκα φορές μεγαλύτερα επίπεδα ουρικού οξέος από ότι τα υπόλοιπα θηλαστικά. Τα ανθρώπινα όντα όχι μόνο παράγουν υπερβολικό σχετικά δυσδιάλυτο ουρικό οξύ, αλλά έχουν ούρα κατά κύριο λόγο όξινα, λόγω των όξινων παραγώγων του μεταβολισμού. Όταν το ουρικό οξύ εισέρχεται στα ανθρώπινα ούρα, υπάρχει σε δύο τύπους: ελεύθερο ουρικό οξύ και ουρικά άλατα. Τα τελευταία είναι 20 φορές σχεδόν πιο ευδιάλυτα στο νερό από ότι το ελεύθερο ουρικό οξύ και δεν κρυσταλλοποιούνται υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Παράγοντες που ελέγχουν την κρυσταλλοποίηση του ουρικού οξέος

Η βασική αιτία της κρυσταλλοποίησης του ουρικού οξέος είναι ο υπερκορεσμός των ούρων στο ελεύθερο ουρικό οξύ. Δεν υπάρχει κανένας γνωστός ανασταλτής της κρυσταλλοποίησης του ουρικού οξέος.

Έτσι, αν τα ούρα υπερκορεστούν με ουρικό οξύ, οι κρύσταλλοι κατακρημνίζονται³⁴. Η διαλυτότητα του ελεύθερου ουρικού οξέος στα ούρα σε θερμοκρασία 37° C είναι περίπου 100mg/l. Σε pH = 5,35, το μισό του ουρικού οξέος ιονίζεται σαν ουρικό άλας, και το υπόλοιπο μισό υπάρχει σαν ελεύθερο ουρικό οξύ.



Κρύσταλλοι ουρικού οξέος. Συνήθως εμφανίζονται σε σχήμα ρόμβου ή ροζέτας. Είναι κίτρινοι ή καστανοκόκκινοι και σχηματίζονται σε όξινα ούρα³⁴.

Επειδή η φυσιολογική απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα 24ώρου είναι 500-600mg/l ούρων, τα ούρα εμφανίζουν διαφόρου μεγέθους υπερκορεσμό σε pH < 6. Σε pH 5 ένα λίτρο ούρων μπορεί να έχει σε διάλυση περίπου 100mg ουρικού οξέος, ενώ σε pH 6 μπορεί να διαλύσει 500 mg ουρικού οξέος.

Οι ασθενείς με λίθους ουρικού οξέος, συχνά εμφανίζουν παρατεταμένες περιόδους οξέωσης των ούρων³⁴. Έχει βρεθεί ότι ο μέσος όρος pH σε αυτούς τους ασθενείς είναι $5,5 \pm 0,4$, σε αντίθεση με $6 \pm 0,4$ σε ασθενείς με λίθους οξαλικού ασβεστίου. Οι εξωγενείς πουρίνες που λαμβάνονται με το βραδινό φαγητό προκαλούν την παραγωγή οξέος, που επιπλέον μειώνει το pH των ούρων.

Οι ασθενείς με αρθρίτιδα εκκρίνουν σχετικά λιγότερο αμμώνιο και περισσότερο τιτλοποιήσιμο οξύ από ότι τα φυσιολογικά άτομα³⁴. Η αμμωνία παράγεται στα σωληναριακά κύτταρα από το μεταβολισμό της γλουταμίνης και ακολούθως διαχέεται στο σωληναριακό αυλό, όπου συνδέεται με ένα ελεύθερο πρωτόνιο και σχηματίζει το μη διαλυτό ιόν NH_4 . Το τελικό αποτέλεσμα είναι πιο αλκαλικό pH ούρων και μείωση της τιτλοποιημένης οξύτητας. Αν υπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού της γλουταμίνης, προκύπτουν πιο όξινα ούρα. Το pK_a του NH_4^+ είναι 9, έτσι η NH_3 μπορεί να δεχθεί πρωτόνια στο σωληνάριο όπου το pH είναι μικρότερο του 7, χωρίς πτώση του pH. Τα ιόντα NH_4 υπολογίζονται στο 60-70% της έκκρισης οξέων. Έτσι, η μείωση παραγωγής της αμμωνίας επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το pH των ούρων.

Οι ασθενείς με αρθρίτιδα ή ουρική λιθίαση εμφανίζουν δύο άλλες μεταβολικές διαταραχές – υπερπαραγωγή ουρικού οξέος και νεφρική διαταραχή της απέκκρισης του ουρικού οξέος³⁴. Η ακριβής αιτιολογία της υπερπαραγωγής του ουρικού οξέος δεν είναι γνωστή. Πιθανόν οι ασθενείς αυτοί να προσλαμβάνουν περισσότερες πουρίνες με τις τροφές. Οι ασθενείς με λιθίαση ουρικού οξέος συχνά αποβάλλουν μικρό όγκο ούρων και πιθανόν να ζουν σε ζεστά κλίματα ή να εργάζονται σε θερμό περιβάλλον. Μερικά επαγγέλματα, όπως οδηγοί λεωφορείων, χειρουργοί και τραπεζικά στελέχη, εμφανίζουν μεγαλύτερη προδιάθεση στο σχηματισμό των λίθων ουρικού οξέος.

Στο σχηματισμό λίθων από ουρικό οξύ εμπλέκονται τρεις παράγοντες:

- Υπερβολική απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα σε σχετικά σταθερό, χαμηλό pH των ούρων
- Μεγαλύτερη απορρόφηση, παραγωγή ή έκκριση ουρικού οξέος σε σχέση με τα άτομα χωρίς αρθρίτιδα ή ουρική λιθίαση
- Μείωση του όγκου των ούρων

Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων είναι ιδεώδης για την κρυσταλλοποίηση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Κλινική εικόνα

Η ουρική λιθίαση αποτελεί το 5-10% της νεφρολιθίασης. Το 75-80% των ουρικών λίθων αποτελούνται από αμιγές ουρικό οξύ. Το υπόλοιπο περιέχει και οξαλικό ασβέστιο³⁴. Η ουρική λιθίαση προσβάλλει εξίσου και τα δυο φύλα και εμφανίζεται με σποραδική και οικογενή μορφή η οποία μεταδίδεται με αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα. Στην Ιταλία και στο Ισραήλ υπάρχει μεγαλύτερη προδιάθεση.

Δευτεροπαθείς λίθοι ουρικού οξέος

Η συχνότητα των λίθων ουρικού οξέος στην αρθρίτιδα είναι περίπου 20%. Η σχέση των επιπέδων του ουρικού οξέος στο αίμα και στα ούρα και των ποσοστών λιθίασης φαίνεται πιο κάτω:

Επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα	Ποσοστό λιθίασης από ουρικό οξύ
7-8mg/dl	12%
8-9mg/dl	22%
>9mg/dl	40%

Επίπεδα ουρικού οξέος στα ούρα/24ωρο	Ποσοστό λιθίασης από ουρικό οξύ
300mg	11%
300-699mg	21%
700-1100mg	35%
>1100mg	50%

Μερικές φορές ορισμένα άτομα έχουν ειδικές ενζυματικές διαταραχές, όπως αυξημένη δραστηριότητα της 5 – φωσφοριβοσύν – 1 – πυροφωσφορικής συνθετάσης^{34, 73}, ενζύμου που προκαλεί την έναρξη του μεταβολισμού των πουρινών. Στο σύνδρομο Lesch – Nyhan παρατηρούνται υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, επειδή υπάρχει ανεπάρκεια ή πλήρης έλλειψη του ενζύμου υποξανθίνη – γουανίνη φωσφοριβοσύνλτρασφεράση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την παράκαμψη της υποξανθίνης προς τη μεταβολική οδό της ξανθίνης και του ουρικού οξέος. Έτσι προκύπτει υπερουριχαιμία και μεγάλου βαθμού υπερουρικοζουρία.

Οι διαταραχές του μυελού των οστών, όπως η οξεία λευχαιμία, αποτελούν σημαντική αιτία οξείας υπερουρικοζουρίας, ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία. Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν αλλοπουρινόλη πριν από τη θεραπεία της λευχαιμίας για

να αντιμετωπίσουν το πιο πάνω πρόβλημα. Η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία προκαλεί κυτταρική νέκρωση και ελευθέρωση μεγάλων ποσών πυρηνικών οξέων που μετατρέπονται σε ουρικό οξύ. Κατ' αυτό τον τρόπο, μπορεί να προκληθεί μαζική υπερουρικοζουρία και απόφραξη από κρυστάλλους του ενδονεφρικού αποχετευτικού συστήματος και των δύο ουρητήρων. Αυτό είναι δυνατό να συμβεί και χωρίς ουρητηρικό κωλικό και να προκληθεί ολιγοουρία ή ανουρία.

Εκτίμηση του ασθενούς

Η εκτίμηση των ασθενών με ουρική λιθίαση περιλαμβάνει^{73,34,23}:

- καθημερινή μέτρηση του pH των ούρων κάθε ούρησης με Nitrazine ή άλλο pH-μετρο.
- Μέτρηση των επιπέδων ουρικού οξέος στον ορό και στα ούρα
- Καθορισμό των προσλαμβανομένων πουρινών με τις τροφές
- Ανάλυση των συνθηκών εργασίας και παιχνιδιού για πιθανή αφυδάτωση
- Αποκλεισμός κακοήθων νοσημάτων όταν υπάρχει υπερουριχαιμία
- Μικροσκοπική εξέταση των ούρων. Αποκαλύπτει την ύπαρξη κρυστάλλων οι οποίοι μπορεί να αποφράζουν το ουροποιητικό. Επίσης δίνει ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας. Ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία δεν πρέπει να παρουσιάζουν κρυστάλλους ουρικού οξέος στα ούρα οποιαδήποτε στιγμή.

Θεραπεία

Οι ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας της ουρικής λιθίασης είναι³⁴:

- η ενυδάτωση
- η αλκαλοποίηση των ούρων
- η αλλοπουρινόλη και
- η διαίτα⁸

Ο σκοπός της θεραπείας είναι η επίτευξη ούρων υποκορεσμένων στο ουρικό οξύ.

Η αρχική και άμεση θεραπεία είναι η σύσταση στον άρρωστο να πίνει

αρκετά υγρά, σε τρόπο ώστε να αποβάλλει τουλάχιστον 1500 – 2000ml/24ωρο ούρα. Τα ούρα πρέπει να αλκαλοποιούνται σε επίπεδα μεταξύ 6,5 – 7. Όχι μόνο δεν είναι απαραίτητη η επίτευξη pH πάνω από 7, αλλά μπορεί μερικές φορές να είναι και επικίνδυνη επειδή μπορεί να γίνει κατακρήμνιση ουρικού μονοατρίου ή απατίτη. Για την αλκαλοποίηση χορηγούνται 650mg ή περισσότερο διττανθρακικού νατρίου κάθε 6-8 ώρες ή διαλύματα κιτρικού σε δόση 15 – 30ml, 3-4 φορές το 24ωρο. Το κιτρικό κάλιο σε δόση 30 – 60 mEq/24ωρο θεωρείται θεραπεία εκλογής και αυξάνει το pH των ούρων από 5.3 σε >6.2 αλλά λιγότερο από το 7. Το κιτρικό νάτριο είναι εξίσου αποτελεσματικό στη πρόληψη της ουρικής νεφρολιθίασης, μπορεί όμως να αυξήσει την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα και να προωθήσει την κρυσταλλοποίηση των κρυστάλλων του οξαλικού ασβεστίου. Η τελευταία δόση του αλκαλοποιητικού πρέπει να χορηγείται πριν από το βραδινό ύπνο και πρέπει πάντοτε να ελέγχεται το νυκτερινό pH να είναι μεγαλύτερο του 6,5. Αν το pH πέφτει κάτω του 6,5 προτείνεται η χορήγηση μιας μόνης δόσης 250mg ακεταζολαμίδης⁸, αναστολέα της καρβοανυδράσης. Αν ο ασθενής έχει υπερουρικαιμία, το ουρικό οξύ των ούρων είναι μεγαλύτερο των 1200mg/24ωρο, θα πρέπει να χορηγηθεί επιπρόσθετα αλλοπουρινόλη 300-600mg/24ωρο. Το φάρμακο αναστέλλει τη μετατροπή της υποξανθίνης και ξανθίνης σε ουρικό οξύ.

Τα πιο πάνω μέτρα είναι δυνατό να οδηγήσουν σε διάλυση ακόμη και κοραλλιοειδών λίθων από ουρικό οξύ.

ΤΡΟΦΙΜΑ ΜΕ ΜΕΓΑΛΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΣΕ ΠΟΥΡΙΝΕΣ		
150-850mg/100g τροφίμου	50-150mg/100g τροφίμου	0-50mg/100g τροφίμου
Αντζούγιες Μυαλά Νεφροί Σάλτσες Συκώτι Σαρδέλλες Μύδια Ζωμοί Μαγιά μπύρας ή ψωμιού	Σπαράγγια Ολοσίταρο ψωμί και προϊόντα του Κουνουπίδι Ψάρια Όσπρια (φασόλια, φακές) Μπιζέλι Κρέας Μανιτάρια Πουλερικά Καβούρια Αστακός Οστρακοειδή Σπανάκι	Ψωμί (άσπρο) Τυρί Αυγό Φρούτα Γάλα Ξηροί καρποί Λαχανικά

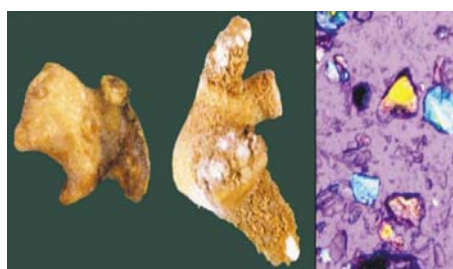
Σε αυτή την περίπτωση συνίσταται η χρήση της λεγόμενης αλκαλικής διατροφής, δηλαδή διατροφής πλούσιας σε φρούτα (εκτός από δαμάσκηνα) και λαχανικά (εκτός από καλαμπόκι) διότι αυτά τα τρόφιμα έχουν ψηλές συγκεντρώσεις σε κάλιο, ασβέστιο και μαγνήσιο, τα οποία σχηματίζουν μέσα στο οργανισμό δικαρβονικά άλατα τους με αποτέλεσμα να ουδετεροποιείται η όξινη συγκέντρωση των ούρων αυξάνοντας έτσι το ΡΗ των ούρων αποτρέποντας έτσι τον σχηματισμό των όξινων λίθων του ουρικού οξέως.

Αλκαλοποιητική δίαιτα ⁵⁹		
Πρωί	Μεσημέρι	Βράδυ
Χυμός πορτοκαλιού Κομπόστα από μήλα 1 ποτήρι γάλα 1 φέτα ψωμί με βούτυρο	Πατάτες με βούτυρο Λαχανικά (εκτός από σπανάκι) 1 φέτα ψωμί με βούτυρο Φρούτα, Χυμός φρούτων και 1 ποτήρι γάλα	Πατάτες, λαχανικά Φρουτοσαλάτα χυμός φρούτων ½ φέτα ψωμί με βούτυρο 1 ποτήρι γάλα

Μπορούμε να δώσουμε έμφαση στο αλκαλοποιητικό αποτέλεσμα αυτής της δίαιτας συμβουλευοντας τον ασθενή να λαμβάνει διττανθρακικό νάτριο, που θα του αυξήσει σίγουρα το ρΗ πάνω από το 8.

Λίθοι από στρουβίτη (φλεγμονώδης λίθοι)

Ο λίθος από στρουβίτη είναι ο πιο παλιός τύπος γνωστής λιθίασης που προσβάλλει τον άνθρωπο. Το μεταλλικό φωσφορικό μαγνήσιο ταυτοποιήθηκε από το Σουηδό γεωλόγο Ulex, ο οποίος το ονόμασε στρουβίτη προς τιμή του Ρώσου διπλωμάτη και φυσιοδίφη, H.C.G. Von-Struve⁶⁰. Ο λίθος αποτελείται από μαγνήσιο, αμμώνιο και φώσφορο αναμεμιγμένα με καρβονικά. Συνήθως είναι γνωστός σαν φλεγμονώδης ή τριφωσφορικός λίθος και αποτελεί το 2 – 20% της ουρολιθίασης.



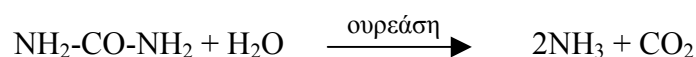
A. Λίθοι στρουβίτη με αμμώνιο και καρβονικά
B. στρουβίτης (κίτρινο και γαλάζιο), απατίτης (κόκκινο, βιολετί)⁶⁰

Παθογένεια

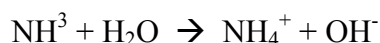
Για την κρυσταλλοποίηση του στρουβίτη πρέπει να συνυπάρχουν δύο συνθήκες:

- ρΗ ούρων > 7,2 και
- παρουσία αμμωνίας στα ούρα.

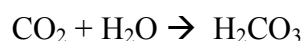
Ο προδιαθετικός παράγοντας σχηματισμού λίθων από στρουβίτη είναι η φλεγμονή των ούρων από βακτήρια που παράγουν ουρεάση. Τα βακτήρια που παράγουν ουρεάση υδρολύουν την ουρία σε μόρια διοξειδίου του άνθρακα και αμμωνίου^{47,60}:



Το pK της αμμωνίας είναι 9. Έτσι προσλαμβάνει υδρογονοϊόντα από το νερό και μετατρέπεται σε αμμωνία:



Το διοξείδιο του άνθρακα ενυδατώνεται σε καρβονικό οξύ (pK = 4.5) που διασπάται σε διττανθρακικό και πρωτόνιο⁶⁰:



Η παραπέρα διάσπαση του διττανθρακικού έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή δύο υδρογονοϊόντων και ενός καρβονοϊόντος (pK = 10,1).



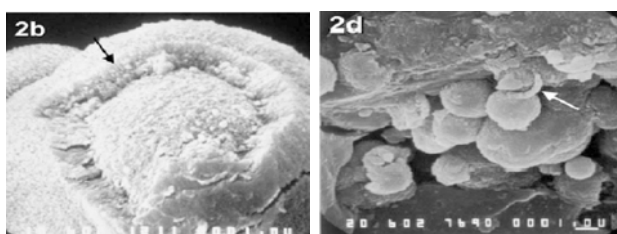
Έτσι η υδρόλυση της ουρίας απελευθερώνει και οξύ (καρβονικό οξύ) και βάση (αμμωνία). Επειδή από ένα μόριο ουρίας παράγονται δύο μόρια αμμωνίας, η ουδετεροποίηση της βάσης είναι ατελής, με αποτέλεσμα αύξηση του ρΗ των ούρων.

Βακτηριολογία

Ο *P. mirabilis* είναι ο μικροοργανισμός που συχνότερα προκαλεί φλεγμονώδη λιθίαση. Το *E. coli* αν και συνοδεύεται με νεφρολιθίαση, δεν παράγει ουρεάση. Το

ureaplasma urealyticum, παράγει ουρεάση που διασπά την ουρία σε χαμηλό pH ούρων.

Ένας δεύτερος μηχανισμός με τον οποίο η βακτηριακή φλεγμονή ευνοεί το σχηματισμό λιθίασης, είναι η αύξηση της προσκολλητικότητας των κρυστάλλων. Έχει αποδειχθεί πως το αμμώνιο καταστρέφει το γλυκοζαμινογλυκανικό στρώμα που καλύπτει το φυσιολογικό βλεννογόνο της κύστης και έτσι διευκολύνει την προσκόλληση των βακτηριδίων στην επιφάνεια του βλεννογόνου. Η καταστροφή του στρώματος αυτού αυξάνει την προσκόλληση των κρυστάλλων του στρουβίτη στην κύστη. Πιθανόν ίδια διεργασία να συμβαίνει και στο νεφρό, με αποτέλεσμα διευκόλυνση της βακτηριακής προσκόλλησης, φλεγμονή των ιστών, παραγωγή οργανικού matrix και συνεργεία κρυστάλλων και matrix.



b, c. Βακτηριακή προσκόλληση σε κρυστάλλους απατίτη σε νεφρολιθίαση

Αν για τα βακτήρια που παράγουν ουρεάση είναι παραδεκτό πως προκαλούν λίθους από στρουβίτη, ο ρόλος των βακτηρίων που δεν παράγουν ουρεάση στο σχηματισμό λιθίασης δεν έχει διευκρινισθεί.

Σε ποσοστό 13% των ουρολοιμώξεων με *E. coli*, βρίσκεται φλεγμονώδης λιθίαση από στρουβίτη⁶⁰. Πιθανόν το κολοβακτηρίδιο μειώνει τη δραστηριότητα της ουροκινάσης και αυξάνει τη δραστηριότητα της σιαλιδάσης. Αυτό ίσως οδηγεί στην παραγωγή ουσιών matrix στα ούρα, αυξάνοντας την προσκολλητικότητα των κρυστάλλων στο νεφρικό επιθήλιο.

ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΟΥΡΕΑΣΗ ⁶⁰		
Μικροοργανισμοί	Συνήθως	Περιστασιακά
Βακτήρια gram ⁻	<i>Proteus rettgeri</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Proteus Vulgaris</i>	<i>Klebsiella oxutoca</i>
	<i>Proteus Mirabilis</i>	<i>Sevattia marcessceus</i>
	<i>Proteus morgani</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
	<i>Providencia stuarti</i>	<i>Bordetella broccchiseptica</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Aeromona hydrophila</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Bacteroids corrodens</i>	<i>Pasteurella spp.</i>
	<i>Versinia enterocolitica</i>	
	<i>Brucella spp.</i>	
	<i>Flavobacterium spp.</i>	

Gram ⁺	Staphylococcus aureus	Staphylococcus epidermidis
	Micrococcus various	
	Corynebacterium ulcerans	Bacillus spp.
	Corynebacterium renale	
	Corynebacterium ovis	Corynebacterium murium
	Corynebacterium hofmannii	Corynebacterium equi
Mycoplasma	T-strain Mycoplasma	Peptococcus asaccharolyticus
	Ureaplasma urealyticum	Clostridium tetani
		Mycobacterium rhodochrous group
Μύκητες	Cryptococcus	
	Rhodotorula	
	Sporobolmyces	
	Candida humicola	
	Thichosporon cutaneum	

Αναδημοσίευση από το Campbells Urology, 7^η έκδοση, 1998

Κλινική εμφάνιση

Ο μεγαλύτερος αριθμός κοραλλιοειδών λίθων αποτελείται από στρουβίτη. Αυξάνονται σε μεγάλες διαστάσεις και μπορεί να καταλάβουν ολόκληρο το πυελοκαλυκτικό σύστημα⁴⁷. Οι λίθοι από στρουβίτη μπορεί να σχηματισθούν πάνω σε ένα λιθιασικό πυρήνα οξαλικού ασβεστίου και να αυξηθούν αρκετά γρήγορα⁶⁰. Οι περισσότεροι φλεγμονώδεις λίθοι είναι ακτινοσκιεροί, μερικές φορές όμως οι matrix λίθοι με μικρή περιεκτικότητα σε μέταλλα είναι ασθενώς ακτινοσκιεροί ή ακτινοδιαβατοί. Η φλεγμονώδης λιθίαση είναι πιο συχνή στις γυναίκες, πιθανόν επειδή παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα των ουρολοιμώξεων.

Η προδιάθεση σχηματισμού φλεγμονώδους λιθίασης αυξάνεται όταν υπάρχει ξένο σώμα στο ουροποιητικό σύστημα ή νευρογενής κύστη⁶⁰. Ασθενείς με μόνιμο καθετήρα Foley, εκτροπή των ούρων ή δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση στο σχηματισμό λίθων από στρουβίτη.

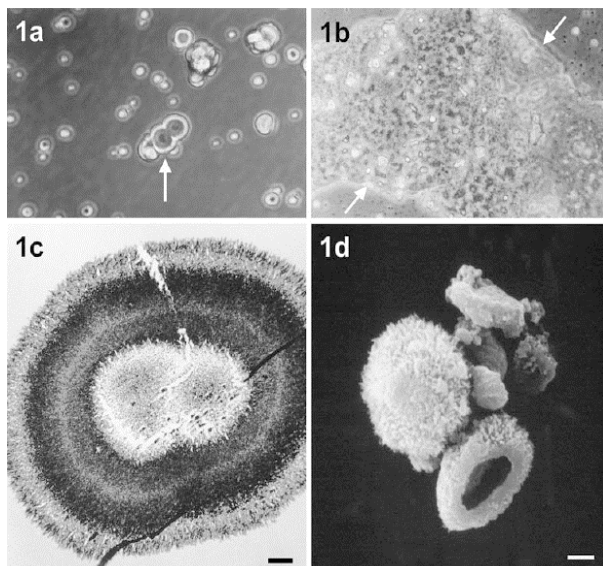
Οι λίθοι από στρουβίτη εμφανίζουν στο εσωτερικό τους εγκλωβισμένα μολυσματικά βακτήρια. Έτσι η θεραπεία με αντιβιοτικά δεν είναι επαρκής, λόγω της ατελούς διαπερατότητας των αντιβιοτικών στο λίθο⁸. Επίσης η παρουσία ενός φλεγμονώδους λίθου είναι πηγή ουρολοίμωξης⁶⁰.

Κλινικά, η λιθίαση από στρουβίτη είναι δυνατό να εκδηλωθεί οξέως με πυρετό, οσφυικό πόνο, δυσουρία, συχνουρία και αιματουρία³⁰. Ο συνδιασμός της απόφραξης του ουροποιητικού και πυρετού είναι δυνατό να υποδυθεί οξεία κοιλία με

αποτέλεσμα να γίνεται λανθασμένη διάγνωση σκωληκοειδίτιδας ή γενικευμένης περιτονίτιδας. Μία σημαντική αναλογία ασθενών, παρουσιάζεται με συμπτώματα κακοδιαθεσίας, αδυναμίας και απώλειας της όρεξης³⁰. Σε μερικές περιπτώσεις οι ασθενείς αναπτύσσουν ξανθοκοκκιωματώδη πυελονεφρίτιδα που χαρακτηρίζεται από μη λειτουργικό νεφρό στο σύνολο ή εν μέρει και ογκωτική βλάβη⁴⁷. Η διαφορική διάγνωση με νεφρικό καρκίνο είναι δύσκολη, ιδιαίτερα όταν ο λίθος είναι μικρός και η μάζα είναι μεγάλη. Είναι δυνατόν επίσης, να συνυπάρχουν ξανθοκοκκιωματώδης πυελονεφρίτιδα και καρκίνος στον ίδιο νεφρό. Δεν είναι σαφές αν οι ασθενείς με λίθους από στρουβίτη συνοδεύονται επίσης με μεταβολικές ανωμαλίες που προδιαθέτουν στο σχηματισμό λίθων⁶⁰. Έχει παρατηρηθεί μια ελαφρά μείωση των τιμών της σπεραματικής διήθησης σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα και αυξημένη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα όμως είναι αντιφατικά. Γενικά πιστεύεται πως υπάρχουν μεταβολικές διαταραχές σε ασθενείς με μικτούς λίθους οξαλικού ασβεστίου και στρουβίτη, αλλά όχι σε ασθενείς με αμιγείς λίθους από στρουβίτη.

Θεραπεία

Όλοι οι ασθενείς με κοραλλιοειδή φλεγμονώδη λιθίαση πρέπει να θεραπεύονται, σε αντίθεση με τα παλαιότερα δεδομένα που ήταν υπέρ της παρακολούθησης. Η αρχική θεραπεία είναι επεμβατική και σκοπεύει στην απελευθέρωση του ασθενούς από το λίθο. Ακολουθεί υποστηρικτική φαρμακευτική θεραπεία για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας λοίμωξης⁶⁰. Η δια του στόματος χορήγηση φωσφοροδευσμεινικών ελαττώνει το περιεχόμενο σε φωσφορικά των λίθων αυτών⁸.



Λιθίαση του ουροποιητικού

- a. Το βέλος δείχνει μία αποικία νανοβακτηριδίων (NB) που έχει αναπτυχθεί μέσα σε κοιλότητες το τοίχωμα των οποίων αποτελείται από στρώματα απατίτη.
- b. Η μικρογραφία δείχνει μία μεγάλη αποικία που έχει αναπτυχθεί εντός σχετικά λεπτών τοιχωμάτων, όπως δείχνουν τα δύο βέλη. Μερικά NB έχουν διαφύγει της αποικίας.
- c. Εικόνα μίας τομής σχηματισμού όμοιου με αυτόν της εικόνας a. Είναι προφανές το στρώμα κρυστάλλων απατίτη στην επιφάνεια.
- d. Ο σχηματισμός καθώς αναπτύσσεται.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία των φλεγμονωδών λίθων, απαιτεί την πλήρη αφαίρεση τους. Η ανοιχτή χειρουργική επέμβαση ήταν ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της φλεγμονώδους λιθίασης μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του '80. Το συνολικό ποσοστό υποτροπής ήταν 30% και ο κίνδυνος υποτροπιάζουσας λοίμωξης 40%. Η διαδερμική νεφρολιθοτομή έχει αντικαταστήσει σε πολλές περιπτώσεις την ανοιχτή χειρουργική. Η τελευταία με τη μορφή ανατροφικής νεφρολιθοτομής εφαρμόζεται σε περιπτώσεις με πλήρη κοραλλιοειδή λίθο και διαταραχή της ενδονεφρικής ανατομίας. Η διαδερμική νεφρολιθοτομή είναι λιγότερο δαπανηρή, απαιτεί μικρότερη νοσοκομειακή παραμονή και επιτρέπει γρήγορη επιστροφή του ασθενούς στην εργασία του.

Η εξωσωματική λιθοτριψία με κρουστικά κύματα (ESWL) σαν μονοθεραπεία εμφανίζει ποσοστά επιτυχίας από 30 – 60% ανάλογα με το μέγεθος του λίθου. Το ποσοστό επιτυχίας είναι μεγαλύτερο όταν δεν υπάρχει λίθος στον κάτω κάλυκα.

Οι περισσότεροι ουρολόγοι εφαρμόζουν συνδυασμό διαδερμικής νεφρολιθοτομής και ESWL για την αντιμετώπιση των ασθενών με μεγάλους κοραλλιοειδείς φλεγμονώδεις λίθους³¹.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αντιβιοτικά. Η αντιβιοτική θεραπεία είναι δυνατό να αποστειρώσει τα ούρα⁶⁰, να μειώσει το pH των ούρων και να καταστήσει έτσι τα ούρα υποκορεσμένα σε σχέση με τον στρουβίτη. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα πλήρη ή μερική διάλυση του λίθου. Η μακρόχρονη αντιβιοτική θεραπεία σύμφωνα με το αντιβιογράμμα, συχνά μειώνει το βακτηριακό αριθμό χωρίς όμως πλήρη αποστείρωση των ούρων. Η μείωση των βακτηριακών αποικιών από 10⁶ σε 10⁵ μειώνει την παραγωγή ουρεάσης κατά 99%. Τα βακτήρια ακόμη εντοπίζονται στην επιφάνεια και στο εσωτερικό του λίθου και η διακοπή της αντιβιοτικής θεραπείας συχνά έχει σαν αποτέλεσμα την υποτροπή της λοίμωξης. Η πλειονότητα των φλεγμονών στις οποίες παράγεται ουρεάση οφείλεται στον *P. mirabilis*, που σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% είναι ευαίσθητο στις πενικιλίνες και στις αμπικιλίνες. Οι τετρακυκλίνες και οι φλουροκινολόνες όπως η σιπροφλοξασίνη ή η νορφλοξασίνη μπορεί να

χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ασθενών με λοιμώξεις από ψευδομονάδα ή ουρεάπλάσμα. Τα αντιβιοτικά είναι συμπληρωματική θεραπεία της επεμβατικής και θα πρέπει να εφαρμόζονται για την πρόληψη υποτροπής του λίθου ή αύξησης του μετά από χειρουργική επέμβαση.

Ακετοϋδροξαμικό οξύ. Χημική ουσία με παρόμοια κατασκευή με την ουρία που είναι δυναμικός μη αναστρέψιμος αναστολέας της ουρεάσης. Απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα και τα επίπεδα του στο αίμα φθάνουν στο υψηλότερο σημείο μετά από μια ώρα.

Άλλοι αναστολείς της ουρεάσης είναι η υδροξυουρία, το προοπιονϋδροξανικό οξύ, το χλωροβενζαμιδοακετοϋδροξαμικό οξύ και η φλουροφαμίδη. Οι παράγοντες αυτοί δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε ανθρώπους.

ΔΙΑΙΤΑ

Μία από τις πρώτες μεθόδους θεραπείας των λίθων από στρουβίτη ήταν η τροποποίηση της διατροφής. Είχε συστηθεί διατροφή πτωχή σε ασβέστιο και φώσφορο και λήψη υδροξειδίου του αλουμινίου ή καρβονικού αλουμινίου που δεσμεύει το φωσφόρο στον εντερικό αυλό και σχηματίζει φωσφορικό αλουμίνιο με αποτέλεσμα μείωση της απέκκρισης φωσφόρου στα ούρα. Βρέθηκε μικρή μείωση της υποτροπής της λιθίασης στους ασθενείς που ακολουθούσαν ειδική δίαιτα σε σχέση με αυτούς που δεν την ακολουθούσαν.

Λίθοι από κυστίνη

Οι λίθοι από κυστίνη αποτελούν το 1% των λίθων του ουροποιητικού και εμφανίζονται σε ασθενείς που έχουν κυστινουρία, η οποία είναι αυτόσωμη υπολειπόμενη διαταραχή της διαμεμβρανικής μεταφοράς της κυστίνης που εκδηλώνεται στο έντερο και στο νεφρό. Το αποτέλεσμα είναι μείωση της απορρόφησης της κυστίνης από το έντερο και της επαναρρόφησης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια⁴¹.

Η ετερόζυγη κυστινουρία συμβαίνει 1:20 – 1:200 άτομα ενώ η ομόζυγη αναφέρεται σε 1: 20.000 άτομα. Μόνο οι ομοζυγώτες σχηματίζουν λίθους από κυστίνη.

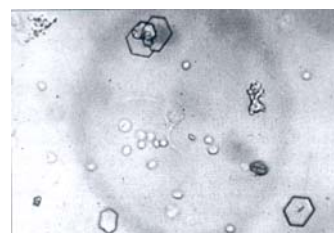
Οι λίθοι κυστίνης είναι ακτινοσκιεροί, λιγότερο όμως από τους λίθους του οξαλικού ασβεστίου. Η ακτινοσκιερότητα είναι αποτέλεσμα του δισουλφιδικού δεσμού της κυστίνης^{41,23}. Είναι κιτρινωποί και έχουν μια κηρώδη εμφάνιση. Συχνά είναι πολλαπλοί, μεγάλοι ή και κοραλλιοειδείς⁴¹.

Η κυστινουρία μπορεί να προκαλέσει λίθους και στην παιδική ηλικία, η μεγαλύτερη όμως συχνότητα κλινικής έκφρασης εμφανίζεται τη δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής. Τα δύο τρίτα των ασθενών με ομόζυγη κυστινουρία σχηματίζουν αμιγείς κυστινικού λίθους και το ένα τρίτο μικτούς λίθους οξαλικού ασβεστίου και κυστίνης. Σε ασθενείς με κυστινουρία βρέθηκε υπερασβεστιουρία στο 18,5%, υπερουρικοζουρία στο 22,2% και υποκιτρικοζουρία στο 44,4% των περιπτώσεων.

Οι λίθοι από κυστίνη σχηματίζονται επειδή η κυστίνη είναι δυσδιάλυτη μέσα στα πλαίσια του φυσιολογικού pH των ούρων. Σε pH 5 η διαλυτότητα της κυστίνης είναι 300mg/L, σε pH 7 400mg/L σε pH >10 1000mg/L.

Διάγνωση

Εξετάζεται πρωινό δείγμα ούρων για την παρουσία τυπικού βενζοϊκού δακτυλίου ή εξαγωνικών κρυστάλλων κυστίνης. Η δοκιμασία κυανίδης – νιτροπρωσσίδης δείχνει σε επίπεδα κυστίνης στα ούρα μεγαλύτερα των 75mg/L (δοκιμασία Brand) ένα δακτύλιο.



Εξαγωνικοί λίθοι κυστίνης, χαρακτηριστικό παθολογικό στοιχείο κυστινουρίας⁴¹.

Αν η δοκιμασία αποβεί θετική επιβάλλεται η ποσοτική μέτρηση της κυστίνης με χρωματογραφία αμινοξέων. Τιμές μεγαλύτερες των 250 mg/ 24ωρο, είναι συνήθως διαγνωστικές της κυστινουρίας⁴¹.

Θεραπεία

Ο βασικός σκοπός της θεραπείας είναι η μείωση των τιμών της κυστίνης των ούρων κάτω από 200mg/l.

ΔΙΑΙΤΑ

Η κυστίνη παράγεται από το αμινοξύ μεθειονίνη το οποίο βρίσκεται σε αφθονία στο κρέας, στα πουλερικά, στα ψάρια, στα αυτά και στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Έτσι δίαιτα πτωχή σε μεθειονίνη, ελαττώνει την απέκκριση κυστίνης στα ούρα. Η δίαιτα όμως αυτή είναι δυσάρεστη και δύσκολα προσαρμόζεται ο ασθενής.

Η απέκκριση κυστίνης αυξάνεται με την απέκκριση του νατρίου, ίσως επειδή η μεταφορά των αμινοξέων μέσω των νεφρικών και εντερικών λαχνών είναι μερικώς νατριοεξαρτώμενη. Έτσι, αν και δεν έχουν γίνει μακροχρόνιες μελέτες, ο περιορισμός του νατρίου με τις τροφές οδηγεί σε ήπια ελάττωση της απέκκρισης της κυστίνης στα ούρα⁴¹.

ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΑΛΚΑΛΟΠΟΙΗΣΗ

Η αύξηση του όγκου των ούρων σε 3lt/24ωρο επιτρέπει τη διάλυση υπαρχόντων λίθων και την πρόληψη σχηματισμού νέων σε αποβολή κυστίνης στα ούρα μεγαλύτερη των 750 mg/24ωρο. Οι φρουτοχυμοί εμφανίζουν διπλό πλεονέκτημα, αφενός αυξάνουν τον όγκο των ούρων και αφετέρου προσφέρουν στον οργανισμό αλκαλικά⁴¹.

Επειδή το pKa της κυστίνης είναι 8,3, είναι απαραίτητη η αλκαλοποίηση των ούρων πέρα του 7.5, για τη διάλυση των κρυστάλλων κυστίνης⁸. Τόσο υψηλό pH είναι δύσκολο να επιτευχθεί με φάρμακα από το στόμα. Για την αλκαλοποίηση των ούρων χρησιμοποιούνται συνήθως το διττανθρακικό νάτριο⁴¹ (15-20mmol 2 ή 3 φορές το 24ωρο). Η ακεταζολαμίδη (250mg τρεις φορές την ημέρα), αυξάνει την απέκκριση διττανθρακικών στα ούρα, αναστέλλοντας την καρβοανυδράση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ενισχύσει την αλκαλοποιητική δράση των διττανθρακικών ή των κιτρικών.

Η κυστίνη των ούρων μπορεί να μειωθεί με την εφαρμογή γλουταμίνης (2γρ/24ωρο σε τρεις δόσεις). Τούτο όμως συμβαίνει όταν η πρόσληψη νατρίου είναι μεγάλη.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αν η ενυδάτωση και η αλκαλοποίηση δεν είναι αποτελεσματικές στη μείωση της κυστίνης των ούρων ή στην πρόσληψη των κυστινικών λίθων, πρέπει να χορηγηθεί φαρμακευτικός παράγοντας που δεσμεύει την κυστίνη. Έχουν χρησιμοποιηθεί δύο παράγοντες^{41,73,80}:

- Η D πενικιλλαμίνη και
- Η α- μερκαπτοπροπιονυλγλυκίνη (MPG ή τιοπρονίνη)

Και οι δύο παράγοντες δεσμεύουν την κυστίνη και σχηματίζουν διαλυτό σύμπλοκο στα ούρα. Η δοσολογία κάθε παράγοντα προσαμόζεται για να επιτευχθεί συγκέντρωση κυστίνης μικρότερη των 200mg/l.

Κάθε αύξηση της δόσης της D- πενικιλλαμίνης κατά 250mg/24ωρο μειώνει την κυστίνη των ούρων κατά 75-100mg/24ωρο. Δυστυχώς σε ποσοστό άνω του 50% των ασθενών, η απαιτούμενη δόση της D- πενικιλλαμίνης για την επίτευξη μείωσης της κυστίνης των ούρων σε επίπεδα μικρότερα των 200mg/l προκαλεί σοβαρές παρενέργειες, οι οποίες απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Η MPG είναι εξίσου αποτελεσματική στην αναστολή σχηματισμού λίθων από κυστίνη και εμφανίζει πολύ λιγότερη τοξικότητα, η οποία σπάνια απαιτεί τη διακοπή της θεραπείας. Η χορήγηση καπτοπρίλης μειώνει την απέκκριση κυστίνης στα ούρα με σχηματισμό ενός σύμπλοκου καπτοπρίλης-δισουλφιδικής κυστίνης, που είναι 200 φορές πιο διαλυτό από την κυστίνη.

Σε πολλούς ασθενείς, οι λίθοι κυστίνης είναι αρκετά μεγάλοι και αποφρακτικοί και επιβάλλουν αρχικά την επεμβατική θεραπεία για την αφαίρεση του λίθου. Η ESWL εμφανίζει πτωχά αποτελέσματα. Σαν συμπληρωματικό μέτρο έχει εφαρμοσθεί η χημόλυση με N-ακετυλκυστείνη τρομεθανίνη (Tham-E), διττανθρακικό νάτριο ή D-πενικιλλαμίνη. Η N-ακετυλκυστείνη, όταν εφαρμόζεται σαν τοπικό διάλυμα σχηματίζει ένα ευδιάλυτο σύμπλοκο με την κυστίνη. Το Tham-E έχει pH 10,2 και έτσι αυξάνει τη διαλυτότητα της κυστίνης. Τελικά σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο και κυστινουρία, η νεφρική μεταμόσχευση διορθώνει τη βλάβη στη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση και έτσι θεραπεύει την κυστινουρία⁴¹.

Διάφοροι λίθοι

Λίθοι διϋδροξυαδενίνης

Οι ασθενείς με λίθους διϋδροξυαδενίνης έχουν ανεπάρκεια του ενζύμου αδενίνη φωσφοριβοσυλτρανσφεράση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή του φυσιολογικού μεταβολισμού της αδενίνης των τροφών. Όταν αναστέλλεται η φυσιολογική οδός, η αδενίνη οξειδούται από την ξανθινοοξειδάση σε 8 – υδροξυαδενίνη και 2,8- διϋδροξυαδενίνη. Επειδή η διϋδροξυαδενίνη δεν είναι διαλυτή, κατακρημνίζεται και σχηματίζει λίθους. Η 2,8 διϋδοξυαδενινουρία είναι εξαιρετικά σπάνια. Η συχνότητα των ετεροζυγωτών είναι μικρότερη του 1%. Οι λίθοι διϋδροξυαδενίνης είναι ακτινοδιαβατοί και έτσι μοιάζουν με αυτούς του ουρικού οξέος. Δεν είναι διαλυτοί εντός των φυσικών ορίων του pH των ούρων. Έτσι, η αλκαλοποίηση των ούρων μπορεί να προκαλέσει αύξηση του λίθου. Οι ουρικοί λίθοι είναι λείοι και ωχροκίτρινοι, ενώ οι λίθοι 2,8 διϋδροξυαδενίνης είναι τραχείς και ελαφρώς γκριζωποί. Η λιθίαση αυτή αν και σπάνια, πρέπει πάντοτε να διερευνάται σε κάθε παιδί με ακτινοδιαβατούς λίθους.

Λίθοι ξανθίνης

Η κληρονομική ξανθινουρία προκαλεί το σχηματισμό λίθων ξανθίνης που είναι ακτινοδιαβατοί όπως και οι ουρικοί λίθοι⁷³. Η ξανθινουρία είναι αυτόσωμη υπολειπόμενη κληρονομική νόσος και χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια της ξανθινοοξειδάσης. Η μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη και ουρικό οξύ αναστέλλεται. Τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό είναι χαμηλά (< 1,5mg/dl). Τα επίπεδα της υποξανθίνης και ξανθίνης στον ορό και στα ούρα είναι υψηλά. Επειδή η ξανθίνη είναι λιγότερο διαλυτή από την υποξανθίνη, σχηματίζονται λίθοι ξανθίνης. Σπάνια εναποτίθενται κρύσταλλοι ξανθίνης και υποξανθίνης στους μύς.

Μερικές φορές ασθενείς που λαμβάνουν αλλοπουρινόλη για τη θεραπεία της ουρικής λιθίασης ή αρθρίτιδας σχηματίζουν λίθους ξανθίνης. Η αλλοπουρινόλη αναστέλλει τη δραστηριότητα της ξανθινοοξειδάσης μόνο εν μέρει και σπάνια μειώνει το ουρικό οξύ κάτω του 9mg/dl.

Η πιο αποτελεσματική θεραπεία για τους λίθους ξανθίνης είναι η μεγάλη πρόσληψη υγρών. Παραδόξως, η αλλοπουρινόλη, αναστέλλοντας την υπολειπόμενη ξανθινοοξειδάση, μπορεί να αναστείλει την οξείδωση της υποξανθίνης σε ξανθίνη με αποτέλεσμα μείωση της κρυσταλλοποίησης.

Οι λίθοι ξανθίνης είναι δυνατόν να σχηματιστούν σε ασθενείς με σύνδρομο Lesch – Nyhan που θεραπεύονται με μεγάλες δόσεις αλλοπουρινόλης. Σε αυτό το σύνδρομο, η ανεπάρκεια του ενζύμου υποξανθίνη γουανίνη φωσφοριβοσυλτρανσφεράση οδηγεί στη συγκέντρωση υποξανθίνης. Η υποξανθίνη οξειδούται από την ξανθινοοξειδάση σε ξανθίνη και ακολούθως σε ουρικό οξύ. Το ουρικό οξύ είναι σημαντικά αυξημένο σε αυτούς τους ασθενείς και απαιτούνται μεγάλες δόσεις αλλοπουρινόλης, οι οποίες επιτρέπουν την απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων ξανθίνης στα ούρα και σχηματισμό λίθων ξανθίνης.

Ιατρογενείς λίθοι

Οι ιατρογενείς λίθοι που συντίθεται κατά κύριο λόγο από πρωτεϊνικό υλικό και μυκητιασικές μάζες, εμφανίζονται σε ασθενείς που θεραπεύονται για μεγάλο χρονικό διάστημα με αντιβιοτικά⁷³.

Λίθοι τριαμτερένης

Η τριαμτερένη⁷³ είναι διουρητικό που προφυλάσσει το κάλιο και συχνά δίνεται μόνο του ή σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη στη θεραπεία της υπέρτασης. Έτσι, αποφεύγεται η μείωση του καλίου που προκαλεί όταν χορηγείται μόνη της η υδροχλωροδιαζίδη, η οποία ως γνωστό χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατακράτησης ούρων και της υπερασβεστιουρικής ασβεστούχου νεφρολιθίασης. Ποσοστό μεγαλύτερο του 20% της χορηγούμενης τριαμτερένης εμφανίζεται στα ούρα και μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν είτε αμιγείς, είτε μικτούς λίθους τριαμτερένης. Η τριαμτερένη στο 36% των λίθων αποτελεί το μόνο συστατικό. Αφορά το 0,13% του λιθιασικού πληθυσμού. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπάρχει μικτός λίθος με πυρήνα ουρικού οξέος ή οξαλικού ασβεστίου. Οι ασθενείς με λίθους τριαμτερένης έχουν σχεδόν πάντοτε ιστορικό νεφρολιθίασης. Η ύπαρξη άλλων διουρητικών όπως η

αμιλορίδη που δεν προκαλούν απώλειες καλίου επιβάλλει τη μη χορήγηση της τριαμετένης σε ασθενείς με ιστορικό νεφρολιθίασης.

Λίθοι σιλικάτης

Οι λίθοι σιλικάτης είναι συχνοί στα οικιακά ζώα που βόσκουν σε αμμώδεις περιοχές, αλλά εξαιρετικά σπάνια σε ανθρώπους, συνήθως σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλα ποσά αντιόξινων που περιέχουν σιλικάτη^{73,80} (π.χ. τρισιλικούχο μαγνήσιο). Η απέκκριση της σιλικάτης στα ούρα φυσιολογικά είναι λιγότερο από 10mg/24ωρο, αλλά φθάνει τα 500mg/24ωρο σε ασθενείς που λαμβάνουν τρισιλικούχο μαγνήσιο. Η τρισιλικάτη μετατρέπεται σε διοξείδιο της σιλικόνης με την επίδραση του γαστρικού υγρού. Οι λίθοι σιλικάτης είναι ακτινοδιαβατοί, αλλά έχουν μια ακιδωτή εμφάνιση. Η θεραπεία συνίσταται στη διακοπή των αντιόξινων.

Λίθοι matrix

Οι λίθοι matrix δημιουργούνται κατά κύριο λόγο σε άτομα με λοιμώξεις που προκαλούνται από μικρόβια που παράγουν ουρεάση, ιδίως τα διάφορα είδη του πρωτέα.

Σαν λίθος matrix, ορίζεται ο λίθος που συντίθεται από πηγμένα βλεννοειδή με λίγα στοιχεία κρυσταλλίνης⁵⁶. Είναι ακτινοδιαβατοί λίθοι και συγγέονται με τους λίθους ουρικού οξέος, αν και αναπτύσσονται σε αλκαλικά φλεγμονώδη ούρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται επεμβατική μέθοδος αντιμετώπισης τους, επειδή δεν διαλύονται με κανένα γνωστό τρόπο. Λίθοι που αποτελούνται από b-2 μικροσφαιρίνη, μια πρωτεΐνη που διηθείται και εμφανίζεται στα ούρα, είναι δυνατό να σχηματισθούν σε νεφρούς ουραιμικών ασθενών.

Λίθοι ουρικού αμμωνίου

Τρεις καταστάσεις προδιαθέτουν σε αυτό το σπάνιο τύπο ουρόλιθου (0,2% όλων των λίθων)⁷³:

- Λοίμωξη με διάσπαση της ουρίας και παρουσία υπερβολικής απέκκρισης ουρικού οξέος στα ούρα

- Ανεπάρκεια του φωσφόρου των ούρων και
- Χαμηλή πρόσληψη υγρών σε παιδιά υποανάπτυκτων χωρών.

Η θεραπεία περιλαμβάνει την εκκρίζωση της λοίμωξης και του λίθου και την αποκατάσταση του φυσιολογικού μεταβολισμού του φωσφόρου. Οι λίθοι ουρικού αμμωνίου βρίσκονται σε γυναίκες με ιστορικό κατάχρησης υπακτικών. Οι γυναίκες αυτές παράγουν μικρό όγκο ούρων μεγάλου ειδικού βάρους και μικρών συγκεντρώσεων σε νάτριο, κιτρικά και κάλιο. Η χρόνια μείωση του εξωκυττάριου όγκου σε συνδυασμό με ενδοκυττάριο οξέωση δημιουργεί ένα προωθητικό περιβάλλον στα ούρα για την κρυσταλλοποίηση του ουρικού αμμωνίου και τη δημιουργία λίθων.

Ψευδείς ή λίθοι απομιμήσεις

Οι «λίθοι» αυτοί δεν είναι εντελώς ασυνήθεις⁷³. Πολλοί ασθενείς επισκέπτονται τα εξωτερικά ιατρεία και παραπονούνται για λιθίαση του ουροποιητικού (συνήθως «ουρική λιθίαση») με την πρόθεση να πάρουν διάφορα αναλγητικά φάρμακα. Η κλασική ιστορία αυτών των ατόμων, είναι πως γνωρίζουν ότι έχουν λιθίαση ουρικού οξέος και είναι αλλεργικοί στα σκιαγραφικά μέσα. Έτσι πολλοί, ιδιαίτερα αλλοδαποί, αναπτύσσουν ένα αληθινό σύνδρομο Munhausen.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗ

Οξύ λιθιασικό επεισόδιο

Γενικές παρατηρήσεις

Ένας λίθος του ουροποιητικού συνήθως εκδηλώνεται με ένα οξύ επεισόδιο νεφρικού ή ουρητηρικού κολικού λόγω της απόφραξης που προκαλεί. Υπάρχουν πέντε θέσεις στις οποίες ένας λίθος μπορεί να ενσφηνωθεί³¹:

- Στον κάλυκα, ο οποίος μπορεί να διαταθεί και να προκαλέσει πόνο και αιματουρία.
- Στην ουρητηροπευελική συμβολή. Εδώ η σχετικά μεγάλη διάμετρος της πυέλου (1cm) απότομα ελαττώνεται σε εκείνη του ουρητήρα 2-3mm).
- Στη συμβολή του ουρητήρα με τα λαγόνια αγγεία.

- Στην οπίσθια πύελο, ιδιαίτερα στις γυναίκες όπου ο ουρητήρας διασταυρώνεται πρόσθια με τα πυελικά αιματικά αγγεία και τον πλατύ σύνδεσμο
- Στην ουρητηροκυστική συμβολή, που είναι το πιο συχνό σημείο ενσφίνωσης.

Η πλειονότητα των ενσφηνωμένων ουρητηρικών λίθων βρίσκεται στο πυελικό τμήμα του ουρητήρα. Για να ενσφηνωθεί ένας λίθος πρέπει να έχει μια διάμετρο μεγαλύτερη των 2mm. Αν η μικρότερη διάμετρος είναι λιγότερο των 4mm υπάρχει πιθανότητα αυτόματης αποβολής του λίθου.

Κολικός νεφρού

Ο νεφρικός ή ουρητηρικός κολικός είναι σύνθετο σύμπτωμα που είναι χαρακτηριστικό της παρουσίας λιθιασικής απόφραξης του ουροποιητικού. Ένα τυπικό επεισόδιο συμβαίνει συνήθως κατά τη διάρκεια της νύχτας ή τις πρώτες πρώτες ώρες και προσβάλλει το άτομο οξέως σε φάση ηρεμίας ή ανάπαυσης. Ο λίθος που συνεχώς κινείται και προκαλεί μερική απόφραξη φαίνεται ότι δημιουργεί το μεγαλύτερο κολικό. Ο πόνος στη μεγαλύτερη του ένταση αρχίζει στην περιοχή της οσφύος και ακολούθως επεκτείνεται στο πλάγιο μέρος της^{8,30} κοιλίας και γενικά ακτινοβολεί στην περιοχή του βουβώνα και όρχεως στον άνδρα και στα μείζοντα χείλη του αιδοίου και στο στρογγυλό σύνδεσμο στη γυναίκα. Αυτή η κατανομή του πόνου ίσως σχετίζεται με την αιματική παροχή του σπερματικού τόνου και των όρχεων ή με τα ωθητικά αγγεία. Οι ασθενείς είναι αδύνατο να ησυχάσουν και σφραδάζουν από τον πόνο. Καθώς ο λίθος μετακινείται στο μέσο ουρητήρα, ο πόνος τείνει να ακτινοβολεί στην πλάγια οσφυϊκή και κοιλιακή χώρα. Όταν ο λίθος βρίσκεται στην προκυστική μοίρα του ουρητήρα οι ασθενείς εκδηλώνουν συμπτώματα συχνουρίας και επικτακτικής ούρησης. Επειδή το κοιλιακό γάγγλιο νευρώνει και τους νεφρούς και το στομάχι, η ναυτία και ο έμετος συχνά συνοδεύουν τον κολικό του νεφρού. Επιπρόσθετα μπορεί να συνοδεύεται με



Πόνος στη λιθίαση

ειλεό, εντερική στάση, ή διάρροια. Έτσι, ο κολικός του νεφρού πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από διάφορες κοιλιακές παθήσεις, όπως η γαστρεντερίτιδα, η οξεία σκωληκοειδίτιδα, η κολίτιδα και η σαλπγγίτιδα.

Φυσικά σημεία

Άτομα με λιθίαση του ουροποιητικού και κολικό δεν μπορούν να βρουν κάποια θέση που να νιώθουν άνετα. Πυρετός δεν υπάρχει, εκτός αν συνυπάρχει λοίμωξη. Παρατηρείται αύξηση του αρτηριακού σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης. Η εξέταση της κοιλίας αποκαλύπτει ήπια εν τω βάθει ευαισθησία, πάνω από την εντόπιση του λίθου και στις λαγόνιες χώρες.

Εξέταση των ούρων

Η εξέταση των ούρων τις περισσότερες φορές αποκαλύπτει την παρουσία μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής αιματουρίας³⁰. Στο 15% των περιπτώσεων δεν υπάρχει καθόλου αιματουρία. Σε μερικές περιπτώσεις η μακροσκοπική αιματουρία είναι το μοναδικό σύμπτωμα. Όταν όμως υπάρχουν πολλά πυοσφαίρια πρέπει να εκτελείται καλλιέργεια ούρων για την ταυτοποίηση του πιθανού μικροβίου, ιδιαίτερα στις γυναίκες στις οποίες η ουρολοίμωξη είναι η συνηθέστερη αιτία ουρολιθίασης.

Περιστασιακά η ανάλυση των ούρων μπορεί να δείξει κρυστάλλους του ίδιου τύπου που δημιουργούν το λίθο. Η ανεύρεση κρυστάλλων κυστίνης, ουρικού οξέος ή στρουβίτη είναι ένδειξη της σύστασης του λίθου. Σε λίθους οξαλικού ασβεστίου, συνήθως δεν βρίσκονται κρύσταλλοι οξαλικού ασβεστίου, ιδιαίτερα όταν τα εξεταζόμενα ούρα είναι φρέσκα. Επίσης είναι δυνατό να υπάρχουν σε ασθενείς χωρίς λίθους, ιδιαίτερα όταν καθυστερήσει η εξέταση των ούρων.

Ακτινολογικός έλεγχος

ΑΠΛΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ

Η απλή ακτινογραφία νεφρών, ουρητήρων, κύστεως (NOK) είναι η πρώτη εξέταση που γίνεται^{30,32,35,36}. Συχνά δείχνει σκιάσεις, όπως οι πυελικοί φλεβόλιθοι, που συνήθως είναι στρογγυλοί, ενώ οι ουρητηρικοί λίθοι μοιάζουν με τη ρίζα του δοντιού. Οι λίθοι που περιέχουν ασβέστιο, είναι ακτινοσκεροί. Οι λίθοι του φωσφορικού ασβεστίου (απατίτη) είναι οι πιο ακτινοσκεροί και έχουν πυκνότητα παρόμοια με αυτή του οστού. Οι λίθοι οξαλικού ασβεστίου είναι σχεδόν εξίσου σκεροί. Οι λίθοι στρουβίτη είναι λιγότερο ακτινοσκεροί λίθοι από τους ασβεστούχους λίθους και έχουν μια φυλλωτή, τραχεία εμφάνιση. Οι λίθοι από κυστίνη είναι ελαφρά ακτινοσκεροί. Η νεφρασβέστωση που αναφέρεται σαν «αστέρια σε σκοτεινό ουρανό» είναι συχνή στο σπογγοειδή νεφρό, επειδή οι κρύσταλλοι συναθροίζονται στα διατεταμένα αθροιστικά σωληνάρια.

Ο βαθμός της ακτινοσκερότητας είναι ένας παράγοντας της απεικόνισης του λίθου στην απλή ακτινογραφία, παίζουν ρόλο όμως η κατασκευή και το σχήμα του λίθου. Οι λίθοι του οξαλικού ασβεστίου για να απεικονισθούν πρέπει να έχουν πάχος τουλάχιστον 2mm και οι λίθοι κυστίνης 3-4mm. Αληθείς ακτινοδιαβατοί λίθοι θεωρούνται οι αμιγείς από ουρικό οξύ, ξανθίνη, δεϋδροξυαδενίνη, τριαμετένη ή matrix. Απεικονίζονται όμως στην αξονική τομογραφία.

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΟΥΡΟΓΡΑΦΙΑ

Η ενδοφλέβια ουρογραφία επιβεβαιώνει τη διάγνωση της λιθιασικής απόφραξης του ουροποιητικού^{30,32,35,36}. Επειδή υπάρχει καθυστερημένη απέκκριση του σκιαγραφικού, πρέπει να λαμβάνονται φιλμς 20, 30 και 60 λεπτά μετά την έγχυση του σκιαγραφικού φαρμάκου. Μερικές φορές χρειάζεται η λήψη ακτινογραφιών μερικές ώρες ή και μια ημέρα μετά την έναρξη της εξέτασης.

Από πολλούς αμφισβητείται η θέση της ενδοφλέβιας ουρογραφίας κατά τη διάρκεια του οξέος λιθιασικού επεισοδίου, εφόσον η απλή ακτινογραφία θέτει τη διάγνωση στο 96% των περιπτώσεων. Η ενδοφλέβια ουρογραφία μπορεί να κριθεί

απαραίτητη σε μερικές περιπτώσεις που πρέπει να αποφασισθεί αν ο ασθενής χρειάζεται επεμβατική θεραπεία.

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Αποβαίνει ιδιαίτερα χρήσιμη στην απεικόνιση των κλασικών ακτινοδιαβατών λίθων ουρικού οξέος. Πρέπει να προηγούνται μελέτες χωρίς σκιαγραφικό υλικό^{30,32,35}.

ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η υπερηχοτομογραφία είναι μη επεμβατική μέθοδος που συμβάλλει στην απεικόνιση του λίθου και της τυχόν υπάρχουσας υδρονέφρωσης^{30,32,35,36}. Εμφανίζει ευαισθησία περίπου 95%. Στο ένα τέταρτο των ασθενών με ουρητηρικούς λίθους που διαγιγνώσκονται στην ενδοφλέβια ουρογραφία, η υπερηχοτομογραφική μελέτη είναι φυσιολογική.

ΑΝΙΟΥΣΑ ΠΥΕΛΟΓΡΑΦΙΑ

Η ανιούσα πυελογραφία είναι απαραίτητη σε σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες σχετικά ακτινοδιαβατοί λίθοι είναι δύσκολο να εντοπισθούν με άλλες τεχνικές^{30,32,35,36}.

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση

Αφού διαγνωσθεί ένας λίθος, η πρώτη εκτίμηση αφορά το βαθμό σοβαρότητας της νόσου⁸. Η παράκαμψη ή η αφαίρεση του λίθου κρίνεται απαραίτητη όταν υπάρχει σημαντική απόφραξη, προοδευτική νεφρική χειροτέρευση, επίμονη πθελονεφρίτιδα ή επίμονος πόνος. Ένας αποφραγμένος νεφρός με φλεγμονή πρέπει να παροχετεύεται άμεσα.

Πρώτη προτεραιότητα αποτελεί η ανακούφιση του πόνου με ναρκωτικά ή κοινά αναλγητικά φάρμακα. Η εισαγωγή στο νοσοκομείο κρίνεται επιτακτική όταν υπάρχουν τρεις περιπτώσεις:

- ασθενείς με συμπτώματα που δεν ελέγχονται με φάρμακα.

- παρουσία λιθιασικής ανουρία, συνήθως σε ασθενείς με μονήρη νεφρό
- ασθενείς με αποφρακτικό λίθο και λοίμωξη με πυρετό.

Η αυξημένη ούρηση ελαττώνει τον ουρητηρικό περισταλτισμό και έτσι η

αυξημένη πρόσληψη υγρών μπορεί να αναστέλλει την ικανότητα αυτόματης αποβολής του λίθου. Η πλειονότητα των λίθων με μέγεθος μικρότερο από 4 – 5mm αποβάλλεται αυτόματα. Στον ασθενή συνιστάται να συλλέξει το λίθο



του προκειμένου να γίνει ανάλυση η οποία θα δώσει πληροφορίες για τη σύσταση και θα θέσει τα μελλοντικά θεραπευτικά πλάνα για την πλειονότητα των ασθενών.

Αποτελέσματα της ουρητηρικής απόφραξης στη νεφρική λειτουργία

Η ουρητηρική απόφραξη, είτε μερική, είτε πλήρης προκαλεί μια προοδευτική μείωση της νεφρικής απεκκριτικής λειτουργίας³². Μετά την απόφραξη επέρχεται μια ταχεία ανακατανομή της νεφρικής αιματικής ροής από τους νεφρώνες του μυελού στους νεφρώνες του φλοιού με αποτέλεσμα μείωση της σπεραματικής τιμής διήθησης και της νεφρικής ροής πλάσματος. Έτσι, μειώνεται και η σπεραματική και η σωληναριακή λειτουργία.

Η απόφραξη προκαλεί επίσης γρήγορες μεταβολές στη λειτουργία του ουροποιητικού περισταλτισμού. Έχει παρατηρηθεί υπερτροφία της μυϊκής στοιβάδας του ουρητήρα 3 μέρες μόνο μετά την απόφραξη. Αν η απόφραξη συνεχιστεί για 2 εβδομάδες, εναποτίθεται ινώδης συνδετικός ιστός μεταξύ των μυϊκών ινών. Η χρόνια ουρητηρική απόφραξη οδηγεί σε μειωμένο περισταλτισμό και μειωμένη πίεση. Η ύπαρξη ουρολοίμωξης χειροτερεύει τα πράγματα. Αυτό εξηγεί ίσως το γεγονός ότι σε ασθενείς με λοίμωξη, λίγοι λίθοι αποβάλλονται αυτόματα.

Η άρση της απόφραξης μετά από 8 εβδομάδες έχει σαν αποτέλεσμα την ταχεία αύξηση της σύστοιχης αιματικής νεφρικής ροής και της σπεραματικής διήθησης. Για να θεραπεύσει κανείς το λίθο θα πρέπει αν υπάρχει φλεγμονή να γίνει άμεση άρση της απόφραξης. Όταν δεν υπάρχει φλεγμονή και η απόφραξη είναι πλήρης εντός 18-24 ωρών αρχίζουν νεφρικές διαταραχές. Μετά από 16 εβδομάδες απόφραξης, μπορεί να αναμένεται ελαφρά μόνο αποκατάσταση. Αν και η μερική

απόφραξη είναι λιγότερο βλαπτική, μπορεί να προκαλέσει σε μερικό βαθμό μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη.

Συμπερασματικά δεν μπορεί να γίνει μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη⁶⁶ σε ένα φυσιολογικό προηγουμένως νεφρό, αν η πλήρης απόφραξη δεν διαρκέσει 4 εβδομάδες. Το διάστημα αυτό μπορεί να αποτελέσει χρόνο αναμονής για την αυτόματα αποβολή του λίθου.

Ανάλυση των ουρολίθων

Η φαρμακευτική θεραπεία και οι αποφάσεις για τις κατάλληλες επεμβατικές μεθόδους βασίζονται σε σημαντικό βαθμό στη γνώση της σύστασης του λίθου⁵⁰.

Η χημική ανάλυση του νεφρικού λίθου έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί επειδή η ποιοτική και ημιποσοτική δεν είναι ακριβείς.

Μεγαλύτερη ακρίβεια παρουσιάζουν η οπτική κρυσταλλογραφία και η ακτινολογική κρυσταλλογραφία. Οι φυσικές μέθοδοι ευχερώς διακρίνουν τα διάφορα μεταλλικά στοιχεία των λίθων και έτσι απαιτούν ένα μικρό τμήμα του λίθου. Η θερμική ανάλυση απαιτεί σχετικά μεγαλύτερο δείγμα του λίθου αλλά μπορεί να δώσει ποσοτικά αποτελέσματα. Οι οπτικές μέθοδοι μπορεί να δώσουν μόνο ποιοτικά αποτελέσματα, αλλά είναι δυνατό να αναλύσουν μικρά δείγματα. Η υπέρυθη σπεκτροσκοπική ανάλυση του ουρολίθου μπορεί να ανακαλύψει την κρυσταλλίνη και τα άμορφα μέταλλα και να προβεί σε ημιποσοτική ανάλυση σε ένα μικρό δείγμα λίθου και σε πολύ μικρό χρόνο.

Η ανάλυση του λίθου αποτελεί βασικό παράγοντα στην εκτίμηση του λιθιασικού ασθενούς και πρέπει πάντοτε να εφαρμόζεται. Σήμερα όμως με την ευρεία διάδοση της ESWL λιγότεροι λίθοι εξετάζονται, λόγω της δυσκολίας συλλογής των λίθων.

Η ανάλυση του λίθου παρέχει επίσης σημαντικές πληροφορίες για πιθανές μεταβολικές διαταραχές που εμφανίζει ο ασθενής⁵⁰.

Οι ασθενείς με ασβεστούχους λίθους έχουν συνήθως υπερασβεστιουρία εξ απορροφήσεως, υποκιτρατουρία ή υπερουρικοσουρία. Η νεφρική σωληναριακή οξέωση εμφανίζεται σε ασθενείς με λίθους φωσφορικού ασβεστίου και όχι οξαλικού ασβεστίου. Το ποσοστό των ασθενών με νεφρική σωληναριακή οξέωση αυξάνεται καθώς αυξάνεται το φωσφατιδικό περιεχόμενο του λίθου, ωστόσο οι ασθενείς με

νεφρική σωληναριακή οξέωση έχουν ένα ποσοστό λίθων οξαλικού ασβεστίου. Οι ασθενείς με λίθους οξαλικού ασβεστίου είχαν σύνδρομο χρόνια διάρροια . Οι ασθενείς με λίθους ουρικού οξέος εμφανίζουν ουρική αρθρίτιδα, ενώ οι ασθενείς με λίθους κυστίνης δεν εμφανίζουν πάντα κυστινουρία. Οι φλεγμονώδεις λίθοι εμφανίζονται με λοιμώξεις του ουροποιητικού.

Γενικά οι πιο κοινές μεταβολικές διαταραχές που εμφανίζονται είναι υποκιτρατουρία, υπερασβεστιουρία εξ απορροφήσεως, ουρική αρθρίτιδα, υπεροξαλουρία, νεφρική σωληναριακή οξέωση, χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο, πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, κυστινουρία, λοίμωξη.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Ιστορικό

Η αιτιολογία της ουρολιθίασης είναι πολυπαραγοντική στην πλειονότητα των περιπτώσεων και σπάνια είναι υπεύθυνος ένας μόνο παράγοντας για τη δημιουργία του λίθου. Έτσι πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται ένας πλήρες ιστορικό, το οποίο θα δίνει έμφαση στα ακόλουθα^{22,30,32}:

1. *Διατροφή και πρόσληψη υγρών.* Αρκετοί ερευνητές απαιτούν από τον ασθενή την καταγραφή ενός διατροφικού ημερολογίου για με εβδομάδα. Η μεγάλη πρόσληψη κρέατος οδηγεί σε:
 - αύξηση του οξαλικού ασβεστίου των ούρων
 - αύξηση του ουρικού οξέος των ούρων
 - μείωση του pH των ούρων
 - μείωση της απέκκρισης των κιτρικών στα ούρα
 - αύξηση των σουλφοαμινοξέων στα ούρα, που προκαλεί παραπέρα μείωση του pH, η οποία μειώνει την ανασταλτική δράση των γλυκοζαμινογλυκανών, δυνητικών αναστολέων της αύξησης και συνένωσης των κρυστάλλων του οξαλικού ασβεστίου.

Η πρόσληψη γάλακτος μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιουρία και λόγω αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου και λόγω αυξημένης περιεκτικότητας του γάλακτος σε λακτόζη που διεγείρει την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο. Το γάλα και

τα πολυβιταμινούχα σκευάσματα περιέχουν βιταμίνη D³⁷, η οποία μπορεί να αυξήσει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Μεγαδόσεις ασκορβικού οξέος (>10γρ) προδιαθέτουν σε υπεροξαλουρία.

2. *Φάρμακα.* Τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και προκαλούν υπερασβεστιουρία. Υπερασβεστιουρία προκαλείται επίσης από την πρόσληψη αντιόξινων που περιέχουν αλουμίνιο (που δεσμεύει το φωσφόρο), διουρητικών της αγκύλης και βιταμίνης D. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες οδηγούν σε κυτταρική καταστροφή και μπορεί να προκαλέσουν λίθους ουρικού οξέος. Το αντιυπερτασικό τριαμετένη μπορεί να προκαλέσει λίθους τριαμετένης.
3. *Λοίμωξη.* Η ουρολοίμωξη, ιδιαίτερα αυτή που οφείλεται σε βακτήρια που παράγουν ουρεάση όπως ο πρωτέας, η κλεμπσιέλλα, η σερράτια και διάφορα είδη εντερόκκοκων, μπορεί να προκαλέσει λιθίαση από στρουβίτη, 30% των ασθενών με λίθους οξαλικού ασβεστίου έχουν ιστορικό λοίμωξης με κολοβακτηρίδιο, που προκαλεί μεταβολές στην παραγωγή του matrix.
4. *Σωματική δραστηριότητα.* Μακρείς περίοδοι ακινητοποίησης λόγω ασθένειας ή τραύματος μπορεί να οδηγήσουν σε αποδομή των οστών και υπερασβεστιουρία. Ο σχηματισμός λίθου σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται όταν προϋπάρχει προδιάθεση του ασθενούς.
5. *Συστηματική νόσος*³⁷. Παθήσεις όπως:
 - πρωτοπαθείς υπερπαραθυρεοειδισμός
 - νεφρική σωληναριακή οξέωση (RTA)
 - αρθρίτιδα και
 - σαρκοείδωσηείναι δυνατό να προκαλέσουν νεφρολιθίαση.
6. *Κληρονομικότητα.* Το οικογενειακό ιστορικό λιθίασης κατευθύνει στην αναζήτηση κληρονομικών νοσημάτων όπως RTA, κυστινουρία ή εξ απορροφήσεως υπερασβεστιουρία.

7. *Ανατομία.* Η απόφραξη του ουροποιητικού είτε συγγενής (απόφραξη της πυελουρητρικής συμβολής ή πεταλοειδείς νεφροί), είτε επίκτητη (καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, ουρηθρικό στένωμα) οδηγεί σε στάση των ούρων και σχηματισμό λίθου. Ο σπογγοειδής νεφρός είναι η πιο συνήθης νεφρική κατασκευαστική ανωμαλία που υπάρχει σε ασθενείς με ασβεστούχο λιθίαση (2% των περιπτώσεων).
8. *Προηγούμενα χειρουργική επέμβαση.* Χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά με εκτομή εντέρου που έχει σαν αποτέλεσμα διάρροια, οδηγεί στην αναζήτηση υπεροξαλουρίας ή υποκιτρικοζουρίας.

Εκτίμηση του ασθενούς με τον πρώτο λίθο²²

Εστιασμένο Ιστορικό

Όλοι οι ασθενείς με πρώτη εμφάνιση λίθου θα πρέπει να δίνουν ένα εστιασμένο ιστορικό για να αναγνωριστούν παράγοντες λιθίασης, όπως οικογενειακό ιστορικό λιθίασης και μερικές διαιτητικές συνήθειες. Οι διαιτητικές συνήθειες των ασθενών συνήθως περιλαμβάνουν:

- Χαμηλή πρόσληψη υγρών το οποίο οδηγεί σε χαμηλό όγκο ούρων και συνεπώς στην αύξηση της συγκέντρωσης λιθογόνων παραγόντων.
- Υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιουρία, υπερουρικοσουρία και υποκιτρατουρία
- Μία δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι, το οποίο αυξάνει την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα
- Αυξημένη πρόσληψη τροφών πλούσιων σε οξαλικά. Η ακριβής συνεισφορά των διαιτητικών οξαλικών στα οξαλικά ούρων είναι αντιφατική και ποικίλλει σημαντικά από άτομο σε άτομο
- Χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, το οποίο πιθανώς δρα αυξάνοντας την απορρόφηση και την απέκκριση οξαλικών εξαιτίας της μικρότερης συμπλοκοποίησης του με το ασβέστιο στο έντερο. Το αποτέλεσμα των οξαλικών αντισταθμίζει την ελάττωση της απορρόφησης και απέκκρισης ασβεστίου

- Συμπληρώματα βιταμίνης D.

Επιπροσθέτως κάποια φάρμακα μπορεί να προδιαθέσουν στη δημιουργία λίθων.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Η εκτίμηση ασθενών με νεφρολιθίαση περιλαμβάνει απεικονιστικό έλεγχο, αιματολογικές και ουρολογικές εξετάσεις. Είναι αποδεκτό γενικά ότι μία τόσο ολοκληρωμένη εκτίμηση ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς, αυτούς με πρώτη εμφάνιση λίθου, με πολλαπλούς λίθους και με υποτροπιάζοντες λίθους.

Μετά την πρώτη εμφάνιση λίθου υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τον έλεγχο που πρέπει να γίνει στον ασθενή. Τρεις επιλογές έχουν προταθεί²²:

Περιορισμένη Εκτίμηση → Επειδή ο βαθμός υποτροπής ποικίλει, κάποιοι προτείνουν μία περιορισμένη εκτίμηση μετά τον πρώτο λίθο. Αυτή η εκτίμηση είναι βασισμένη στη μη εγχειρητική προσέγγιση για τους περισσότερους συμπτωματικούς λίθους και αποφεύγει μη απαραίτητη θεραπεία για αυτούς που δεν θα έχουν υποτροπή.

Η περιορισμένη εκτίμηση θα πρέπει να περιλαμβάνει αιματολογικές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων πολλαπλών μετρήσεων ασβεστίου ορού (τουλάχιστον δύο και περισσότερες σε ασθενείς με υψηλές φυσιολογικές τιμές). Η τελευταία σύσταση επισημαίνεται από την παρατήρηση ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ουρολιθίαση εξαιτίας του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, έχουν τιμές μεταξύ 10,2 και 11mg/dl (2,55-2,75mmol/l). Άλλα ευρήματα που μπορεί να είναι σημαντικά περιλαμβάνουν χαμηλό φώσφορο ορού και χαμηλή συγκέντρωση διττανθρακικών στο πλάσμα. Το τελευταίο ευρίσκεται στη χρόνια διάρροια ή στο τύπο I της νεφρικής σωληναριακής οξέωσης.

Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει επίσης να αυξάνουν την πρόσληψη υγρών με στόχο να παράγουν τουλάχιστον 2 λίτρα ούρων την ημέρα. Αυτό θα αυξήσει το ρυθμό ροής ούρων και θα ελαττώσει τη συγκέντρωση διαλυμένων ουσιών στα ούρα, δύο πράγματα που προφυλάσσουν από το σχηματισμό λίθων.

Ολοκληρωμένη Εκτίμηση → Άλλοι γιατροί συνιστούν μία ολοκληρωμένη εκτίμηση μετά τον πρώτο λίθο, εξαιτίας της υψηλής πιθανότητας για υποτροπή και πιθανής νοσηρότητας. Αυτή η προσέγγιση θα πρέπει να ακολουθείται μόνο από άτομα

πρόθυμα να κάνουν διαιτητικές αλλαγές ή να ακολουθήσουν φαρμακευτική αγωγή αν χρειάζεται.

Η βάση της προσέγγισης αυτής προέρχεται από μία έρευνα που έδειξε ότι η πιθανότητα υποτροπής της ιατρικής θεραπείας ήταν άμεσα συσχετισμένη με τον αριθμό των λίθων που είχαν θεραπευτεί. Συνεπώς, περιμένοντας από ένα ασθενή να δηλωθεί ως ασθενείς με πολλαπλούς λίθους μπορεί να μειωθεί η ανταπόκριση στην ιατρική θεραπεία. Μία πιθανή εξήγηση αυτής της παρατήρησης είναι ότι οι λίθοι αφήνουν πίσω υπολειπόμενους κρυστάλλους που μπορούν να δράσουν ως υπόστρωμα για το σχηματισμό νέων λίθων. Μία άλλη πιθανότητα είναι ότι υπήρχαν περισσότεροι λίθοι από αυτούς που μπορούν να εντοπιστούν με απεικονιστικό τρόπο.

Στοχευμένη Προσέγγιση → Βασίζεται στην εκτίμηση του κινδύνου σχηματισμού νέου λίθου. Μία ολοκληρωμένη μεταβολική εκτίμηση όπως περιγράφεται παρακάτω θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με μέτριο προς υψηλό ρίσκο επανεμφάνισης. Ομάδες υψηλού κινδύνου είναι:

- Μεσήλικες λευκοί άνδρες με οικογενειακό ιστορικό λιθίασης
- Ασθενείς με χρόνια διάρροια ή και δυσαπορρόφηση παθολογικά σκελετικά κατάγματα, οστεοπόρωση, ουρολοίμωξη και ή ποδάγρα (ουρική αρθρίτιδα)
- Ασθενείς με λίθους που αποτελούνται από κυστίνη, ουρικό οξύ, φωσφορικό ασβέστιο ή στρουβίτη.

Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να γίνεται^{30,37}.

- ενδοφλέβια ουρογραφία
- γενική ούρων
- καλλιέργεια ούρων
- πλήρης αιματολογικός έλεγχος
- ανάλυση του λίθου
- έλεγχος των ούρων για κυστίνη (εφόσον δεν είναι εφικτή η ανάλυση του λίθου).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Η μεταβολική εκτίμηση για λίθους ασβεστίου περιλαμβάνει εξετάσεις ορού και ούρων⁴⁸.

Αιματολογικές Εξετάσεις: Θα πρέπει να κρατείται αρχείο του βιοχημικού προφίλ συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων του ασβεστίου ορού και του ουρικού οξέος. Αν και συνήθως είναι φυσιολογικά, η παρουσία χαμηλής συγκέντρωσης δικαρβονικών στον ορό αυξάνει την πιθανότητα τύπου I νεφρικής σωληναριακής οξέωσης³⁷.

Η συγκέντρωση του ασβεστίου ορού θα πρέπει να μετράται 2 ή 3 φορές και να ελέγχεται για υπερασβεστιαμία. Μέτρηση της «ανέπαφης» ΡΤΗ απαιτείται σε ασθενείς με τιμές στο υψηλότερο φυσιολογικό όριο ή αν το ασβέστιο των ούρων είναι υψηλό αφού ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός συχνά σχετίζεται μόνο με διαλείπουσες ήπιες αυξήσεις ασβεστίου στο αίμα.

Ανάλυση ούρων: Μερικά δεδομένα χρησιμοποιούνται για να εξαχθεί η διάγνωση. Ένα pH ούρων πάνω από 7 με φωσφορικούς κρυστάλλους υποδηλώνει λίθους φωσφορικού ασβεστίου ή στρουβίτη ενώ η παρουσία εξάγωνων κρυστάλλων κυστίνης είναι διαγνωστικό μέσο της κυστινουρίας. Κρύσταλλοι ουρικού οξέος και οξαλικού ασβεστίου συχνά παρατηρούνται σε κανονικά άτομα και συνεπώς έχουν μικρή διαγνωστική αξία.

Ούρα 24ώρου

Θα πρέπει να γίνεται μέτρηση όγκου ούρων, pH, απέκκρισης ασβεστίου, ουρικού οξέος, κιτρικών, οξαλικών, νατρίου και κρεατινίνης καθώς και κορεσμός ούρων.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ		
	<i>Άνδρες</i>	<i>Γυναίκες</i>
<i>Ασβέστιο</i>	<300 (7,5mmol/day)	<250(6,25mmol/day)
<i>Ουρικό οξύ</i>	<800(4,8mmol/day)	<750(4,5mmol/day)
<i>Οξαλικά</i>	<45(0,5mmol/day)	<45(0,5mmol/day)

Φυσιολογικά επίπεδα κιτρικών για άνδρες και γυναίκες είναι 320mg.

Επίσης θα πρέπει να μετράται η κάθαρση κρεατινίνης και κρεατινίνης ούρων. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται σε ηλικιωμένους και υποσιτισμένους

Οι μετρήσεις απέκκρισης νατρίου είναι επίσης σημαντικές. Αύξηση πρόσληψης νατρίου, συνεισφέρει στην υπερασβεστιουρία και επιδρά στη δράση θειαζιδικών όταν δίδονται για την ελάττωση ασβεστίου ούρων

Αριθμός Συλλογών

Επειδή οι ημερήσιες διακυμάνσεις της διαιτητικής πρόσληψης είναι μεγάλες κατά περιόδους συνίστανται 2 ή 3 συλλογές ούρων 24ώρου⁸.

Ωρα συλλογών

Οι συλλογές θα πρέπει να γίνονται όταν ο ασθενής ακολουθεί συνηθισμένη διαίτα²². Συλλογές δεν γίνονται μέσα στο νοσοκομείο. Είναι κοινή πρακτική να περιμένουμε τουλάχιστον 2 ή 3 μήνες μετά από ένα επεισόδιο λιθίασης για να συλλέξουμε τα ούρα. Η μία τουλάχιστον θα πρέπει να είναι όταν ο ασθενής έχει αναρρώσει πλήρως από επεμβάσεις όπως, η εξωσωματική λιθοτριψία.

Εκτίμηση του ασθενούς με πολλαπλούς ή υποτροπιάζοντες λίθους

Η ανάλυση των μεταβολιτών των ούρων του 24ώρου που απαιτεί κατάλληλη συλλογή δειγμάτων ούρων και ιδιαίτερες τεχνικές, θεωρείται επιβεβλημένη. Ένα σύστημα αλληλουχίας οξינוποίησης σε pH 1,5 και αλκαλοποίησης σε pH 9 που ακολουθείται από θέρμανση στους 56°C για 10 λεπτά, επιτρέπει την ακριβή ανάλυση όλων των μεταβολιτών των ούρων που είναι αναγκαία για τη διαφορική διάγνωση των ασθενών με νεφρολιθίαση. Τα οξαλικά, το ασβέστιο, ο φωσφόρος και το μαγνήσιο πρέπει να αναλύονται σε οξινοποιημένα ούρα, το ουρικό οξύ σε αλκαλικά ούρα και η κρεατινίνη σε ούρα που δεν έχουν υποβληθεί σε καμία διαδικασία³⁸.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η φαρμακευτική θεραπεία της νεφρολιθίασης εξυπηρετεί δύο σκοπούς³⁸:

- θεραπεία του οξέος επεισοδίου και
- πρόληψη της υποτροπής του λίθου ή σχηματισμού νέου λίθου

Η θεραπεία του οξέος λιθιασικού επεισοδίου έχει αναφερθεί πιο πάνω. Η θεραπεία σε λίγες περιπτώσεις είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση των ασθενών με υπάρχοντες λίθους. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ενδείκνυνται επεμβατικές ή χειρουργικές θεραπείες. Η βασική εξαίρεση είναι ο ασθενής με ουρική λιθίαση, στον οποίο η φαρμακευτική θεραπεία είναι υπερβολικά επιτυχής στην επίτευξη διάλυσης του λίθου. Η διάλυση των λίθων κυστίνης και στρουβίτη είναι λιγότερο επιτυχής.

Ποιος έχει ανάγκη φαρμακευτικής θεραπείας

25 – 75% των ασθενών με ουρόλιθο παρουσιάζει υποτροπή του λίθου σε διάστημα παρακολούθησης από 10 – 20 έτη. Η συχνότητα υποτροπής είναι περίπου 7% ανά έτος. 50% των ασθενών εμφανίζει υποτροπή εντός 10 ετών στην καθημερινή πράξη. Η άμεση αντιμετώπιση του πρώτου λίθου είναι η καλύτερη στρατηγική πρόληψης. Αντίθετα, η αναμονή και παρακολούθηση σχετίζεται με τη δημιουργία νέων λίθων. Όταν οι ασθενείς με το πρώτο λιθιασικό επεισόδιο αντιμετωπισθούν με τροποποίηση της διατροφής και ενυδάτωση, μόνο το ποσοστό υποτροπής είναι 61%. Αν χορηγηθούν και φάρμακα όπως η θειαζίδη σε υπερασβεστιουρία και αλλοπουρινόλη σε υπερουριχαιμία, το ποσοστό υποτροπής είναι 34%. Οι ασθενείς με πρώτο λιθιασικό επεισόδιο και μονήρη λίθο δεν υπόκεινται σε πλήρη μεταβολική εκτίμηση αλλά σε γενική ούρων, καλλιέργεια ούρων, βιοχημικό έλεγχο αίματος που περιλαμβάνει ασβέστιο, ουρικό οξύ, ηλεκτρολύτες και συγκέντρωση κρεατινίνης. Οι ασθενείς στους οποίους το αρχικό επεισόδιο αφορά πολλαπλή λιθίαση και εμφανίζουν υποτροπή εντός έτους ή έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για υποτροπή, απαιτούν πλήρη μεταβολική εκτίμηση και ειδική φαρμακευτική θεραπεία.

Ανακούφιση του πόνου^{8,54}

Ο κολικός νεφρού είναι μία από τις πιο έντονες μορφές πόνου και απαιτεί έγκαιρη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Δίδονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δια στόματος ή ενδοφλέβια και έχουν καλή αναλγητική δράση, αν και έχουν σοβαρές γαστρεντερικές και νεφρικές παρενέργειες. Οι παρενέργειες από τα νεφρά είναι ιδιαίτερα σοβαρές στα αφυδατωμένα άτομα και σε αυτά με αλλεργία σε αυτά τα φάρμακα, για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν οι παρεμποδιστές της κυκλοοξειγενάσης II, που ελαττώνουν τις παρενέργειες από το γαστρεντερικό και δεν είναι νεφροτοξικοί.

Η παρακεταμόλη δίδεται κάθε 4 ώρες και είναι καλά ανεκτή αλλά η ανακούφιση του πόνου είναι συχνά ανεπαρκής με αυτό το φάρμακο μόνο⁸⁰. Ναρκωτικά αναλγητικά συμπεριλαμβανομένων της μορφίνης (χορηγούμενη ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως) και πεθιδίνη προσφέρουν άριστη ανακούφιση από τον πόνο και είναι φάρμακα επιλογής για οξύ κολικό νεφρού. Όμως είναι καταπραυντικά – ηρεμιστικά και υπάρχει κίνδυνος εξάρτησης αν χρησιμοποιηθούν για μεγάλο διάστημα. Οι εμετογόνες παρενέργειες μπορούν να εξουδετερωθούν με αντισταμινικά όπως hydroxyzine που έχει πρόσθετες αναλγητικές ιδιότητες σε συνδυασμό με ναρκωτικούς παράγοντες. Η κωδεΐνη όταν συνδυάζεται με παρακεταμόλη ή ασπιρίνη είναι αποτελεσματική για μέτριο πόνο. Δεξτροπροποξυφένη συνδυασμένη με παρακεταμόλη έχει χρησιμοποιηθεί σε οξύ περιστατικό και προσφέρει ικανοποιητική ανακούφιση, αν τα άλλα οπιούχα αντενδείκνυνται.

Ασθενείς με ασυμπτωματικούς λίθους του νεφρού

Οι λίθοι του νεφρού που ανακαλύπτονται τυχαία με μια ακτινογραφία ή ένα υπερηχοτομογράφημα, συνήθως μένουν ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα³⁷. Σε διάστημα τριών ετών το 70% δεν εμφανίζει καμία συμπτωματολογία. Στο υπόλοιπο ποσοστό, οι μισοί ασθενείς αποβάλλουν το λίθο αυτόματα, ενώ οι υπόλοιποι απαιτούν κάποια ουρολογική επέμβαση. Η αθροιστική πιθανότητα έκφρασης συμπτωματολογίας φθάνει το 50% στην πενταετία και σχετίζεται με τον αριθμό των αρχικά διαγνωσθέντων λίθων.

Η αντιμετώπιση ασυμπτωματικής νεφρολιθίασης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως το μέγεθος και η θέση του λίθου καθώς και η απασχόληση του ατόμου (πιλότοι, άτομα που ταξιδεύουν συχνά κτλ) θα υποδείξουν πόσο επιθετική θα είναι η θεραπεία. Αυξάνεται ωστόσο η νοσηρότητα σαν αποτέλεσμα της θεραπείας.

Γενικά μέτρα πρόληψης

Ενυδάτωση

Όλα τα βιβλιογραφικά δεδομένα συμφωνούν στο ότι η ενυδάτωση είναι αποτελεσματική στην πρόληψη σχηματισμού λίθου^{19,38}. Η συχνότητα της ουρολιθίασης είναι μεγαλύτερη στα ζεστά κλίματα όπου οι εξωνεφρικές απώλειες υγρών συμβάλλουν στη μείωση του όγκου των ούρων. Η υψηλή πρόσληψη υγρών μειώνει τον κορεσμό του φωσφορικού ασβεστίου, του οξαλικού ασβεστίου και του ουρικού μονονατρίου και αυξάνει την ουδό στην οποία το οξαλικό ασβέστιο κρυσταλλοποιείται⁸. Η μη πρόσληψη υγρών αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα υποτροπής του λίθου⁴².

Από μια μεγάλη ομάδα ερευνητών καθορίστηκε ένα σκορ που σχετίζεται με την υποτροπή, ανάλογα με την πρόσληψη υγρών και τον όγκο των αποβαλλομένων ούρων.

$$\text{Score} = 0.2373t - 0.4623Ca + 1: 113\Lambda V 0;9509$$

Όπου t = χρόνος σε έτη από τον τελευταίο λίθο, Ca = ασβέστιο ούρων 24ώρου σε mg/kg κατά τη θεραπεία και Λ = όγκος ούρων πριν και μετά τη θεραπεία σε λίτρα. Ένας ασθενής με θετικό σκορ έχει 90% πιθανότητα να μην υποτροπιάσει, ενώ ένας ασθενής με αρνητικό σκορ έχει 37% πιθανότητα υποτροπής. Το πιο πάνω σκορ υπολογίζεται αρκετά εύκολα και μπορεί να εφαρμοσθεί αναδρομικά για τον έλεγχο της θεραπείας.

Υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ της περιεκτικότητας του πόσιμου ύδατος σε μέταλλα και της επίπτωσης των λίθων. Από πολλούς συσχετίζεται άμεσα η σκληρότητα του νερού και η λιθιασική νόσος.

Η ανάπτυξη του λίθου πιθανόν δεν συμβαίνει καθόλη τη διάρκεια της ημέρας αλλά κατά τη διάρκεια διαφόρων κριτικών περιόδων κατά τις οποίες τα ούρα γίνονται υπερκορεσμένα, όπως τη νύκτα, μερικές ώρες μετά το γεύμα και κατά τη διάρκεια περιόδων εξωνεφρικής απώλειας υγρών. Έτσι, η μεγαλύτερη πρόσληψη υγρών πρέπει να γίνεται τις πρώτες 3 ώρες μετά τα γεύματα, κατά τη διάρκεια περιόδων έντονης φυσικής δραστηριότητας και στο μέσο της νύκτας. Οι ασθενείς πρέπει να ξυπνούν τα μεσάνυκτα για να πιουν νερό³⁸. Τα λιθιασικά άτομα πρέπει να μετρούν τον όγκο των ούρων τους μια φορά την εβδομάδα και να προσαρμόζουν τα προσλαμβανόμενα υγρά εις τρόπον ώστε ο όγκος των ούρων του 24ώρου να είναι 31 τουλάχιστο. Εναλλακτική λύση είναι η μέτρηση της ωσμωτικότητας των ούρων.

Ο τύπος των υγρών που λαμβάνονται είναι επίσης σημαντικός. Ο χυμός γκρέιπ φρουτ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λίθου. Υψηλή κατανάλωση καφέ και τσαγιού ελαττώνει τη πιθανότητα σχηματισμού λίθου κατά 10% ανά φλυτζάνι την ημέρα. Η κατανάλωση ενός μπουκαλιού μπύρας ανά ημέρα μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λίθου κατά 40%.

Διατροφή

Γενικά μέτρα

Μη φαρμακευτικές επεμβάσεις ελαττώνουν την επανεμφάνιση λίθου μέσα σε 5 χρόνια κατά 60% σε ανθρώπους που συμμορφώνονται σε δίαιτα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αυξήσουν τις βασικές τους ανάγκες σε νερό σε τουλάχιστον 2 λίτρα ημερησίως και ειδικά κατά τη διάρκεια βαριάς άσκησης, πυρεξίας, και όταν ταξιδεύουν για μεγάλες αποστάσεις. Μέγιστος όγκος ούρων θα πρέπει να ενθαρρύνεται στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Μία δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη μη ζωικής προέλευσης (0,8 – 1gr/kg την ημέρα) προφυλάσσει από την ήπια οξειδωση που προκαλείται από το καταβολισμό της ζωικής πρωτεΐνης και βελτιώνει την ομοιόσταση ασβεστίου. Ο αυστηρός περιορισμός των πρωτεϊνών οδηγεί σε malnutrition και μυϊκό καταβολισμό και δεν θα πρέπει να υιοθετείται. Μέτρηση της ουρίας και εάν είναι δυνατό της απέκκρισης ανόργανου θείου, είναι εύκολες μέθοδοι για να υπολογίσει κανείς την συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης ζωικής προέλευσης. Το ασβέστιο συνδέεται με το οξαλικό στο

έντερο και έτσι άνθρωποι που σχηματίζουν λίθους και που ακολουθούν μία δίαιτα υψηλή σε ασβέστιο παραδόξως έχουν χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης λίθου από αυτούς που δεν ακολουθούν τέτοια δίαιτα. Το διαιτητικό ασβέστιο θα πρέπει να περιοριστεί στο 1γρ ανά ημέρα σε ασθενείς που παραμένουν υπερασβεστιουρικοί ανεξάρτητα από τη φαρμακευτική θεραπεία. Μία αυξημένη πρόσληψη νατρίου οδηγεί σε ελαττωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση ασβεστίου, συνεπώς μία δίαιτα χαμηλή σε νάτριο συνίσταται για υπερασβεστιουρικούς ασθενείς (2-3γρ ημερησίως).

Αν θεωρηθεί ότι τα συστατικά των λίθων προέρχονται από τις προσλαμβανόμενες τροφές, οι διατροφικοί περιορισμοί αποτελούν την πιο σημαντική θεραπευτική στρατηγική.

Για την οριοθέτηση του ρόλου των διαιτητικών παραγόντων στο σχηματισμό λιθίασης πρέπει να ληφθούν υπόψη τρία κριτήρια^{19,38}:

- 1) η πρόσληψη των διατροφικών συστατικών είναι αυξημένη στους λιθιασικούς σε σχέση με τα άτομα ελέγχου
- 2) ο περιορισμός του διατροφικού παράγοντα μειώνει το σχηματισμό λίθου
- 3) πρέπει να ταυτοποιηθεί η αιτία που ο διατροφικός παράγοντας προκαλεί λίθους.

Γενικά πρέπει να λεχθεί πως οι διατροφικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση.

Διατροφικές τροποποιήσεις (για μακρόχρονη θεραπεία) σε όλους τους ασθενείς με υποτροπιάζουσες λιθιάσεις ή στο πρώτο επεισόδιο όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος

- ✓ Μεγάλη πρόσληψη υγρών
- ✓ Μείωση του νατρίου
- ✓ Μείωση των οξαλικών
- ✓ Αποφυγή πουρινών, αν είναι δυνατόν
- ✓ Αυξημένη φρουτοφαγία για κιτρικά
- ✓ Μείωση του ασβεστίου (μέτρια) στην υπερασβεστιουρία, μόνο όταν η οστική πυκνότητα είναι φυσιολογική

ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Επιδημιολογικές μελέτες από πολλές χώρες έχουν αποδείξει πως η συχνότητα της νεφρολιθίασης είναι μεγαλύτερη σε πληθυσμούς στους οποίους η πρόσληψη πρωτεϊνών είναι αυξημένη. Για παράδειγμα, στις βόρειες και δυτικές περιοχές της Ινδίας που η πρόσληψη των ζωικών πρωτεϊνών είναι 100% μεγαλύτερη από ότι στις ανατολικές και νότιες περιοχές, η συχνότητα της νεφρολιθίασης είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερη. Οι πρωτεΐνες αυξάνουν το ασβέστιο, τα οξαλικά και το ουρικό οξύ των ούρων και την πιθανότητα σχηματισμού λίθου ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα⁴². Η πρόσληψη πρωτεΐνης έρχεται δεύτερη μετά την πρόσληψη της βιταμίνης D στην προώθηση της εντερικής απορρόφησης του ασβεστίου. Οι λιθιασικοί ασθενείς παρουσιάζουν μη φυσιολογική υπερασβεστιουρία σε απάντηση στην πρόσληψη καρβουδρικών, νατρίου και οξαλικών.

Η πρόσληψη πρωτεΐνης αυξάνει την ενδογενή παραγωγή και έκκριση οξέος. Η οξέωση αναστέλλει την επαναρρόφηση του ασβεστίου στον περιφερικό νεφρώνα, αυξάνοντας έτσι την απέκκριση του ασβεστίου. Ο μεταβολισμός της μεθειονίνης των τροφών προκαλεί τον σχηματισμόθειούχων που οδηγεί σε σχηματισμό στον σωληναριακό αυλό συμπλόκων ασβεστίου-θειούχων και υπερασβεστιουρία³⁸. Η οξέωση επίσης, μειώνει την απέκκριση κιτρικών στα ούρα και έμμεσα τη δυνητικότητα για την κρυσταλλοποίηση του οξαλικού ασβεστίου. Αύξηση των πρωτεϊνών και των πουρινών της τροφής οδηγεί σε αύξηση του ουρικού οξέος των ούρων. Οι υπερουρικοζουρικοί λιθιασικοί ασθενείς καταναλώνουν τροφές πλουσιότερες σε πουρίνες, από ότι τα φυσιολογικά άτομα.

Μερικοί ερευνητές δεν δέχονται ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης κρέατος και της υπερασβεστιουρίας. Εδώ πρέπει να τονισθεί ότι η πρόσληψη κρεάτων μπορεί να μην οδηγεί άμεσα σε σχηματισμό λίθου οξαλικού ασβεστίου, αλλά μπορεί να δρα έμμεσα προκαλώντας παχυσαρκία η οποία συνοδεύεται με διαταραχή της ανοχής καρβουδρικών και με παθολογική απάντηση του ασβεστίου στην πρόσληψη γλυκόζης. Έτσι η υπερασβεστιουρία που εμφανίζεται στους καταναλωτές κρέατος μπορεί να είναι αποτέλεσμα του αυξημένου σωματικού βάρους.

ΑΣΒΕΣΤΙΟ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το γαστρεντερικό σωλήνα συμβαίνει σε πολλούς νεφρολιθιασικούς ασθενείς, όμως λιγότερο από το 10% του προσλαμβανομένου από το στόμα ασβεστίου απεκκρίνεται στα ούρα στα φυσιολογικά άτομα. Ο περιορισμός του ασβεστίου της τροφής μπορεί να μειώσει την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπερασβεστιουρία⁴². Συνεπώς, ο περιορισμός της πρόσληψης ασβεστίου είναι βασικός παράγοντας στη πρόσληψη της υποτροπιάζουσας νεφρολιθίασης.

Άλλες όμως σημαντικές και αξιόπιστες μελέτες έχουν δείξει πως ο περιορισμός του ασβεστίου της τροφής όχι μόνο δεν πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ασβεστούχο νεφρολιθίαση, αλλά μπορεί να αποβεί και επικίνδυνος³⁸: η έλλειψη ασβεστίου λόγω του περιορισμού, οδηγεί σε αποδόμηση των οστών και απώλεια του ασβεστίου τους, με αποτέλεσμα οστεοπόρωση, ιδιαίτερα στις ηλικιωμένες γυναίκες.

ΔΙΑΙΤΑ ΣΕ ΛΙΘΙΑΣΗ ΑΠΟ ΟΞΑΛΙΚΟ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

Απαγορεύονται:

Γάλα, γαλακτούχα και σοκολατούχα, ποτά, κόκα κόλα
Δημητριακά εμπλουτισμένα με ασβέστιο και σίκαλη
Γλυκά γαλακτούχα, παγωτά
Σαρδέλες
Κίτρινο τυρί και άσπρο, γιαούρτι
Σοκολάτα, κακάο, αμύγδαλα, φυστίκια
Σπαράγγια, ξηρά φασόλια, ρεβύθια, μπρόκολα, σπανάκι
Εντόσθια, κυνήγια

Επιβάλλονται:

Φρούτα
Λαχανικά πλούσια σε ίνες
2,5 λίτρα νερό ημερησίως

ΝΑΤΡΙΟ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Το αυξημένο νάτριο της τροφής οδηγεί σε νατριούρηση. Επειδή το νάτριο και το ασβέστιο επαναρροφώνται σε κοινές θέσεις του νεφρώνα, η νατριούρηση,

προκαλεί υπερασβεστιουρία³⁸. Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση δεν προσλαμβάνουν μεγαλύτερα ποσά νατρίου από ότι τα άτομα ελέγχου, είναι όμως πιο ευαίσθητοι στο νάτριο από ότι τα φυσιολογικά άτομα. Έτσι, η αποφυγή υπερβολικής κατανάλωσης νατρίου αποτελεί σημαντική στρατηγική στην πρόληψη της υποτροπιάζουσας ασβεστούχου λιθίασης.

Ο περιορισμός του νατρίου της τροφής προκαλεί μια ήπια μείωση της απέκκρισης της κυστίνης στα ούρα στους ασθενείς με κυστινουρία και λίθους.

ΟΞΑΛΙΚΑ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Το 40% των οξαλικών των ούρων προέρχεται από μεταβολική παραγωγή στο ήπαρ, 40% από τη μετατροπή των ασκορβικών και λιγότερο από 10% από τις τροφές. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η πρόσληψη μεγάλων δόσεων ασκορβικού οξέος δεν προκαλεί αύξηση των οξαλικών των ούρων. Μερικά άτομα εμφανίζουν αυξημένη μετατροπή των ασκορβικών σε οξαλικά. Συνεπώς, είναι καλύτερο να αποφεύγεται η υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης από ασθενείς με υποτροπιάζουσα λιθίαση οξαλικού ασβεστίου, ιδιαίτερα όταν τα οξαλικά των ούρων είναι αυξημένα. Μια δίαιτα χαμηλή σε οξαλικά μπορεί να προκαλέσει ελάττωση των οξαλικών των ούρων, τις περισσότερες φορές όμως δεν είναι ανεκτή για μεγάλο χρονικό διάστημα από τον άρρωστο⁴².

ΔΙΑΙΤΑ ΣΕ ΛΙΘΟΥΣ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ – ΧΑΜΗΛΗ ΔΙΑΙΤΑ ΣΕ ΠΟΥΡΙΝΕΣ

1. Πρέπει να αποφεύγονται:
 - Συκώτια, μυαλά, νεφροί
 - Ξηρά φασόλια, φακές, ρεβύθια και σπανάκι
 - Όλα τα αλκοολούχα ποτά
 - Καφέ, τσάι, σοκολάτα και κακάο
2. Μπορούν να καταναλώνονται:
 - Όλα τα φρούτα
 - Κέικ, παγωτά, πουτίγκες και πίτες
 - Αυγά, και τυριά
 - Γάλα, καφές χωρίς καφεΐνη
 - Δημητριακά, εκτός από τα παράγωγα της βρώμης
3. Πρέπει να λαμβάνονται
 - Τουλάχιστον 10 ποτήρια νερό το 24ωρο

ΦΩΣΦΟΡΙΚΑ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Δίαιτα χαμηλή σε φωσφόρο έχει εφαρμοσθεί για την πρόληψη των λίθων στρουβίτη, επειδή θεωρητικά ελαττώνει τον υπερκορεσμό των ούρων στο εναμμόνιο φωσφορικό μαγνήσιο. Μια χαμηλή διαίτα σε φωσφόρο οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής 1,25 – διυδροξυβιταμίνης D₃, της απορρόφησης του ασβεστίου στο έντερο και σε υπερασβεστιουρία. Αν ο περιορισμός είναι αυστηρός μπορεί να προκληθούν οστεομαλακία και μυοπάθεια⁴².

ΙΝΕΣ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Η ίνα, ή το φυτικό της όξινο στοιχείο δεσμεύει το εντερικό ασβέστιο και μειώνει την απορρόφηση του. Πιθανόν επίσης να μειώνει το χρόνο εντερικής μεταφοράς⁴². Έτσι η πρόσληψη σόγιας και δημητριακών έχει βρεθεί ότι μειώνει τις υποτροπές των λίθων.

Μείωση όμως στην απορρόφηση του ασβεστίου, είναι πιθανό να προκαλέσει αύξηση της απορρόφησης των οξαλικών και υπεροξαλουρία. Συνήθως όμως η τελευταία είναι μέτρια και μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.

Τα γενικά προληπτικά μέτρα της νεφρολιθίασης μπορεί να συνοψισθούν στα ακόλουθα:

- διατήρηση του όγκου των ούρων του 24ώρου στα 3 λίτρα
- περιορισμός της ημερήσιας κατανάλωσης κρέατος
- κατανάλωση δημητριακών με φυτικές ίνες
- περιορισμός τροφών που είναι πλούσιες σε οξαλικά
- περιορισμός του αλατιού
- κανονική πρόσληψη των γαλακτοκομικών. Αποφυγή της υπερβολής (όχι περισσότερο από 3 ποτήρια γάλα ημερησίως).



Εδικά μέτρα^{10,38}

Θειαζίδες

Οι θειαζίδες άμεσα διεγείρουν την επαναρρόφηση του ασβεστίου στον περιφερικό νεφρώνα και συγχρόνως την απέκκριση νατρίου. Η μακρόχρονη θεραπεία με θειαζίδες οδηγεί σε μείωση του εξωκυττάριου όγκου και επαναρρόφηση στο εγγύς σωληνάριο νατρίου και ασβεστίου. Επίσης, διεγείρουν την επίδραση της παραθομόνης στην αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης του ασβεστίου, δεν επηρεάζουν όμως την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου σε φυσιολογικά άτομα ή σε ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία εξ απορροφήσεως, αλλά ελαττώνει την υπερασβεστιουρία σε ασθενείς με νεφρική υπερασβεστιουρία. Η χλωραλιδόνη βελτιώνει το ισοζύγιο του ασβεστίου στην οξεία ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία, ελαττώνοντας την απέκκριση στα ούρα του ασβεστίου κυρίως, παρά μειώνοντας της εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Έτσι η οστική πυκνότητα μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με θειαζίδες της υπερασβεστιουρίας εξ απορροφήσεως. Η παρατεταμένη θεραπεία όμως, σταθεροποιεί την οστική πυκνότητα και κάνει έκδηλο το υπερασβεστιουρικό αποτέλεσμα των θειαζιδών. Σε δόσεις 50mg δύο φορές την ημέρα, η υδροχλωροθειαζίδη, προκαλεί μέση ελάττωση του ασβεστίου των ούρων κατά 150mg/24ωρο σε νορμοασβεστιουρικά άτομα κατά 400mg/24ωρο σε υπερασβεστιουρικούς ασθενείς.

Οι θειαζίδες είναι δυνατόν να αυξήσουν την απέκκριση του μαγνησίου και του ψευδαργύρου. Οι δράσεις αυτές όμως δεν είναι σταθερές. Η απώλεια καλίου που προκαλείται από τις θειαζίδες μπορεί να οδηγήσει σε υποκιτρικοζουρία. Η απέκκριση των οξαλικών αυξάνεται αρχικά, αλλά ελαττώνεται σε παρατεταμένη θεραπεία. Οι θειαζίδες ενδείκνυνται ειδικά σε ασθενείς με νεφρική υπερασβεστιουρία και ελαττώνει το ποσοστό υποτροπής κατά 90% σε σχέση με την υποτροπή των λίθων από τη θεραπεία.

Η κλασική δόση της διυδροχλωροθειαζίδης για τη θεραπεία των λίθων από οξαλικό ασβέστιο είναι 25-50mg, δύο φορές ημερησίως. Εναλλακτικά χρησιμοποιούνται η τριχλωρμεθειαζίδη 2mg δύο φορές το 24ωρο και η βεντροφλουμεθειαζίδη 2,5 mg, δύο ή τρεις φορές την ημέρα. Οι παρενέργειες ελαχιστοποιούνται όταν η θεραπεία αρχίσει με μικρές δόσεις και προοδευτικά

αυξάνεται μέχρι τη μεγαλύτερη δόση, 1-3 εβδομάδες μετά. Αν και οι παρενέργειες είναι ήπιες, εμφανίζονται στο 30-35% των ασθενών και αναγκάζουν ένα σημαντικό ποσοστό να εγκαταλείψει τη θεραπεία. Οι παρενέργειες παρουσιάζονται συνήθως στα αρχικά στάδια της θεραπείας και εξαφανίζονται στη συνέχεια. Αίσθημα κόπωσης και αϋπνία είναι οι πιο συχνές παρενέργειες και μπορεί να εμφανισθούν και επί απουσίας υποκαλσιαιμίας. Συνεπώς κάλιο θα χορηγείται μόνο σε ασθενείς που αναπτύσσουν υποκιτρικοζουρία.

Ορθοφωσφορικά

Τα ορθοφωσφορικά άλατα μειώνουν την παραγωγή 1,25 – διϋδροξυβιταμίνης D₃, χωρίς να επηρεάζουν την παραθυρεοειδική λειτουργία⁴².

Κλινικά, ελαττώνουν την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα στο 50% των ασθενών με υπερασβεστιουρία εξ απορροφήσεως και στο 25% των ασθενών χωρίς τη διαταραχή αυτή. Τα ορθοφωσφορικά είναι δυνατόν να αυξήσουν τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει μείωση των υποτροπών λιθίασης 75 – 91% σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ορθοφωσφορικά. Παρατηρήθηκε όμως ότι σε αντίθεση με τις θειαζίδες, τα ορθοφωσφορικά ελαττώνουν την υποτροπή εντός των 2 πρώτων ετών της παρακολούθησης και χάνουν την αποτελεσματικότητά τους με παρατεταμένη θεραπεία. Στις θειαζίδες η μεγαλύτερη μείωση των υποτροπών φαίνεται σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης πάνω από 2 χρόνια.

Η απέκκριση φωσφόρου στα ούρα αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουδέτερα ή αλκαλικά φωσφορικά. Έτσι, προκύπτει αύξηση της ανασταλτικής δραστηριότητας των ούρων. Λόγω αυξημένης νεφρικής έκκρισης πυροφωσφορικών και κιτρικών. Έτσι ελαττώνεται ο κορεσμός των ούρων σε οξαλικό ασβέστιο όταν αυξάνεται σε φωσφορικό ασβέστιο. Η θεραπεία αυτή αναφέρεται ότι μπορεί να προκαλέσει αποτιτάνωση μαλακών ιστών σε ασθενείς με λίθους από εναμμώνιο φωσφορικό μαγνήσιο. Τα ορθοφωσφορικά μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές και διάρροια. Λόγω των επιπλοκών και λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών για την αποτελεσματικότητά τους, τα ορθοφωσφορικά, που για πολλά χρόνια χρησιμοποιήθηκαν ευρύτατα στην

αντιμετώπιση της ασβεστούχου λιθίασης, έχουν χάσει σήμερα τη δημοτικότητα τους και ελάχιστα χρησιμοποιούνται.

Νατριούχος φωσφορική σελλουλόζη

Η νατριούχος φωσφορική σελλουλόζη είναι μια μη απορροφήσιμη ρητίνη που δεσμεύει το ασβέστιο και αναστέλλει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου⁴². Ελαττώνει την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα κατά 50-70%, ενώ αυξάνει την απέκκριση των οξαλικών. Κατ' αυτό τον τρόπο, σύμφωνα με διάφορες μελέτες μειώνει το ποσοστό υποτροπής των ασβεστούχων λίθων σε σημαντικό βαθμό.

Η νατριούχος φωσφορική σελλουλόζη είναι κακώς ανεκτή από πολλά άτομα και προκαλεί ναυτία και διάρροια. Όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με φυσιολογική εντερική απορρόφηση ασβεστίου, είναι δυνατόν να προκαλέσει αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου και διέγερση των παραθυρεοειδών. Η ρητίνη δεσμεύει επίσης το μαγνήσιο και προκαλεί υπομαγνησιουρία. Τελικά, δεσμεύει το ασβέστιο του εντέρου και έτσι ευνοεί την απορρόφηση των οξαλικών, αυξάνοντας την απέκκριση τους στα ούρα. Για αυτούς τους λόγους η νατριούχος φωσφορική σελλουλόζη πρέπει να χρησιμοποιείται σε τεκμηριωμένες περιπτώσεις υπερασβεστιουρίας εξ απορροφήσεως. Ταυτόχρονα πρέπει να εφαρμόζεται συμπληρωματική χορήγηση μαγνησίου από το στόμα και περιορισμός των οξαλικών των τροφών. Υπό αυτές τις συνθήκες, η νατριούχος φωσφορική σελλουλόζη μειώνει το ασβέστιο των ούρων, μειώνει την κρυσταλλοποίηση των ασβεστούχων αλάτων, διατηρεί την οστική πυκνότητα και είναι κλινικά αποτελεσματική. Θεραπευτικά χορηγούνται 40γρ ακατέργαστου πίτουρου ημερησίως. Τα αποτελέσματα είναι καλύτερα με την ταυτόχρονη χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών. Σε δίχρονη παρακολούθηση σημαντικού αριθμού ασθενών, τα δύο τρίτα των ασθενών ήσαν ελεύθερα λίθου.

Αλλοπουρινόλη

Η αλλοπουρινόλη αναστέλλει την ξανθινοοξειδάση και μειώνει την παραγωγή ουρικού οξέος^{32,42}. Έχει χρησιμοποιηθεί σε δόσεις 100mg για τη θεραπεία της

υπερουρικοζουρικής λιθίασης από οξαλικό ασβέστιο και της νεφρολιθίασης από ουρικό οξύ. Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης για τη μείωση των υποτροπών της ασβεστούχου λιθίασης σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν απαραίτητα υπερουρικοζουρία. Η βασική της όμως θεραπευτική εφαρμογή είναι η αντιμετώπιση της υπερουρικοζουρικής νεφρολιθίασης.

Κιτρικά

Για τη θεραπεία της υποκιτρικοζουρίας έχουν χρησιμοποιηθεί δύο παράγοντες: κιτρικό νάτριο (χρησιμοποιείται κυρίως στην Ευρώπη) και κιτρικό κάλιο⁸⁰, σαν υγρό ή σαν δισκίο (χρησιμοποιείται κυρίως στις Η.Π.Α). Η συνήθης θεραπευτική δόση είναι 30-60mEq/24ωρο σε τρεις διηρημένες δόσεις ή σε μια βραδινή δόση. Το κιτρικό κάλιο επειδή προκαλεί και μείωση της απέκκρισης του ασβεστίου στα ούρα, φαίνεται ότι πλεονεκτεί. Το κιτρικό νάτριο, λόγω του αυξημένου φορτίου νατρίου δεν ελαττώνει την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν την αποτελεσματικότητα των κιτρικών στην πρόληψη των υποτροπών των λίθων, είναι αντιφατικά. Παρόλα αυτά οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι, η θεραπεία με κιτρικά είναι μια νέα και πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την πρόληψη της υποτροπής της λιθίασης από οξαλικό ασβέστιο. Η αποτελεσματικότητα της απαιτεί παραπέρα πιστοποίηση με μακρόχρονες αναδρομικές μελέτες. Σε μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα, διαπιστώθηκε πως οι λίθοι αποβάλλονται λιγότερο επώδυνα όταν εφαρμοσθεί θεραπεία με κιτρικά.

Μαγνήσιο

Η εφαρμογή των αλάτων μαγνησίου υιοθετήθηκε με το σκεπτικό της μείωσης της απέκκρισης των οξαλικών στα ούρα⁴². Μερικά άλατα του μαγνησίου αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου στα ούρα και έτσι δημιουργούν πιο ευνοϊκή αναλογία μαγνησίου ασβεστίου στα ούρα, κατάσταση που προσφέρει σχετική προφύλαξη στο σχηματισμό λιθίασης. Το μαγνήσιο ελαττώνει τη νεφρική σωληναριακή επαναρόφηση των κιτρικών και έτσι αυξάνει την απέκκριση τους στα ούρα.

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα άλατα μαγνησίου για τη θεραπεία της νεφρολιθίασης. Το οξείδιο και το υδροξείδιο του μαγνησίου απορροφώνται πολύ λίγο και προκαλούν μόνο μια ελαφρά μείωση των οξαλικών και μια μέτρια αύξηση του μαγνησίου των ούρων. Το ασβέστιο των ούρων αυξάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξείδιο του μαγνησίου και έτσι ο κορεσμός των ούρων σε οξαλικό ασβέστιο δεν μειώνεται σημαντικά. Η απορρόφηση του φαρμάκου με αδειανό στομάχι είναι πολύ μικρή, ενώ όταν τα άλατα του μαγνησίου χορηγούνται μετά γεύματα απορροφώνται καλύτερα και προκαλούν πιο σημαντικές μεταβολές στη βιοχημεία των ούρων, ελαττώνοντας το σχετικό κορεσμό των ούρων με οξαλικό ασβέστιο ή βρουσίτη.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι οι πιο σοβαρές παρενέργειες της μαγνησιοθεραπείας. Η θεραπεία αυτή δεν χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως. Ίσως έχει ένδειξη σε ασθενείς με υπομαγνησισαιμική νεφρολιθίαση οξαλικού ασβεστίου που παρατηρείται σε 5% των ασθενών με υποτροπιάζουσα ασβεστούχο λιθίαση. Η εφαρμογή μαγνησίου μπορεί να γίνει μαζί σε νατριούχο φωσφορική σελλουλόζη στη θεραπεία των ασθενών με υπερασβεστιουρία εξ απορροφήσεως τύπου I και με κιτρικό κάλιο σε ασθενείς με χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα.

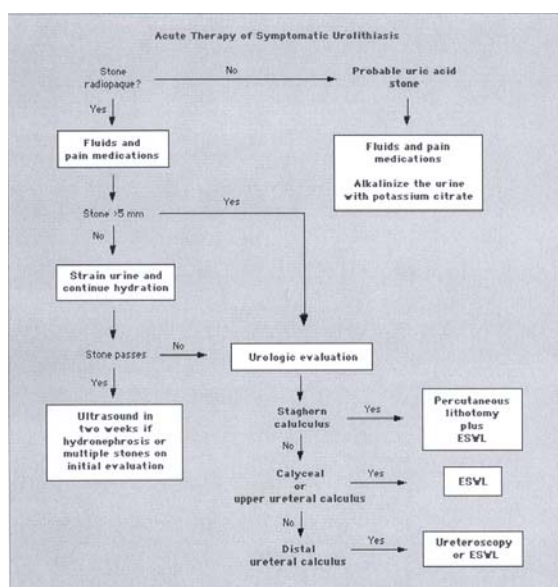
Εκλεκτική versus μη εκλεκτική θεραπεία

Η λογική της εφαρμογής εκλεκτικής θεραπείας της νεφρολιθίασης βασίζεται στην υπόθεση πως η ομαλοποίηση των παραμέτρων των ούρων προλαμβάνει την υποτροπή των λίθων. Σε όλες τις μελέτες εκλεκτικής θεραπείας, βρέθηκε σημαντική μείωση των υποτροπών η οποία φθάνει το 100%³⁵.

Η εφαρμογή μη εκλεκτικής θεραπείας εμφανίζει σημαντικές παρενέργειες³⁵. Η θεραπεία της νεφρικής υπερασβεστιουρίας με νατριούχο φωσφορική σελλουλόζη, παράγοντα που ελαττώνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο, ενώ συγχρόνως επιτρέπει συνεχείς νεφρικές απώλειες ασβεστίου, μπορεί να προκαλέσει την εκδήλωση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και να προωθήσει την αποδομή των οστών. Οι θειαζίδες μπορεί να προκαλέσουν εναπόθεση ασβεστίου στα οστά ασθενών με υπερασβεστιουρία εξ απορροφήσεως και υπερασβεστιαμία σε ασθενείς με υπερασβεστιουρία εξ αποδομήσεων. Τα ορθοφωσφορικά είναι δυνατό να προκαλέσουν κατακράτηση ασβεστίου σε ασθενείς με νορμοφωσφοραϊκή

υπερασβεστιουρία εξ απορροφήσεων. Το κιτρικό νάτριο είναι δυνατό να αυξήσει την απέκκριση ασβεστίου στα ούρα με αποτέλεσμα αύξηση του κορεσμού των αλάτων ασβεστίου και προώθηση της κρυσταλλοποίησης των ουρικών.

Με βάση τα πιο πάνω είναι πιο λογικό να γίνεται διάκριση των λίθων με βάση του μεταβολίτες των ούρων και να εφαρμόζεται εκλεκτική θεραπεία. Δεν έχει όμως πλήρως αποδειχθεί ότι η εκλεκτική θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική από τη μη εκλεκτική. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της τελευταίας, είναι η αποφυγή εξόδων και ωρών εργασίας για την ταξινόμηση της οξαλικής λιθίασης.



ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΛΙΘΙΑΣΗΣ			
Διαταραχή	Θεραπεία	Μηχανισμός δράσης	Παρενέργειες
Χαμηλός όγκος ούρων	Αυξημένη πρόσληψη υγρών	Αυξάνει τον όγκο και ελαττώνει τον κορεσμό των ούρων	Καμία
Υπερασβεστιουρία εξ απορροφήσεως τύπου I	Νατριούχος φωσφορική σελλουλόζη Θειαζίδες και άλλα υποασβεστιουρικά διουρητικά	Μειώνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου Μειώνει την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα	Ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, δυσάρεστη γεύση, αρθρίτιδα, καταβολή αυπνία, αδυναμία, σεξουαλική δυσλειτουργία, διαταραχή της ανοχής γλυκόζης, υποκαλιαιμία, αύξηση της χοληστερίνης του ορού.
Υπερασβεστιουρία εξ απορροφήσεως τύπου II	Δίαιτα χαμηλή σε ασβέστιο, νατριούχος φωσφορική	Μειώνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου	Απώλεια μεταλλικών στοιχείων από τα οστά

	σελλουλόζη		
Υπερασβεστιουρία εξ απορροφήσεως τύπου III	Ορθοφωσφορικά	Ελαττώνει την 1,25 διυδροξυβιταμίνη D3 και το ασβέστιο των ούρων, αυξάνει τα κιτρικά και τα πυροφωσφορικά των ούρων	Διάρροια, οίδημα, αρθραλγία
Υποκιτρικοζουρία, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής σωληναριακής οξέωσης	Κιτρικό κάλιο	Αυξάνει τα κιτρικά και το pH των ούρων	Γαστρεντερική δυσανεξία
Υπομαγνησιουρία	Κιτρικό μαγνήσιο	Αυξάνει το μαγνήσιο και τα κιτρικά των ούρων	Γαστρεντερική δυσανεξία
Υπερικοζουρία με λίθους οξαλικού ασβεστίου	Αλλοπουρινόλη Αλκαλικά άλατα καλίου	Μείωση ουρικού οξέος ούρων Αύξηση κιτρικού οξέος και pH ούρων	Υπερευαισθησία στο φάρμακο Γαστρεντερικές διαταραχές
Λίθοι ουρικού οξέος	Αλκαλικά άλατα καλίου Αλλοπουρινόλη	Αύξηση κιτρικών και pH ούρων Μείωση ουρικού οξέος ούρων	Γαστρεντερικές διαταραχές
Εντερική υπεροξαλουρία	Πυριδοξίνη Αβέστιο από το έντερο	Αυξάνει τη δεύσμεση των οξαλικών στο έντερο	
Χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα	Χολεστυραμίνη Αλκαλικά άλατα καλίου	Ελαττώνει την απορρόφηση των σιαλικών Αυξάνει τα κιτρικά των ούρων	Επιδείνωση της διάρροιας, μείωσης της βιταμίνης K, φαρμακευτικές συνέργειες Γαστρεντερική δυσανεξία
Φλεγμονώδεις λίθοι	Ακετοϋδροξαμικό οξύ	Μειώνει την ουρεάση, το αμμώνιο και το pH	Κεφαλαλγίες, τόμος, εν τω βάθει γλεβική θρόμβωση
Κυστινουρία	D-πενικιλλαμίνη ή τιοπρονίνη (MPG)	Αυξάνει τη διαλυτότητα της κυστίνης	Διαταραχή γεύσης και οσμής, πρωτεϊνουρία, αναιμία.

Αναδημοσίευση από το Cambells Urology, 7^η έκδοση, 1998

Προβλήματα στη βιβλιογραφία που ασχολείται με τη πρόληψη των υποτροπών

Η βιβλιογραφία που ασχολείται με την πρόληψη των υποτροπών των λίθων μπορεί να διακριθεί αδρά σε δύο κατηγορίες: μελέτες στις οποίες τα κλινικά συμπεράσματα καταμετρήθηκαν πριν και κατά τη διάρκεια της επέμβασης και τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες⁴⁴. Η πλειονότητα των κλινικών μελετών ανήκει στην πρώτη κατηγορία. Είναι πολύ δύσκολη η εκτέλεση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών για τη λιθίαση. Γιαυτό το λόγο υπάρχουν πολύ λίγες: έξι με θειαζίδες, τρεις

με ορθοφωσφορικά, πέντε με αλλοπουρινόλη, μια με υδροξείδιο του μαγνησίου και δύο με κιτρικά. Οι μελέτες αυτές καταλήγουν στο συμπέρασμα πως οι θειαζίδες είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη των υποτροπών της νεφρολιθίασης, αν η παρακολούθηση των ασθενών είναι περισσότερο από δύο χρόνια. Η αλλοπουρινόλη είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με υπερουρικοζουρία, χωρίς υπερασβεστιουρία. Η αποτελεσματικότητα του μαγνησίου, της νατριούχου φωσφορικής σελλουλόζης, των ορθοφωσφορικών και των κιτρικών μένει να αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Η μεγάλη θεραπευτική επιτυχία που αναφέρεται σε μελέτες που συγκρίνουν κλινικά αποτελέσματα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Ακόμη και σε μελέτες που δείχνουν κάποιο υποθετικό πλεονέκτημα, υπάρχουν μεθοδολογικά ελαττώματα, όπως η εξαφάνιση των ασθενών από την παρακολούθηση, περίοδοι χάριτος, ή η επίδειξη πως η ενυδάτωση και η placebo θεραπεία έχουν εμπλακεί. Οι μακρόχρονες μελέτες έχουν χρόνο παρακολούθησης περίπου τρία χρόνια, αρκετό για μια νόσο με ποικίλο και μακροχρόνιο πρότυπο υποτροπής.

Όταν δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων τα ακόλουθα: η συχνότητα υποτροπής των λίθων χωρίς θεραπεία κυμαίνεται μεταξύ 5% και 10% ανά έτος. Έτσι κάθε θεραπεία που δεν προκαλεί μείωση της συχνότητας υποτροπής μεγαλύτερη από 70% θα πρέπει να θεωρείται μη αποτελεσματική.

ΛΙΘΙΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Λιθίαση ουροδόχου κύστεως

Σε ορισμένες περιοχές του πλανήτη η συχνότητα της λιθίασης της ουροδόχου κύστεως είναι μεγάλη, ενώ σε άλλες παρατηρείται μια σταθερή προοδευτική μείωση³². Η μείωση αυτή σχετίζεται με τη μεταβολή των διαιτητικών και διατροφικών παραγόντων, όπως συμβαίνει στα σημερινά παιδιά σε σχέση με τις παλιότερες γενιές. Σε

ορισμένες περιοχές, όπως η Ταϊλάνδη και η Ινδονησία, η λιθίαση της κύστεως εμφανίζει ακόμη σημαντική επίπτωση στα παιδιά⁴⁴.

Η λιθίαση της κύστεως προσβάλλει κατά κύριο λόγο τους άνδρες, συνήθως πάνω από 50 ετών και συνοδεύεται με υποκυστικό κώλυμα (στένωμα ουρήθρας, υπερπλασία του προστάτη, νευρογενής κύστη)^{44,60}.



x-ray, άνδρας 69 ετών με λίθο ουροδόχου κύστεως⁶⁰



Λίθοι ουρ. κύστεως σε άνδρα 69 με *Klebsiella*⁶⁰

Σε αντίθεση με τους νεφρόλιθους, οι λίθοι της κύστεως συνήθως αποτελούνται από ουρικό οξύ (50% σε μη φλεγμονώδη ούρα) ή στρουβίτη (σε φλεγμονώδη ούρα). Η ανεύρεση λίθων στην κύστη από οξαλικό ασβέστιο ή κυστίνη, σηματοδοτεί τη νεφρική προέλευση των λίθων.

Συνήθως βρίσκεται μονήρης λίθος, όταν όμως υπάρχει υπόλειμμα ούρων ή κώλυμα της ουροδόχου κύστεως σχηματίζονται πολλαπλοί λίθοι ποικίλου μεγέθους.

Συμπτωματολογία

Σε ασθενείς με διόγκωση του προστάτη και υπόλειμμα ούρων, επικρατεί η συμπτωματολογία του υποκυστικού κωλύματος και η ανακάλυψη του λίθου είναι τυχαία. Τα τυπικά συμπτώματα της λιθίασης της κύστεως είναι διαλείπουσα επώδυνος ούρηση, τελική αιματουρία και βάρος ή υπερηβικός πόνος που επιδεινώνονται με την άσκηση και τη ξαφνική μετακίνηση. Οξύς πόνος συνήθως εμφανίζεται προς το τέλος της ούρησης, καθώς ο λίθος ενσφηνώνεται στον κυστικό αυχένα. Ο πόνος μπορεί να αντανακλάται στην κορυφή του πέους, στο όσχεο, ή στο περίνεο και σε μερικές περιπτώσεις στη μέση, στο ισχίο ή ακόμη και στην πτέρνα. Στα παιδιά μπορεί να εμφανισθούν πριαπισμός και νυκτερινή ενούρηση.

Διάγνωση

Αρκετές φορές ο λίθος της κύστεως δεν φαίνεται στην απλή ακτινογραφία, λόγω της σύνθεσης της από ουρικό οξύ, όπως συμβαίνει στις περισσότερες περιπτώσεις και λόγω του υπερκείμενου προστατικού ιστού. Η διάγνωση τίθεται με το υπερηχογράφημα και επιβεβαιώνεται με την κυστεοσκοπική εξέταση.

Θεραπεία

Η εκρίζωση του υποκυστικού κωλύματος, η διόρθωση της στάσης των ούρων και η αφαίρεση ξένων σωμάτων, ελαχιστοποιεί την υποτροπή. Οι λίθοι από ουρικό οξύ είναι δυνατό να διαλυθούν με αλκαλικά διαλύματα. Η βασική θεραπεία όμως, είναι επεμβατική.

Λιθίαση του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων

Ταξινόμηση

Συνήθεις προστατικοί λίθοι⁷³ είναι αυτοί που αναπτύσσονται στον προστατικό ιστό και δεν πρέπει να συγχέονται με τους ουρολίθους που εντοπίζονται σε μια διατεταμένη προστατική ουρήθρα ή σε ένα κόλπωμα της ουρήθρας. Είναι στρογγυλοί ή ωοειδείς και διαμέτρου 2 – 5 mm. Είναι σπάνιοι στα παιδιά, αλλά αρκετά συχνοί σε άνδρες άνω των 50 ετών. Σχηματίζονται στα σώματα “Tampylacea” που έχουν φυλλωτή κατασκευή και συντίθεται από λεκιθίνη και μια αζωτογενή ουσία γύρω από τα επιθηλιακά κύτταρα. Ανόργανα άλατα (φωσφορικό ασβέστιο και καρβονικό ασβέστιο), διαποτίζουν τα σώματα «Tampylacea» και τα μετατρέπουν σε λίθο. Η κατακρήμνιση των αλάτων που φυσιολογικά υπάρχουν στο προστατικό υγρό (ασβέστιο και φωσφορικό μαγνήσιο) καθώς και η φλεγμονή, συμβάλλουν στο σχηματισμό των προστατικών λίθων.

Συχνότητα

Η επίπτωση της συμπτωματικής προστατικής λιθίασης δεν είναι γνωστή, επειδή στις περισσότερες περιπτώσεις ανακαλύπτονται τυχαία κατά τη διάρκεια ενός ακτινολογικού ή υπερηχοτομογραφικού ελέγχου. Συνήθως αφορούν το 5% των ουρολίθων⁷³.

Οι λίθοι των σπερματοδόχων κύστεων είναι εξαιρετικά σπάνιοι. Ο πυρήνας αποτελείται από επιθηλιακά κύτταρα και μια βλεννοειδή ουσία και επικαλύπτεται από ασβεστούχα άλατα. Οι λίθοι είναι λείοι και σκληροί και ποικίλουν σε μέγεθος από 1 mm μέχρι 1 cm.

Σύσταση

Γενικά οι λίθοι του προστάτη συντίθεται από φωσφορικό ασβέστιο. Περίπου 20% των λίθων αποτελούνται από οργανικά πρωτεϊνικά στοιχεία, χοληστερόλη και κιτρικά. Οι αληθείς προστατικοί λίθοι συντίθενται από τριϋδρικό φωσφορικό ασβέστιο και καρβονικά⁷³.

Συμπτωματολογία

Κανένα σύμπτωμα δεν είναι παθογνωμικό της λιθίασης του προστάτη. Τα συμπτώματα, όταν υπάρχουν, είναι δυνατόν να οφείλονται σε προστατική υπερτροφία, στένωμα ουρήθρας ή χρόνια προστατίτιδα. Μπορεί να υπάρχει τελική αιματουρία. Οι λίθοι των σπερματοδόχων κύστεων είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Σε μερικές περιπτώσεις εκδηλώνονται με αιμοσπερμία, επώδυνες στύσεις και περινεϊκή δυσφορία κατά τη διάρκεια της εκσπερμάτισης⁷³.

Διάγνωση

Η λιθίαση του προστάτη σπάνια φαίνεται ενδοσκοπικά. Σπανιότερα ένας λίθος προβάλλει και φράσσει την ουρήθρα. Ο ακτινολογικός και υπερηχογραφικός έλεγχος θέτουν τη διάγνωση. Οι σκιάσεις περιβάλλουν ένα διαυγές κέντρο που αντιστοιχεί στον κεντρικό προστάτη (το αδένωμα της ουρήθρας). Στον πεταλοειδή τύπο οι λίθοι εμφανίζονται πλαγίως και στις δύο πλευρές του αδένου αλλά απουσιάζουν μπροστά προς την ουρήθρα. Σε άλλες περιπτώσεις παρατηρείται ένας μεγάλος μονήρης λίθος.

Θεραπεία

Δεν χρειάζεται καμιά θεραπεία για την ασυμπτωματική προστατική λιθίαση. Όταν υπάρχουν σημαντικά συμπτώματα ίσως χρειασθεί διουρηθρική ή υπερηβική

προστατεκτομή. Σπάνια σε πολλαπλή συμπτωματική προστατική λιθίαση και επιμένουσα φλεγμονή απαιτείται ριζική προστατεκτομή.

Λίθος της ουρήθρας

Η πλειονότητα των ουρηθρικών λίθων στον άνδρα προέρχεται από την μετανάστευση ενός κυστικού λίθου. Σπάνια όταν υπάρχει στένωμα ή κόλπωμα της ουρήθρας, σχηματίζεται πρωτοπαθής λίθος της ουρήθρας. Αποτελεί το 1% της ουρολιθίασης. Αν υπάρχει φλεγμονή, ο πρωτοπαθής ουρηθρικός λίθος αποτελείται από στρουβίτη. Συνήθως εμφανίζεται μονήρης λιθίαση.²⁹

Συμπτωματολογία

Ένας ασθενής με ουρητηρικό λίθο μπορεί να εμφανίσει απότομη, πλήρη διακοπή της ούρησης ή στάγδην ούρηση. Μπορεί επίσης να ψηλαφίσει το λίθο στην οσχείκη ή πεική ουρήθρα. Ο πόνος που μερικές φορές παρουσιάζεται είναι οξύς και αντανακλά στη βάλανο. Όταν ο λίθος εντοπίζεται στην πρόσθια ουρήθρα, ο πόνος είναι εντοπισμένος στο σημείο του λίθου. Ένας λίθος σε κόλπωμα ουρήθρας μπορεί να είναι για μεγάλο χρονικό διάστημα ασυμπτωματικός. Όταν αναπτυχθεί φλεγμονή στο κόλπωμα, παρατηρείται έξοδος ουρηθρικού εκκρίματος.

Θεραπεία

Η θεραπεία επηρεάζεται από το μέγεθος, το σχήμα και τη θέση του λίθου, καθώς και από την κατάσταση της ουρήθρας. Ορισμένες φορές ένας λίθος της πρόσθιας ουρήθρας μπορεί να συλληφθεί και να αφαιρεθεί με μια λαβίδα, ενώ συγχρόνως εξασκείται πίεση κεντρικά του λίθου για να μην υποχωρήσει ο λίθος στην ουροδόχο κύστη. Η ενδοουρητρική έγχυση ξυλοκαΐνης 2% βοηθά στην αυτόματη αποβολή ενός ουρηθρικού λίθου. Μερικές φορές απαιτείται η χρήση του ουρηθροσκοπίου για τον κατακερματισμό του και την αφαίρεση του. Αν υπάρχει στένωμα της ουρήθρας, προηγείται εσωτερική ουρηθροτομή. Όταν ένας μεγάλος λίθος έχει ενσφηνωθεί για μεγάλο διάστημα στην ουρήθρα, ίσως απαιτηθεί εξωτερική

ουρηθροτομή. Λίθος που έχει πρόσφατα μετακινηθεί στην οπίσθια ουρήθρα προωθείται στην κύστη και ακολούθως εφαρμόζεται κυστεολιθοτριψία. Αν ο λίθος, είναι μεγάλος και αμετακίνητος, μπορεί να αφαιρεθεί με περινεϊκή ή υπερηβική τομή. Όταν ο λίθος καταλαμβάνει ένα κόλπωμα, πρέπει να γίνεται κολπωματεκτομή και αποκατάσταση της ουρήθρας.

Λίθος ουρήθρας στη γυναίκα

Η ύπαρξη ουρηθρικού λίθου στη γυναίκα, είναι εξαιρετικά σπάνια λόγω του μικρού μήκους της ουρήθρας και τη σπανιότητα των κυστικών λίθων στα θήλεα άτομα. Οι λίθοι συνήθως συνοδεύονται με ουρηθρικό κόλπωμα ή με ουρηθροκήλη.²⁹

Συμπτωματολογία και διάγνωση

Τα συμπτώματα ενός ουρηθρικού κολπώματος με ή χωρίς συμπτώματα, είναι εκείνα της φλεγμονής του κατώτερου ουροποιητικού. Πόνος κατά την επαφή, είναι ένα σταθερό σύμπτωμα. Μερικές φορές παρατηρείται έξοδος ουρηθρικού εκκρίματος, η οποία προσωρινά ανακουφίζει την ασθενή. Η κλινική εξέταση αποκαλύπτει μια σκληρή μάζα στο πρόσθιο τοίχωμα του κόλπου στην περιοχή της ουρήθρας.



*Λιθίαση σε κόλπωμα
γυναικείας ουρήθρας⁷³*

Θεραπεία

Η θεραπεία της ουρηθροκήλης ή του κολπώματος είναι χειρουργική με εκτομή του σάκου που περιέχει το λίθο. Οι χειρουργικές τεχνικές ποικίλλουν ανάλογα με την εμπειρία του χειρουργού.

Προακροποσθιακός λίθος

Προακροποσθιακός λίθος συνήθως σχηματίζεται όταν υπάρχει φίμωση. Παρατηρούνται τρεις τύποι προακροποσθιακού λίθου. Ο πρώτος αφορά τους λίθους

που αποτελούνται από σμήγμα και ασβεστούχα άλατα. Ο δεύτερος περιλαμβάνει τους λίθους που σχηματίζονται σε λιμνάζοντα ούρα που κατακρατώνται στο σάκο λόγω της φίμωσης και συντίθεται από εναμμώνιο φωσφορικό μαγνήσιο ή φωσφορικό ασβέστιο. Ο τρίτος τύπος περιλαμβάνει λίθους που προέρχονται από την ουροδόχο κύστη και έχουν εισέλθει στον προακροποσθιακό σάκο είτε από το ουρηθρικό στόμιο, είτε μετά από διάτρηση της ουρήθρας.

Συνήθως εκδηλώνεται με συμπτωματολογία οξείας βαλανοποσθίτιδας. Μπορεί να συνυπάρχει καρκίνωμα όταν ο λίθος είναι στη θέση αυτή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η διάγνωση τίθεται με την ψηλάφηση του λίθου. Η οριστική θεραπεία είναι η περιτομή. Όταν υπάρχει φλεγμονή, εκτελείται παροχέτευση με ραχιαία τομή.

ΟΥΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Οι ουρόλιθοι στα παιδιά εμπίπτουν σε τρεις επιδημιολογικές κατηγορίες⁷³:

- νεφρόλιθοι που παρατηρούνται σε πρόωρα νήπια πολύ χαμηλού ειδικού βάρους κατά τη γέννηση
- λίθοι του ανώτερου ουροποιητικού σε παιδιά και σε ενήλικες και
- ενδημικοί λίθοι ουροδόχου κύστεως

Νεφρολιθίαση σε παιδιά πολύ χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση

Σε ένα σημαντικό ποσοστό νηπίων με βάρος γέννησης μικρότερο από 1500γρ,²⁶ εμφανίζεται νεφρασβέστωση που θεραπεύτηκε με φουροσεμίδη και παρουσίασε νεφρικές αποτιτανώσεις στο υπερηχοτομογράφημα. Αυτά τα παιδιά είναι συνήθως πολύ άρρωστα και απαιτούν αναπνευστική και διατροφική υποστήριξη. Αρχικά, ο σχηματισμός του λίθου, αποδόθηκε αποκλειστικά στην υπερασβεστιουρία που προκαλείται από τη φουροσεμίδη. Έχει παρατηρηθεί όμως νεφρασβέστωση και σε νήπια στα οποία δεν έχει χορηγηθεί φουροσεμίδη. Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην ανάπτυξη ουρολιθίασης και νεφρασβέστωσης σε αυτά τα παιδιά είναι το νάτριο της τροφής, το ασβέστιο και τα συμπληρώματα της βιταμίνης D ή η

χορήγηση διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής. Η υπερασβεστιουρία μπορεί να προκληθεί από τη χορήγηση στεροϊδών ή θεοφυλλίνης. Πολλά πρόωρα παιδιά έχουν μεταβολική ή αναπνευστική οξέωση που οδηγεί σε υποκιτρικοζουρία.

Η απέκκριση των οξαλικών στα ούρα αυξάνεται σε παιδιά χαμηλού βάρους κατά τη γέννηση τα οποία λαμβάνουν υπερδιατροφή, πιθανόν λόγω μετατροπής των ασκορβικών και της γλυκίνης, που υπάρχουν σε αυτά τα διαλύματα διατροφής, σε οξαλικά. Ο υπερκορεσμός του οξαλικού ασβεστίου βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερος σε πρόωρα νήπια σε σχέση με τα τελειόμηνα ή τους ενήλικες, ανεξάρτητα από τη μέθοδο της διατροφής. Οι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυξημένη απέκκριση οξαλικών στα ούρα σε νήπια με χαμηλό βάρος γέννησης είναι πολλοί και περιλαμβάνουν:

- ανώμαλη απορρόφηση του λίπους
- αυξημένη πρόσληψη ασκορβικών και
- εναλλακτική οδό του μεταβολισμού των οξαλικών

Σε μερικά νήπια με υπερασβεστιουρία και σε μερικά χωρίς υπερασβεστιουρία, η ελάττωση της φουροσεμίδης και η προσθήκη θειαζιδικών διουρητικών προκαλεί παύση ή και υποχώρηση της νεφρασβέστωσης ή της ουρολιθίασης.

Νεφρολιθίαση σε παιδιά και εφήβους³²

Οι νεφρόλιθοι που απαντώνται στα παιδιά ή στους εφήβους μπορεί να ταξινομηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- εκείνοι χωρίς υποκείμενη ουρολογική αιτία και
- εκείνοι με υποκείμενη ουρολογική αιτία.

Η ύπαρξη υποκείμενων ανατομικών ανωμαλιών βρίσκεται στο 10 – 40% των ασθενών με λίθο. Η στένωση της πυελοουρητηρικής συμβολής είναι η πιο συχνή. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνυπάρχει ουρολοίμωξη. Λίθοι από στρουβίτη όμως σχηματίζονται όταν υπάρχει μηνιγγομυελοκήλη ή νευρογενής κύστη, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται με ουρολογική επέμβαση⁶⁰.

Όταν δεν υπάρχουν ανατομικές ανωμαλίες ή ουρολογικές επεμβάσεις, πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη μεταβολικών διαταραχών που είναι αρκετά συχνές (63 – 86% σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές).

Η νεφρολιθίαση στα παιδιά σπάνια εκδηλώνεται με τυπικό ουρητηρικό κολικό.¹⁴ Στο 70% των περιπτώσεων η λιθίαση διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια διερεύνησης μιας ουρολοίμωξης. Η αιματουρία και ο κοιλιακός πόνος, είναι άλλα συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται η νεφρολιθίαση. Τυπικός ουρητηρικός κολικός συμβαίνει στο 15% των ατόμων. Οι πιο συχνοί είναι οι λίθοι οξαλικού ασβεστίου και φωσφόρου. Η ουρική λιθίαση αφορά στο 5-10% και η κυστινουρία και η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία στο 1 – 2% των ασθενών. Η περιφερική RTA, που μερικές φορές συνοδεύεται με νόσο αποθήκευσης του γλυκογόνου τύπου I, είναι σπάνια αιτία παιδιατρικής νεφρολιθίασης.



Λίθοι σε νεφρό 12-χρονου⁶⁶

Η μέση ηλικία εμφάνισης νεφρολιθίασης στα παιδιά είναι μεταξύ 8 – 10 ετών. Η αναλογία αρρένων προς θήλεα είναι 1,5 : 1, σε αντίθεση με τους ενήλικες που είναι 3:1. Η υπερασβεστιουρία είναι η πιο συχνή μεταβολική διαταραχή όταν υπάρχει



A. x-ray ευμεγέθους λίθος νεφρικής πύελου σε άρρενα ασθενή 4 ετών B. καλυκτική διάταση ορατή στον ίδιο ασθενή⁶¹

υπερασβεστιουρία διαγιγνώσκεται όταν η πιο πάνω αναλογία μετά από νηστεία είναι μεγαλύτερη του 0,21. Στις περισσότερες μελέτες η υπερασβεστιουρία αποτελεί το 75 – 80% των μεταβολικών αιτιών. Η νεφρική υπερασβεστιουρία εμφανίζει υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με τους ενήλικες. Στο 20 – 25% των ασθενών υπάρχει υπερέκκριση ουρικού οξέος. Γενικά σε λίθους που δεν υπάρχει υποκείμενη ανατομική ανωμαλία, η επιμελής διερεύνηση αποκαλύπτει στο 90% των ασθενών μεταβολική διαταραχή.

Η ακτινολογική διάγνωση των λίθων στα παιδιά είναι παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων. Στο 3 – 10 % των λίθων που είναι ακτινοδιαβατοί απαιτείται ενδοφλέβια ουρογραφία. Σε αρκετές περιπτώσεις που υπάρχει συνοδός ουρολοίμωξη, απεικονίζονται γενικευμένη ουρητηρική διάταση και καλυκεκτασία, τα οποία αρκετά συχνά είναι δυνατόν να επικαλύπτουν τα ευρήματα της αποφρακτικής λιθίασης στην

ενδοφλέβια ουρογραφία. Συχνά μια NOK και ένα υπερηχοτομογράφημα επαρκούν για τη διάγνωση της νεφρολιθίασης. Έτσι αποφεύγεται η υπερβολική έκθεση των παιδιών στην ακτινοβολία.

Για τη διερεύνηση της λιθίασης στα παιδιά θα πρέπει να γίνονται οι παρακάτω ενέργειες⁵⁷:

- **Λήψη λεπτομερούς ιστορικού:** Στην λήψη του ιστορικού αναζητούνται και εκτιμώνται:

1. Ένα ή περισσότερα επεισόδια κοιλιακού ή οσφυϊκού άλγους με αντανάκλαση στο όσχεο ή την περιοχή του ομφαλού. Εάν ο λίθος αποφράσσει την πυελοουρητηρική συμβολή ο πόνος αντανακλά στην σύστοιχη σπονδυλοπλευρική γωνία. Λίθος στην μεσότητα του δεξιού ουρητήρα μπορεί να μιμείται συμπτωματολογία οξείας σκωληκοειδίτιδας. Λίθος, που αποφράσσει την ουρητηροκυστική συμβολή, μπορεί να προβάλλει με έντονα κυστικά ενοχλήματα και πόνο ή αίσθημα βάρους στην οσφύ, που αντανακλά στο όσχεο, το πέος, τα μεγάλα χείλη του αιδοίου και την έσω επιφάνεια του άνω τριτημορίου του μηρού. Οι λίθοι οπουδήποτε και αν εντοπίζονται μπορεί να προκαλούν επώδυνη συχνουρία και το παιδί ουρεί πολύ μικρή ποσότητα ούρων κάθε φορά (στραγγουρία). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ότι ο πόνος δεν προβάλλει πάντα σαν τυπικός νεφρικός κολικός, ιδιαίτερα σε παιδιά κάτω των 5 ετών.

2. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια ή μόνιμη μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματουρία, συνοδευόμενα ή μη από πόνο ή επώδυνη ούρηση.

3. Επαναλαμβανόμενη ή επιμένουσα ουρολοίμωξη και ιδιαίτερα με πρωτέα ή μικρόβια, που παράγουν ουρεάση.

4. Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων. Νεφρολιθίαση που διαγιγνώσκεται στην βρεφική ή την νηπιακή ηλικία είναι πιο πιθανό να οφείλεται σε σύμφυτες διαταραχές του μεταβολισμού παρά σε ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία.

5. Το διαιτολόγιο, η ποσότητα των προσλαμβανόμενων υγρών ημερησίως και η χρήση σκευασμάτων βιταμινών (C, D, B6) ή λήψη φαρμάκων.

6. Οικογενειακό ιστορικό θετικό για νεφρολιθίαση.

7. Ιστορικό προηγηθείσας επέμβασης ή τραύματος.

8. Ιστορικό πρόσφατης ακινητοποίησης.

- **Πλήρης κλινική εξέταση.**

Βάρος, ύψος και μέτρηση αρτηριακής πίεσεως. Θα πρέπει να αναζητούνται κλινικά συμπτώματα συμβατά με νεφρολιθίαση, όπως η παρουσία άλγους και να καταγράφεται η εντόπιση και η αντανάκλασή του.

- **Εργαστηριακή διερεύνηση.**

Η αρχική εργαστηριακή διερεύνηση αφορά αιματολογικές, βιοχημικές και εξετάσεις ούρων καθώς και ακτινολογικό έλεγχο.

Αναλύσεις αίματος

Γενική αίματος	ηλεκτρολύτες	ασβέστιο
Αέρια αίματος	ουρία	φωσφόρος
Παραθορμόνη	κρεατινίνη	μαγνήσιο
	λευκώματα	αλκαλική
	λευκωματίνη	φωσφατάση

Αναλύσεις ούρων

Γενική ούρων, pH ούρων, εκτίμηση τύπου κρυσταλλουρίας

Καλλιέργεια ούρων

24ωρη συλλογή ούρων για ασβέστιο, οξαλικά, ουρικό οξύ, κιτρικά, κυστίνη, μαγνήσιο.

Τυχαίο δείγμα ούρων, 2η πρωινή ούρηση, για λόγο ασβεστίου/κρεατινίνη, μαγνησίου/κρεατινίνη

Κλασματική απέκκριση φωσφόρου, μαγνησίου, ουρικού οξέος, νατρίου, καλίου, φωσφόρου (FE%).

TmP/dl GFR για τον φωσφόρο και Uua/dl GFR για το ουρικό οξύ.

Ακτινολογικός έλεγχος

Απλή ακτινογραφία κοιλιάς

Υπερηχογράφημα νεφρών ουρητήρων, κύστεως.

Ενδοφλέβια πυελογραφία (έχει συγκεκριμένες ενδείξεις)

Κατά περίπτωση: κυστεογραφία, σπινθηρογράφημα νεφρών ακτινογραφίες οστών.

Χημική ανάλυση του λίθου

Οστική πυκνότητα (λίθοι ασβεστίου ή υπερασβεστιουρία).

Η μέτρηση της παραθορμόνης μπορεί να παραληφθεί εάν το ασβέστιο στο αίμα και τα ούρα είναι φυσιολογικό.

Εάν τα διττανθρακικά ή το pH του αίματος είναι χαμηλότερα του φυσιολογικού, πρέπει να προσδιορισθεί pH ούρων σε ολονύκτιο δείγμα νήστεως, για την πιθανότητα νεφρικής οξέωσης.

Εάν διαπιστωθεί υπεροξαλουρία θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη 24ωρη συλλογή. Εάν και η 2η μέτρηση είναι υψηλή, πρέπει να εκτιμηθεί έλλειψη πυριδοξίνης, όπως και να αποκλεισθεί εντερική υπεροξαλουρία. Η διάγνωση της συγγενούς οξάλωσης είναι απίθανη, εάν τα οξαλικά των ούρων είναι $< 1 \text{ mmol}/1.73 \text{ m}^2/24\omega\text{ρο}$.

Σε ασθενείς με υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και νεφρολιθίαση, θα πρέπει να διερευνηθεί η πιθανότητα της άπω νεφρικής σωληναριακής οξέωσης. Μεμονωμένη ανεύρεση χαμηλών κιτρικών στα ούρα, χωρίς μεταβολική οξέωση, υπομαγνησιουρία, υποκαλιαμία ή εντερική δυσαπορρόφηση, θέτει βάσιμη υποψία για ατελή άπω νεφρική μεταβολική οξέωση και την ανάγκη εκτέλεσης δοκιμασίας χλωριούχου αμμωνίου. Η ένδειξη της ενδοφλεβίου πυελογραφίας έχει περιορισθεί σήμερα στην ανίχνευση λίθων στην πορεία του ουρητήρα, στο τμήμα που δεν είναι υπερηχογραφικά ορατό και στην περίπτωση υποψίας μυελώδους κυστικής δυσπλασίας. Η χρήση του υπερηχογραφήματος σε συνδυασμό με την απλή ακτινογραφία κοιλιάς έχουν την ίδια αν όχι μεγαλύτερη διαγνωστική αξία με την πυελογραφία .

Επειδή τα παιδιά με λιθίαση είναι σε κίνδυνο για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από ότι οι ενήλικες, η αθροιστική πιθανότητα της υποτροπής των λίθων

είναι πιθανόν μεγαλύτερη¹⁴. Έτσι οι περισσότεροι συμφωνούν πως στα παιδιά με νεφρολιθίαση είναι απαραίτητος ο πλήρης μεταβολικός έλεγχος. Τα δύο τρίτα των ασθενών απαιτούν επεμβατική θεραπεία για την αφαίρεση του λίθου. Άλλα θεραπευτικά μέτρα είναι:

- αυξημένη πρόσληψη υγρών
- διόρθωση της πρωτοπαθούς υπεροξαλουρίας ή υπερασβεστιουρίας με περιορισμό των οξαλικών και του ασβεστίου της τροφής, με ή χωρίς τη χορήγηση ορθοφωσφορικών
- χορήγηση θειαζιδών (1mg/kg/24ωρο) στα υπερασβεστιουρικά παιδιά.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΑΜΗΛΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΟΥΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Διάφοροι παράμετροι έχουν μελετηθεί σε ούρα ενηλίκων και παιδιών για να εξηγηθεί ο λόγος της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης ουρολιθίασης στα παιδιά³. Έχει βρεθεί ότι το μαγνήσιο, τα κιτρικά, ο φώσφορος και οι γλυκοαμινογλυκάνες έχουν αξιοσημείωτα υψηλές τιμές στα ούρα παιδιών σε σχέση με τα ούρα ενηλίκων, ενώ μετρήσεις ουρικού οξέος, οξαλικών, πρωτεϊνών και pH, έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Ο βαθμός παρεμπόδισης της κρυσταλλοποίησης του οξαλικού ασβεστίου δεν αλλάζει μόνο από την αυξημένη ποσότητα των ουσιών χαμηλού μοριακού βάρους (**Low Molecular Weight Substances**) αλλά και από την συγκέντρωση των κιτρικών και του μαγνησίου που είναι υψηλότερη στα παιδιά. Ανασταλτές όπως το μαγνήσιο και τα κιτρικά, ελαττώνουν τον υπερκορεσμό των ούρων με οξαλικό ασβέστιο ενώ οι LMWS μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία ή τη δομή μερικών μακρομοριακών συστατικών των ούρων (**Urinary Macro Molecules**). Το Mg παρεμποδίζει την απορρόφηση οξαλικών σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο οξαλικού μαγνησίου ελαττώνοντας τον υπερκορεσμό των ούρων. Τα κιτρικά, παρεμποδίζουν την συσσωμάτωση και και ανάπτυξη κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου με δύο προτεινόμενους μηχανισμούς. Έχει προταθεί ότι τα κιτρικά μπορεί να επηρεάζουν την δομή της πρωτεΐνης Tamm-Horsfall και να ελαττώνουν την προσκολλητική της

ιδιότητα. Ο άλλος μηχανισμός, προτείνει ότι τα κιτρικά εμποδίζουν άμεσα την κρυσταλλοποίηση με το να προσκολλώνται στις επιφάνειες των κρυστάλλων.

Στο σημείο αυτό όμως εύλογα αναφέρεται το ερώτημα γιατί υπάρχει διαφορά στην απέκκριση κιτρικών και μαγνησίου στα παιδιά και στους ενήλικες. Οι Melnik et al απέδειξαν διαφορές στην δραστηριότητα του ενζύμου υπεύθυνου για την σύνθεση κιτρικών στο συκώτι μεταξύ νεαρών και ενήλικων αρουραίων και πρότειναν ότι αυτή η αιτιολογία μπορεί να προκαλέσει μια αυξημένη απέκκριση κιτρικών ούρων και μία μειωμένη συχνότητα ουρολιθίασης στα παιδιά².

Ο Hess ανέφερε ότι τα κιτρικά επηρεάζουν τη δομή της πρωτεΐνης Tamm – Horsfall και μια αύξηση στη συγκέντρωση κιτρικών στο ρυθμιστικό διάλυμα, μπορεί να κάνει την πρωτεΐνη να έχει ισχυρότερη ανασταλτική δραστηριότητα αλλάζοντας τη δομή και τη λειτουργία της. Ούτε η ανάπτυξη κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου ούτε η συσσωμάτωση μπορεί να επηρεαστεί από τα LMWS. Κρίνοντας από αυτό το αποτέλεσμα φαίνεται ότι αυτή η ασυμφωνία στο βαθμό παρεμπόδισης της κρυσταλλοποίησης οξαλικών ασβεστίων σε ούρα παιδιών και ενηλίκων πρέπει να προκύπτει από διαφορές στην ποσότητα και την ποιότητα των UMMs. Τα στοιχεία της έρευνας έδειξαν ότι τα UMMs ούρων παιδιών εμποδίζουν ισχυρότερα την οργάνωση κρυστάλλων από ότι τα UMMs ενηλίκων, αν και δεν υπάρχει αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ της συγκέντρωσης των UMMs μεταξύ ούρων παιδιών και ενηλίκων. Επίσης βρέθηκε ότι οι γλυκοσαμινογλυκάνες εντοπίζονται σε μεγαλύτερη ποσότητα σε ούρα παιδιών από ότι σε ενηλίκων.

Κατά τη φάση ανάπτυξης στα θηλαστικά, ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση χονδροκυττάρων και η σύνθεση και η απέκκριση συστατικών του χόνδρου όπως οι πρωτεογλυκάνες ή το κολλαγόνο είναι πολύ δυνατή όταν το οστό μεγαλώνει σε μήκος. Για το λόγο αυτό ο βαθμός απέκκρισης των γλυκοσαμινογλυκανών ως μεταβολιτών των πρωτεογλυκανών στα παιδιά πρέπει να είναι υψηλότερος από ότι σε ενηλίκους δεδομένου ότι οι γλυκοσαμινογλυκάνες έχουν αναγνωρισθεί ως σημαντικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με τη δημιουργία οστών. Μερικές έρευνες αποκάλυψαν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στο επίπεδο απέκκρισης των γλυκοζαμινογλυκανών μεταξύ μη λιθιασικών και λιθιασικών και πρότειναν μια συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης γλυκοσαμινογλυκανών ούρων και ουρολιθίασης².

Σε άλλες έρευνες βρέθηκε επίσης, ότι η απέκκριση ουρικού οξέος είναι αυξημένη στα ούρα 24ώρου παιδιών σε σχέση με ενήλικες. Οι Stapleton et al

ανέφεραν ότι τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος οφείλονται στο γεγονός ότι η επαναρόφηση του ουρικού οξέος στα παιδιά πρέπει να είναι μικρότερη εξαιτίας της ανωριμότητας των νεφρών τους.

Ενδημικοί λίθοι της ουροδόχου κύστεως

Η βελτίωση της διατροφής στις περισσότερες περιοχές του κόσμου έχει περιορίσει την επίπτωση αυτών των λίθων στη Βόρειο Αφρική, Μέση και Εγγύς Ανατολή, Ταϊλάνδη και Ινδονησία. Οι λίθοι αυτοί συντίθενται από εναμμώνιο ουρικό οξύ, οξαλικό ασβέστιο ή είναι μικτοί. Στις πιο πάνω περιοχές η διατροφή είναι πτωχή σε φωσφόρο και οδηγεί σε αυξημένη απέκκριση αμμωνίας στα ούρα. Επίσης η πρόσληψη λαχανικών που είναι πλούσια σε οξαλικά συμβάλλει στον υψηλό βαθμό της κρυσταλλουρίας που υπάρχει συχνά σε αυτά τα παιδιά. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατόν να συνυπάρχουν οι ενδημικοί λίθοι με υποκείμενες ανατομικές ανωμαλίες. Η νευρογενής κύστη που συχνά απαιτεί καθετηριασμούς ή αυξητική κυστεοπλαστική, είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη υποτροπιάζουσας νεφρολιθίασης.

ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΣΤΙΣ ΕΓΚΥΟΥΣ

Οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια της κύησης δεν επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης των επεισοδίων νεφρολιθίασης. Η επίπτωση της λιθίασης του ουροποιητικού είναι παρόμοια με αυτή των μη-εγκύων γυναικών της ίδιας ηλικίας και εκτιμάται σε 1 προς 1000 έως 1400 εγκυμοσύνες²⁷. Μολονότι η νεφρολιθίαση είναι σπάνια κατά την κύηση, ο κολικός του νεφρού αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες μη μαιευτικού κοιλιακού άλγους, που χρειάζεται εισαγωγή στο νοσοκομείο.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΛΙΘΩΝ

Διάταση της αποχετευτική μοίρας του νεφρού παρατηρείται στο 90% των εγκύων γυναικών στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, η οποία παύει να υφίσταται σε χρονικό διάστημα ενός μηνός μετά τον τοκετό. Η στάση των ούρων έχει ως αποτέλεσμα των αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ουρολοιμώξεων και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για σχηματισμό λίθων.

Στην κύηση προκαλείται σημαντικό βαθμού αύξηση της νεφρική ροής και του GFR²¹. Αυτές οι μεταβολές αυξάνουν το διηθούμενο φορτίο του νατρίου, του ασβεστίου και του ουρικού οξέος στους νεφρούς. Η ποσότητα απέκκρισης του νατρίου στα ούρα δεν μεταβάλλεται, διότι ταυτόχρονα παρατηρείται αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση αυτού. Η απέκκριση του ουρικού οξέος και του ασβεστίου αυξάνει σε σημαντικό βαθμό στα ούρα, έτσι η συγκέντρωση του ασβεστίου στα ούρα αυξάνει σε διπλάσια ποσότητα σε σχέση με μη-έγκυες γυναίκες.

Τα επίπεδα 1,25-διϋδροξυ-D₃ στο πλάσμα αυξάνονται με αποτέλεσμα να σημειώνεται αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου από το λεπτό έντερο. Συνεπώς, περισσότερη ποσότητα ασβεστίου απορροφάται από αυτή που είναι απαραίτητη για το σκελετό του εμβρύου και ως εκ τούτου η σωληναριακή επαναρρόφηση του στους νεφρούς μειώνεται σε σημαντικό βαθμό. Ανεξαρτήτως των ανατομικών αλλαγών και της αυξημένης απέκκρισης ασβεστίου και ουρικού οξέος στα ούρα, η επίπτωση της λιθιασικής νόσου παραμένει αμετάβλητη κατά την κύηση.

Αρκετοί παράγοντες, οι οποίοι καλούνται ανασταλτές της λιθίασης (Mg, κιτρικά) έχουν αναγνωρισθεί ότι εμποδίζουν την κρυσταλλοποίηση στα ούρα και κατ'επέκταση στο σχηματισμό λίθων. Η υπερασβεστιουρία συνοδεύεται με ταυτόχρονη αύξηση της απέκκρισης των κιτρικών και του μαγνησίου με αποτέλεσμα την αναστολή σχηματισμού λίθων ασβεστίου. Η απέκκριση γλυκοαμινογλυκανών (GAG'S) και όξινων γλυκοπρωτεϊνών (νεφροκαλσίνη) αναστέλλουν το σχηματισμό οξαλικών λίθων, ενώ η ήπιου βαθμού αλακαλοποίηση των ούρων που προκύπτει λόγω της αναπνευστικής αλκάλωσης της εγκυμοσύνης, αποτρέπει τη δημιουργία ουρικής λιθίασης.

Σε κύσεις με επιμένουσα ουρολοίμωξη από μικρόβια, με κύριο εκπρόσωπο τον πρωτέα, που διασπών δια μέσου της ουρεάσης την ουρία, σχηματίζονται λίθοι εναμμωνίου φωσφορικού μαγνησίου (στρουβίτης). Οι λίθοι από στρουβίτη

δημιουργούνται περισσότερο συχνά όταν υπάρχει συνοδός συγγενής ανατομική ανωμαλία του αποχετευτικού συστήματος.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Το άλγος στη σύστοιχη οσφυϊκή χώρα είναι πιο συχνή κλινική εκδήλωση της νεφρολιθίασης, το οποίο συνήθως συνοδεύεται με μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιματουρία. Αρκετές φορές, οι ασθενείς προσέρχονται με διάχυτο κοιλιακό άλγος, ωστόσο, που μπορεί δύσκολα να ερμηνευθεί, καθώς η εγκύμων μήτρα μετατοπίζει τις ωοθήκες, τη σκωληκοειδή απόφυση, το παχύ έντερο και την ουροδόχο κύστη, ούτως ώστε η εντόπιση του αντίστοιχου άλγους να μεταβάλλεται σε σημαντικό βαθμό. Συνεπώς, στη διαφορική διάγνωση πρέπει να συμπεριλαμβάνονται η σκωληκοειδίτιδα, η χολοκυστίτιδα και μαιευτικές αιτίες, όπως η αποκόλληση του πλακούντα και συμμετοχή του ήπατος στην προεκλαμψία. Σε συνύπαρξη ουρολοίμωξης, τα συμπτώματα είναι περισσότερο έντονα και επιπροστίθεται υψηλός πυρετός με ρίγος και πουρία. Οι ασθενείς με εικόνα πυελονεφρίτιδας, που δεν υποχωρεί ο πυρετός μετά τη χορήγηση των αντιβιοτικών, πρέπει να διερευνηθούν για ύπαρξη λίθου του ανώτερου ουροποιητικού.

Η διάγνωση της λιθίασης αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα διότι αρκετές φορές είναι αδύνατο να τεθεί με ασφαλή μέθοδο, τόσο για το έμβρυο όσο και για την εγκυμονούσα γυναίκα. Η χρήση των υπερήχων, που αποτελούν την πιο ασφαλή τεχνική καθώς το έμβρυο δεν εκτίθεται σε ακτινοβολία, θέτει τη διάγνωση σε λιγότερο από τις μισές περιπτώσεις (47%) λιθίασης των ασθενών. Στις έγκυες γυναίκες, η μήτρα μετατοπίζει το λεπτό έντερο μακριά από το κάτω τρίτημόριο του ουρητήρα με αποτέλεσμα να μπορεί να αναγνωρισθεί με μεγαλύτερη ευκολία. Ωστόσο, το υπερηχογράφημα δεν έχει τη δυνατότητα να ξεχωρίσει τη φυσιολογική διάταση του ανώτερου ουροποιητικού από την αντίστοιχη απόφραξη. Η απόφραξη του ουρητήρα προκαλεί σημαντική αύξηση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης και ως εκ τούτου μείωση της διαστολικής αιματικής ροής. Η τελευταία παράμετρος μπορεί να εκτιμηθεί από τον υπολογισμό του RI (Resistive Index)^{21,43} των ενδονεφρικών αγγείων χρησιμοποιώντας το Doppler υπερηχογράφημα. Ο RI είναι σημαντικά υψηλότερος στον αποφραγμένο νεφρό συγκριτικά με τη φυσιολογική πλευρά, μολονότι σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των ευρημάτων

μεταξύ του πάσχοντος και του φυσιολογικού νεφρού. Η εφαρμογή του έγχρωμου Doppler έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσει τις ώσεις των ούρων στον ουρητήρα οι οποίες είτε απουσιάζουν είτε έχουν χαμηλή συνεχή ροή όταν υπάρχει υψηλού βαθμού απόφραξη. Ωστόσο, σε χαμηλού βαθμού απόφραξη ή σε νεφρικούς λίθους χωρίς την παρουσία απόφραξης, οι ώσεις των ούρων μπορεί να καταγράφονται φυσιολογικές στο έγχρωμο Doppler. Εναλλακτικά, η μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση της απόφραξης της αποχετευτικής μοίρας τους νεφρού. Η MRI, είναι περισσότερο ακριβής από τους υπερήχους και παρέχει μεγαλύτερη ασφάλεια από την ενδοφλέβια πυελογραφία (IVP). Δυστυχώς, παρά την παροχή αυτού του σύγχρονου διαγνωστικού οπλοστασίου υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις λιθίασης που έχουν την ανάγκη εκτέλεσης πυελογραφίας προκειμένου να τεθεί η οριστική διάγνωση της νόσου. Μολονότι η εκτέλεση της IVP επιφέρει μεγάλη ανησυχία τόσο στο θεράποντα ιατρό, όσο και στη μητέρα σχετικά με την έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία, οι κίνδυνοι πρέπει να σταθμιστούν έναντι των πιθανών επιπλοκών της καθυστερημένης διάγνωσης και θεραπείας της λιθιασικής νόσου²¹.

Οι σημαντικότεροι κίνδυνοι της εμβρυϊκής έκθεσης στην ακτινοβολία είναι η τερατογένεση, η διανοητική καθυστέρηση και η πιθανότητα αυξημένης επίπτωσης καρκίνου στην παιδική ηλικία. Η εκδήλωση αυτών των παθολογικών καταστάσεων εξαρτάται από τη δοσολογία ακτινοβολίας και από το στάδιο της κύησης που εκτέθηκε το έμβρυο στην ακτινοβολία.

Σε αυτές τις περιπτώσεις που η εκτέλεση της IVP κρίνεται αναγκαία για την οριστική διάγνωση της λιθιασικής νόσου, η έκθεση του εμβρύου στην ακτινοβολία μπορεί να περιορισθεί με την κάλυψη της πυέλου, την ακτινοβόληση μόνο της πάσχουσας πλευράς και την λήψη μικρού αριθμού ακτινογραφιών²⁷.

Η μεθοδολογία της διαγνωστικής προσέγγισης εξαρτάται από το στάδιο της κύησης και από τον διαθέσιμο εξοπλισμό του νοσηλευτικού ιδρύματος.

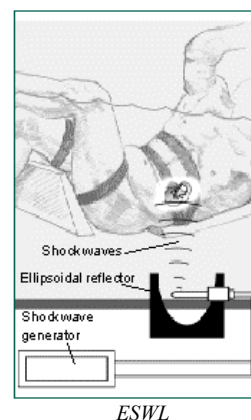
ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αρχική θεραπεία πρέπει να είναι συντηρητική (ενυδάτωση, ανάπαυση, αναλγησία), διότι περίπου το 60% των λίθων αποβάλλονται αυτόματα. Η αντιμετώπιση του άλγους συνίσταται στη χορήγηση πεθιδίνης ή μορφίνης, καθώς είναι γνωστό ότι η κατηγορία αυτών των μείζονων αναλγητικών δεν προκαλεί

προβλήματα στο έμβρυο. Ωστόσο, η κωδεΐνη πρέπει να αποφεύγεται κατά το πρώτο τρίμηνο, διότι έχει συνδεθεί με εμβρυϊκές ανωμαλίες. Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν θεωρητικά τον κίνδυνο εκδήλωσης εμβρυϊκής πνευμονικής υπέρτασης και πρόωρης σύγκλεισης του βοττάλειου πόρου²¹.

Η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη μείωση της επίπτωσης της λιθίασης αποτελεί ένα μεγάλο ερωτηματικό, ωστόσο, μέχρι σήμερα φαίνεται ότι η χορήγηση τους κατά τη διάρκεια της κύησης δεν είναι αποδεκτή. Οι θειαζίδες δρουν στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, προκαλώντας αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου, με αποτέλεσμα να προκαλείται μείωση του αποβαλλόμενου ασβεστίου στα ούρα. Μολονότι υπήρξε η υπόνοια ότι η χρήση τους μπορεί να σχετίζεται με τη εκδήλωση θρομβοκυτταροπενίας στο έμβρυο, η μετανάλυση μελετών απέδειξε ότι η χορήγηση διουρητικών σε προεκλαμψία δεν προκαλεί παρενέργειες στο έμβρυο²¹.

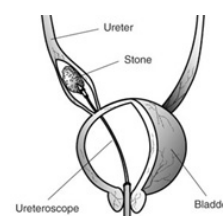
Οι αναστολές της οξειδάσης της ξανθίνης (αλλοπουρινόλη) μειώνουν τόσο τα επίπεδα του ουρικού οξέος στον ορό του αίματος όσο και την απέκκριση του στα ούρα, ωστόσο, πρέπει να αποφεύγονται κατά την κύηση, διότι σε πειραματικές μελέτες σημειώθηκαν αρκετές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Επίσης, η πενικιλλαμίνη η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κυστινουρίας²⁰, πρέπει να μην χορηγείται καθώς έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες σε έμβρυα πειραματόζωων. Οι έγκυες ασθενείς με κυστινουρία μπορεί να αντιμετωπισθούν με την πρόσληψη άφθονων ποσοτήτων υγρών και αλκαλικών ουσιών, ούτως ώστε η ποσότητα των ούρων να ξεπερνά τα 2lt ημερησίως και το pH τους να κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 6 έως 7. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 30% των ασθενών χρειάζονται χειρουργική παρέμβαση είτε διότι δεν υποχωρεί το έντονο άλγος με τα φαρμακευτικά σκεύασματα είτε υπάρχουν ενδείξεις για απόφραξη ή λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Στις εγκυμονούσες γυναίκες που υπάρχει επιμένουσα απόφραξη με ταυτόχρονη λοίμωξη ή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή απόφραξη σε μονήρη νεφρό είναι αναγκαία η άμεση αντιμετώπιση. Η επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης οριοθετείται μεταξύ της τοποθέτησης ουρητηρικού καθετήρα διαδερμικής νεφροστομίας ή ουρητηροσκόπησης²⁰. Στις προαναφερθείσες περιπτώσεις ο αποφραγμένος νεφρός πρέπει να παροχετευθεί άμεσα διότι υπάρχει μεγάλος κίνδυνος να τερματισθεί η κύηση ή να οδηγηθεί σε πρόωρο τοκετό.



Η τοποθέτηση διαδερμικής νεφροστομίας παρέχει άμεση παροχέτευση του πάσχοντος νεφρού, ωστόσο, η ανάγκη για συνεχή χρήση σάκου νεφροστομίας για το υπόλοιπο της εγκυμοσύνης είναι αρκετά άβολη και ενοχλητική για την ασθενή με αποτέλεσμα σε δεύτερο χρόνο να συνίσταται η αντίστοιχη τοποθέτηση ενδοουρητηρικού καθετήρα (stent)²⁰. Τα ουρητηρικά stent μπορούν να τοποθετηθούν με τοπική αναισθησία κάτω από υπερηχογραφικό έλεγχο, έτσι ώστε να αποφεύγεται τόσο η έκθεση στην ακτινοβολία όσο και κάθε θεωρητικός κίνδυνος της γενικής αναισθησίας. Ωστόσο, μετά την εφαρμογή των ουρητηρικών καθετήρων μερικές φορές παρατηρείται εναπόθεση λιθιασικών συγκριμμάτων (encrustation), που μπορεί να οδηγήσει στην ενσφήνωση του stent εντός του ουρητήρα, με αποτέλεσμα να χρειάζεται in situ λιθοτριψία ή ανοικτή χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνσή του. Η εμφάνιση αυτής της επιπλοκής μπορεί να προληφθεί με την αυξημένη ενυδάτωση, τον περιορισμό της πρόσληψης ασβεστίου και τη θεραπεία των ουρολοιμώξεων της εγκύου γυναίκας..

Σήμερα, η χρήση της εξωσωματικής λιθοτριψίας (SWL) θεωρείται απόλυτη αντένδειξη κατά την κύηση²⁰. Μολονότι η SWL δεν έχει τερατογενείς επιδράσεις σε έμβρυα πειραματοζώων, σε μελέτες έχει φανεί ότι προκαλεί καθυστέρηση της ανάπτυξης στα αντίστοιχα έμβρυα.

Η ουρητηροσκόπηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγάλη προσοχή, αφενός για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και αφετέρου για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της λιθίασης. Η μέθοδος αυτή σήμερα κρίνεται ασφαλής, κατά την κύηση.



Ουρητηροσκόπηση

Επιπλέον, πρέπει να αναφερθεί ότι στις περιπτώσεις που απαιτείται απομάκρυνση του λίθου και οι ενδοουρολογικοί χειρισμοί έχουν αποτύχει, συνίσταται ανοικτή χειρουργική επέμβαση²⁰.

Η νεφρολιθίαση αποτελεί μια ασυνήθη νοσολογική οντότητα κατά τη διάρκεια της κύησης και δια τούτο είναι αδύνατον να πραγματοποιηθούν τυχαιοποιημένες μελέτες. Έτσι, η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να εξατομικεύεται και να εξαρτάται από τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης της ασθενούς και από την εξειδίκευση και εμπειρία του θεράποντος ιατρού.

Πλήρης διαγνωστική εκτίμηση της λιθιασικής ασθενούς πρέπει να εκτελείται μετά τον τοκετό, όταν έχουν παρέλθει οι επιδράσεις της κύησης στο ουροποιητικό σύστημα. Ο παρακλινικός έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται περίπου δύο μήνες μετά τον τοκετό και περιλαμβάνει, εκτός από τις ακτινολογικές εξετάσεις, γενική,

καλλιέργεια και βιοχημική ανάλυση των ούρων, ορμονολογικό και βιοχημικό έλεγχο του ορού του αίματος.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗΣ

Έρευνες που έχουν διεξαχθεί στις ΗΠΑ έδειξαν ότι η συχνότητα της λιθίασης αυξάνεται προοδευτικά σε συνάρτηση με το βαθμό ανάπτυξης της παχυσαρκίας. Συγκεκριμένα, οι λίθοι ουρικού οξέος είναι μία κατάσταση που συνδέεται με χαμηλό pH ούρων και έχει συσχετιστεί με την παχυσαρκία και με την ανοχή στην ινσουλίνη^{15,28}. Σύγχρονες μελέτες



x-ray υπέρβαρου ατόμου²⁸

που πραγματοποιήθηκαν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το pH ούρων είναι αντιστρόφως ανάλογο με το σωματικό βάρος μεταξύ ασθενών με λιθίαση. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι η παχυσαρκία μπορεί καμιά φορά να προκαλέσει ουρολιθίαση ουρικού οξέος λόγω της παραγωγής μεγάλων ποσών ουρικού οξέος εξαιτίας της ανοχής στην ινσουλίνη.

Έχει βρεθεί ότι το pH ούρων 24ώρου αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του σωματικού βάρους και η σχέση αυτή είναι ανεξάρτητη από το φύλο και μερικώς επηρεασμένη από την ηλικία και την κρεατινίνη των ούρων. Μία πιθανή εξήγηση για τη σταδιακή ελάττωση του pH ούρων με την αύξηση του σωματικού βάρους, είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία ελαττώνει την νεφρική απέκκριση της αμμωνίας και διαταράσσει τη ρυθμιστική ικανότητα των υδρογονοκατιόντων. Έχει αποδειχθεί ότι σε άτομα με ή χωρίς λιθίαση, η ινσουλίνη επηρεάζει την νεφρική απέκκριση αμμωνίας. Συνεπώς, χαμηλή βιοδραστικότητα ινσουλίνης εξαιτίας την αντίστασης στην ινσουλίνη λόγω παχυσαρκίας, μπορεί θεωρητικά να οδηγήσει σε μία μειωμένη παραγωγή αμμωνίας στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο ή και απέκκριση και επομένως να επηρεάσει το pH ούρων.

Κατανάλωση μίας διαίτας που αφήνει μεγάλο υπόλειμμα ουρικού οξέος (υψηλή πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών) ελαττώνει το pH ούρων εξαιτίας της παραγωγής πρωτονίων κατά την οξείδωση θείου των ζωικών πρωτεϊνών σε θειούχο

ρίζα. Ωστόσο, ακόμη και με τη ρύθμιση της διαίτας, η αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ pH ούρων και σωματικού βάρους παραμένει, συνεπώς ο μηχανισμός που ευθύνεται για το φαινόμενο αυτό, είναι ανεξάρτητος της διαίτας. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που ευθύνεται για την ελάττωση του pH ούρων με την ηλικία, μπορεί να είναι η ατελής απέκκριση αμμωνίου από το νεφρό λόγω γήρατος.

Ένα άλλο εύρημα είναι η αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ κρεατινίνης ούρων και pH ούρων. Αν και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η κρεατινίνη ούρων είναι δείκτης υπολογισμού μυϊκής μάζας, εν μέρει ο δείκτης αυτός επηρεάζεται από την πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι τόσο η άλιπη μάζα σώματος, όσο και κάποιος άλλος μηχανισμός, πιθανώς το ποσοστό του σωματικού λίπους μπορεί να ενέχεται στην παραγωγή χαμηλού pH ούρων. Ωστόσο το εύρημα αυτό θα πρέπει να μελετηθεί διεξοδικά.

Οι επιδημιολογικές έρευνες που έχουν διεξαχθεί, δεν διαθέτουν στοιχεία για τη συσχέτιση διαφορετικών τύπων νεφρολιθίασης και BMI, δεν εκτιμούν τα βιοχημικά δεδομένα και δε λαμβάνουν υπόψη τους υποκείμενους βιοχημικούς μηχανισμούς. Είναι γεγονός ωστόσο, ότι οι τρέχουσες έρευνες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα λιθίαση ουρικού οξέος εμφανίζουν κλινικά και μεταβολικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου.

ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Είναι άγνωστο εάν οι λιθιασικοί μπορούν με ασφάλεια να δωρίσουν ένα νεφρό. Η νεφρεκτομή μπορεί να επιταχύνει το σχηματισμό λίθων ή την απώλεια φιλατραρίσματος με την ηλικία, όμως δεν επηρεάζει τη λιθίαση. Ο τρόπος απώλειας της νεφρικής λειτουργίας διαφέρει μεταξύ των λιθιασικών και μη λιθιασικών.

Η δωρεά νεφρού από λιθιασικούς τίθεται υπό αμφισβήτηση^{10,12}. Οι λίθοι των νεφρών μπορεί να προκαλέσουν τραυματισμό λόγω απόφραξης, μόλυνση και τραυματισμό του νεφρικού ιστού λόγω της αύξησης του μεγέθους του λίθου. Για το λόγο αυτό, η απομάκρυνση ενός νεφρού μπορεί να προδικάσει την υγεία των λιθιασικών. Είναι πιθανό ότι ένας μονόνεφρος λιθιασικός μπορεί να χάσει ταχύτερα

τη νεφρική λειτουργία από ότι οι ασθενείς με 2 νεφρά, γιατί όλοι οι λίθοι θα προέρχονται από ένα μόνο όργανο. Επιπροσθέτως η απέκκριση των μεταλλικών στοιχείων από ένα νεφρό θα μπορούσε στη θεωρία να αυξήσει την παραγωγή λίθων. Αν και ο όγκος ούρων από ένα νεφρό θα μπορούσε να είναι ίσος με αυτόν από 2 νεφρά στο παρελθόν με τις συνήθειες να μένουν σταθερές, υψηλότερος ρυθμός διήθησης ανά σπείραμα, θα μπορούσε να αυξήσει τις τοπικές συγκεντρώσεις στο νεφρό.

Τέλος, η πρόοδος κάθε νεφρικής ασθένειας θεωρείται ότι χειροτερεύει όσο μειώνεται ο αριθμός των νεφρώνων, έτσι αν οι λιθιασικοί γενικά έχουν μια τάση να χάσουν την νεφρική λειτουργία ταχύτερα από κανονικούς ανθρώπους, η απώλεια νεφρού μπορεί να επιταχύνει περισσότερο τις λειτουργικές απώλειες. Η νεφρική λειτουργία που υπολογίζεται από το GFR συνήθως ελαττώνεται με την ηλικία με ρυθμό $0,8 - 1 \text{ ml/min/1.73}^2$ ανά έτος. Λίγα είναι γνωστά σχετικά με τις αλλαγές που σχετίζονται με το GFR σε ασθενείς με νεφρολιθίαση. Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές για ασθενείς που είναι μονήρεις (έχουν χάσει ένα νεφρό).

Η απώλεια νεφρού δεν είναι συχνή σε αυτούς που σχηματίζουν λίθους και για αυτούς που χάνουν ένα νεφρό το αποτέλεσμα δεν φαίνεται υπερβολικά καταστροφικό. Το ότι οι γυναίκες έχουν περίπου διπλάσιο ρίσκο για απώλεια νεφρού σε σχέση με τους άνδρες δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι λόγοι για απώλεια δεν είναι μη αναμενόμενοι: όγκος λίθου, λοίμωξη, απόφραξη και διάφορες ασθένειες. Όσον αφορά την ίδια τη λιθίαση και τη νεφρική λειτουργία δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μονόνεφρους.



Λιθίαση σε μεταμοσχευμένο ασθενή

Τα αποτελέσματα διαφόρων ερευνών δεικνύουν ότι οι λιθιασικοί δεν θα πρέπει να δωρίζουν νεφρό και για το λόγο αυτό άλλωστε δεν γίνονται αποδεκτοί σαν δότες σε ένα πρόγραμμα μεταμόσχευσης.

Δεν υπάρχει κανένας ουσιαστικός λόγος για να θεωρηθεί ότι ο σχηματισμός λίθων επιταχύνεται από την απώλεια νεφρού. Επιπροσθέτως δεν υπάρχουν δεδομένα που να δηλώνουν ότι οι ασθενείς με τον υψηλότερο ρυθμό σχηματισμού λίθου είναι αυτοί που είναι πιο πιθανό ότι θα χάσουν ένα νεφρό. Οι μονόνεφροι έχουν κατά κάποιο τρόπο χαμηλότερο ρυθμό σχηματισμού λίθου από ότι οι λιθιασικοί με δύο νεφρά. Ίσως αυτό δείχνει σχηματισμό λίγων μεγάλων λίθων που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια νεφρού. Οι ακριβείς μηχανισμοί βάση των οποίων πραγματοποιείται αυτό δεν έχουν ακόμη βρεθεί.

Έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι λίθοι υποτροπίασαν σε χαμηλότερους ρυθμούς σε ασθενείς με ένα σε αντίθεση με ασθενείς με δύο νεφρά. Οι χαμηλότεροι ρυθμοί σχηματισμού λίθων στους μονόνεφρους, εν μέρει μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι αναζητούν ιατρική βοήθεια πολύ περισσότερο σε σχέση με τους λιθιασικούς με δύο νεφρά.

Λίθοι σε μοσχεύματα σπάνια αναφέρονται. Στις περισσότερες περιπτώσεις θεωρείται ότι ο σχηματισμός πραγματοποιείται μετά τη μεταμόσχευση. Τα μοσχεύματα ωστόσο, περιέχουν πιο συχνά λίθους από ότι αναμένεται. Οι πέτρες στα νεφρά είναι ένα σπάνιο κλινικό φαινόμενο στη μεταμόσχευση νεφρού. Η συχνότητα εμφάνισης κυμαίνεται μεταξύ 0,2% - 1,7%. Οι διάφοροι αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν υπερπαραθεροειδισμό, νεφρική σωληναριακή οξέωση, μεταβολική ασθένεια, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, παρεμπόδιση παροχέτευσης, παρουσία ξένων σωμάτων π.χ stents. Η αντιμετώπιση της λιθίασης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι η ίδια με των άλλων λιθιασικών ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sensitivity to meat protein intake and hyperoxaluria in idiopathic calcium stone formers -- *Kidney International*, Vol 59 (2001), pp. 2273-2281
2. High urinary excretion level of citrate and magnesium in children: potential etiology for the reduced incidence of pediatric urolithiasis -- *Urol Res* (1998) 26: 209-213
3. Possible causes for the low prevalence of pediatric urolithiasis -- *Urol Res* (1999) 53: 1229-
4. Effect of ascorbate supplements on urinary oxalate and risk of kidney stones -
- Letters to the editors, May 2000 Vol 100 No 5
5. Vitamin A and urolithiasis -- *Clinica Chimica Acta* 269 (1998) 147-157
6. Effect of acute load of grapefruit juice on urinary excretion of citrate and urinary risk factors for renal stone formation -- *Digest Liver Dis* 2002; 34 (Suppl.2): S160-3
7. The dietary habits of idiopathic calcium stone-formers and normal control subjects -- *BJU International* (2000), 85, 616-620
8. Recurrent renal stone disease – advances in pathogenesis and clinical management -- *THE LANCET* Vol 358, August 25, 2001
9. Association of dietary fatty acids with urinary oxalate excretion in calcium oxalate stone formers in their fourth decade -- *BJU International* (2002), 89, 842-846
10. Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis -- *Kidney International*, Vol 64 (2003), pp. 2204-2213
11. A family-based study of metabolic phenotypes in calcium urolithiasis -- *Kidney International*, Vol 60 (2001), pp. 1141-1147
12. Stone disease in kidney transplantation -- *Transplantation Proceedings*, 36, 187-189 (2004)
13. Urinary oxalate is not increased by vitamin B6 depletion in young women -- *Nutrition Research*, Vol 17, No. 10, pp. 1499-1502, 1997
14. Urolithiasis in childhood -- *Pediatr Surg Int* (2000) 16: 60-63
15. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis -- *Kidney International*, Vol 65 (2004), pp. 1422-1425
16. Dietary habits of patients with renal stone disease in Greece -- *Journal of Human Nutrition and Dietetics* (1999), 12, 47-51
17. Percutaneous stone surgery in the obese: outcome stratified according to body mass index -- *BJU International* (2004), 93, 1296-1299
18. Increased urinary excretion of lipids by patients with kidney stones -- *British Journal of Urology* (1996), 77, 506-511
19. A prospective study of nonmedical prophylaxis after a first kidney stone -- *BJU International* (1999), 84, 393-398
20. Urolithiasis in pregnancy. II: management -- *BJU International* (2002), 89, 819-823
21. Η πρακτική αντιμετώπιση των ουρολογικών προβλημάτων στην κύηση και στον τοκετό -- Στέφανος Κ. Αντωνίου, Κων/νος Μ. Σκρεπετεής
22. Evaluation of the patient with established nephrolithiasis -- *Up to Date* Vol. 12, No. 1
23. Ουρολογία -- Γ.Α. Μπαρμπαλιάς

24. 9^ο Μετεκπαιδευτικό παιδιατρικό διήμερο, Δεκέμβριος '96, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Β' Παθολογικός Τομέας
25. Role of nutrition in the formation of calcium-containing kidney stone -- *Nephron Physiol* 2004;98:p55-p63
26. Nephrocalcinosis in neonates -- *Up to Date* Vol. 13, No. 1
27. Nephrolithiasis during pregnancy -- *Up to Date* Vol. 13 No. 1
28. Obesity raises risk of kidney stones -- *Kidney International* (2004) 65, 386-392
29. Urethral calculi: presentation and management -- *BJU International* (2004), 93, 549-552
30. Patient Information: Kidney stones -- *Up to Date* Vol. 13 No. 1
31. The management of complex renal stones -- *BJU International* (2000), 86, 919-928
32. The management of stone disease -- *BJU International* (2002), 89 (Suppl. 1), 62-68
33. Magnesium status of patients with renal stones and its effect on urinary citrate excretion -- *BJU International* (2002), 90, 635-639
34. Uric acid nephrolithiasis -- *Up to Date* Vol.13, No. 1
35. Management of ureteric stones: issues and controversies -- *BJU International* (2005), 95, Suppl. 2, 85-93
36. Management of ureteral calculi -- *Up to Date* Vol. 13, No. 1
37. The first kidney stone and asymptomatic nephrolithiasis -- *Up to Date* Vol. 13, No. 1
38. Prevention of recurrent calcium stones -- *Up to Date* Vol 13, No. 1
39. The architecture and composition of uroliths -- *British Journal of Urology* (1998), 82, 781-784
40. Effects of phytate and pyrophosphate on brushite and hydroxyapatite crystallization -- *Urol Res* (2000) 28: 136-140
41. Cystine stones -- *Up to Date* Vol. 13, No. 1
42. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease -- *BJU International* (2001), 88: 158-168
43. Resistive index in renal colic: a prospective study -- *BJU International* (1999) 81: 378-382
44. The incidence of lower-pole nephrolithiasis – increasing or not? -- *British Journal of Urology* (1996), 82, 12-15
45. Metabolic characteristics of the elderly with recurrent calcium oxalate stones - - *BJU International* (1999), 83, 924-928
46. Kidney Stones, Carbonic Anhydrase Inhibitors and the Ketogenic Diet -- *Epilepsia* 43 (10)Q 1168-1171, 2002
47. Characteristics of nanobacteria and their possible role in stone formation -- *Urol Res* (2003), 31: 47-54
48. Impact of urometabolic evaluation on prevention of urolithiasis: a prospective study: *Urol* 52: 384-391, 1998
49. Effects of low animal protein in high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis -- *Kidney International*, Vol. 37, (2000), pp. 1115-1123
50. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities -- *Am J Med.* 2003; 115; 26-32
51. Risk factors for idiopathic calcium stones -- *Up to Date* Vol. 13 No.1

52. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants -- *Urol Res* (2002) 30: 35-47
53. Expression of Tamm-Horsfall protein in stone-forming rat models -- *British Journal of Urology* (1998), 81, 14-19
54. Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis -- *Up to Date* Vol. 13, No. 1
55. Idiopathic calcium oxalate urolithiasis: risk factors and conservative treatment -- *Clinica Chimica Acta*, 345 (2004) 17-34
56. Are bacterial proteins part of the matrix of kidney stones -- *Microbial Pathogenesis*, 1998, 25, 197-201
57. Διερεύνηση Νεφρολιθίασης -- Φιλαδέλφια Κομμιανού
58. The association of androgen- and oestrogen- receptor gene polymorphisms with urolithiasis in men -- *BJU International* (2001), 88, 432-436
59. Εγχειρίδιο Διαιτητικής -- Jean Lederer
60. Urinary infection stones -- *International Journal of Antimicrobial Agents* 19 (2002) 488-498
61. Kidney stones -- *The Lancet*, Vol 351, June 13, 1998
62. Calcium Oxalate aggregation in whole urine, new aspects of calcium stone formation and metaphylaxis -- *European Urology* 43 (2003), 421-425
63. From stones to bones: The biology of CIC chloride channels -- *Current Biology* 2001, 11: R620-R628
64. Effect of cola consumption on urinary biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis -- *Urol Res* (1999) 27: 77-81
65. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion -- *Kidney International*, Vol 66 (2004), pp 676-682
66. History of Kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease -- *Ann Epidemiol* 2004: 14: 222-228
67. Urinary glycosaminoglycans as risk factors for uric acid nephrolithiasis: case control study in a Sardinian genetic isolate -- *Urology* 62: 416 – 420 (2003)
68. Dietary supplementation with cranberry concentrate tablets may increase the risk of nephrolithiasis -- *Urol* 57: 26 (2001)
69. Σύγχρονη διατροφή & διαιτολογία -- Γ. Παπανικολάου
70. Ο νεφρός με μια ματιά -- Callaghan-Brenner
71. Ειδική διαιτητική -- Ξ. Οικονόμου
72. Ιστολογία -- Gartner – Hiatt
73. Λιθίαση του ουροποιητικού -- Αθ. Ν. Κωστακόπουλος
74. Η φυσιολογία του ανθρώπου -- Ολυμπία Γκίμπα – Τζιαμπίρη
75. Συνοπτική παθολογική ανατομική -- Ευθύμιος Σιβρίδης
76. Αρχές Φυσιολογίας -- B.M Berne – M.N. Levy
77. Εσωτερική Παθολογία -- Harrison
78. Ιατρική Μικροβιολογία -- Αντωνιάδης Α. – Αντωνιάδης Γρ.
79. Σημειώσεις Νεφρολογίας -- Ι. Στεφανίδης
80. Φαρμακολογία -- Θεοχαρίδης
81. Handbook of Nutrition and the Kidney -- W. Mitch – S. Klahr