

Kamica nerkowa a nadciśnienie tętnicze

— wybrane aspekty

Nephrolithiasis and arterial hypertension

Summary

Nephrolithiasis is a general, chronic metabolic disease which is characterized by producing renal deposits which come from normal or abnormal urine components. Nephrolithiasis occurs frequently in population studies results: 2% in Poland. Arterial hypertension occurs in 29% of Polish population. Nephrolithiasis is related with the high risk of future hypertension. On the other hand the patients with nephrolithiasis are more often hypertensive than general population. It is suggested that hypertension and nephrolithiasis have common roots in particular: the insulin resistance state.

Among underestimated pro-lithogenic elements, besides the hypercalciuria which should be treated as an important screening factor, there are some hypotensive drugs: β -blockers, diuretics and ACE inhibitors which may cause nephrolithiasis.

There is a suggestion that nephrolithiasis and hypertension at least partially demonstrate common metabolic disturbances, they are both risk factor and a result to each other, but no such statement is mentioned in JNC VII, ESH-ESC, PTNT.

key words: nephrolithiasis, hypertension, metabolism
Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 5, pages 327–334.

W warunkach fizjologicznych do krystalizacji oraz wbudowywania kryształów nieorganicznych do struktury organicznej u człowieka dochodzi w trak-

cie formowania tkanki kostnej i zębów. Niestety, jako proces niepożądany zjawiska te obserwuje się między innymi w tworzeniu kamicy żółciowej, w artropatiach, w kalcyfikacji naczyń, odkładaniu złogów w tkankach miękkich oraz w kamicy moczowej.

Kamica nerkowa jest przewlekłą chorobą ogólnoustrojową charakteryzującą się tworzeniem i obecnością w układzie kielichowo-miedniczkowym i miąższu nerki złogów ukształtowanych ze składników prawidłowego lub patologicznie zmienionego moczu. Kamica jest trzecią pod względem częstości chorobą układu moczowego (po zakażeniach układu i po gruczolaku stercza u mężczyzn).

Choroba dotyka około 2% populacji Polski, a jedyne dostępne duże badania populacyjne *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES III) przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w latach 1988–1994 wskazują na wzrastającą częstość kamicy w subpopulacji osób rasy białej w wieku 20–74 lat — nawet do 5,2% populacji, ze szczególnym uwzględnieniem tego wzrostu w grupie starszych mężczyzn [1]. Jest to ponad 30-procentowy wzrost w porównaniu z badaniami NHANES z lat 1976–1988. Należy jednak zwrócić również uwagę na postęp technik diagnostycznych, jaki dokonał się w ostatnich latach XX wieku, a więc poprawę wykrywalności przypadków bezobjawowej kamicy.

Z badań przeprowadzonych we Włoszech w latach 1993–1994 częstość kamicy szacowano na około 1,7% populacji [2], czyli na poziomie zbliżonym do obserwowanego w naszym kraju. Z kolei również we włoskim badaniu *The Gubbio Population Study* częstość kamicy wśród ocenianych 3250 osób wyniosła aż 6,5% [3].

Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem, a wysoka częstość nawrotów epizodów sięga 50% chorych w ciągu 5 lat, a nawet 75% chorych w ciągu 20 lat, chociaż śmiertelność związana z kamica w ciągu

Adres do korespondencji: dr med. Marek Kretowicz
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Marii-Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel./faks: (052) 585–40–30
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl



Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

ostatnich kilkudziesięciu lat znacznie się obniżyła dzięki postępowi diagnostyki oraz inwazyjnych i nieinwazyjnych metod leczniczych.

Kamica nerkowa jest wyzwaniem klinicznym dla urologów, nefrologów, a ostatnio także hipertensjologów, chociaż głównie ci ostatni patrzą na problem w szerokim kontekście nerkowej manifestacji złożonych zaburzeń metabolicznych, będących wypadkową wpływu licznych czynników uwarunkowanych genetycznie (wrodzonych) oraz nabytych (środowiskowych) oddziałujących także na wzrost wartości ciśnienia tętniczego.

Złogi składają się głównie z macierzy organicznej, która inkrustowana jest składnikami krystalicznymi. Procesem powstawania złogów w moczu, który jest taki sam dla wszystkich złogów, rządzą prawa fizyki: w ściśle określonych warunkach powstaje przesycony roztwór krystaloidów, czemu sprzyjają niedostateczna aktywność inhibitorów tego procesu, nadmiar promotorów litogenezy oraz występowanie substancji będących jądrem krystalizacji (nukleacja kryształów następuje najczęściej na jądrze białkowym — złuszczonej komórki lub bakterii). Wymienionym procesom sprzyjają podwyższenie stężenia w moczu substancji wchodzących w skład złogu, wahania pH moczu, zakażenia układu moczowego oraz znaczące zmniejszenie objętości wydalanego moczu.

Powstawaniu złogów może sprzyjać długotrwała farmakoterapia, między innymi witaminą C (kwasem askorbinowym), witaminą D (1,25-dihydroksycholekalcyferolem), glikokortykosteroidami, preparatami wapnia, topiramatem (lek przeciwpadaczkowy — Topamax), inhibitorami anhidrazy węglanowej, indinavirem (lek antyretrowirusowy — inhibitor proteazy), teofiliną czy salicylanami. Farmakoterapia powszechnie stosowanymi lekami hipotensyjnymi (m.in. inhibitorami angiotensyny II, diuretykami pętlowymi i β -adrenolitykami) również negatywnie wpływa na tworzenie się kamicy.

Niekorzystne znaczenie mają także stany prowadzące do zachwiania optymalnego bilansu wodnego ustroju (przewlekłe biegunki lub wymioty, przebywanie w środowisku wysokich temperatur), długotrwałe unieruchomienie lub mała aktywność fizyczna (stany po urazach, zaburzenia neurologiczne, nadwaga i otyłość), przyjmowanie w diecie nadmiernych ilości białek zwierzęcych, sodu i szczawianów, zbyt małe spożycie potasu i magnezu oraz zakażenia układu moczowego bakteriami alkalinizującymi mocz szczególnie z rodzaju *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* i *Mycoplasma* [4, 5]. Wynika z tego, że duże grupy pacjentów, a także osób pozornie zdrowych charakteryzują się zwiększonym ryzykiem rozwoju kamicy.

Kamica nerek może mieć charakter pierwotny (brak ustalonych przyczyn powstania zaburzeń metabolicznych) lub wtórny (np. wady układu moczowego, występowanie chorób jelita cienkiego, np. choroby Leśniowskiego-Crohna, przetoki jelitowej; zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej wynikające z innych chorób ogólnoustrojowych).

Aż około 75% złogów zawiera wapń (w postaci szczawianu wapnia, fosforanu wapnia — apatyty lub bruszytu, a często mieszaniny tych związków) i najczęściej współwystępuje z tak zwaną idiopatyczną hiperkalciurią. Kolejne 10% stanowią złogi złożone z kwasu moczowego, 10% z fosforanu amonowo-magnezowego (złogi struwitowe), znacznie rzadziej występują złogi cystynowe, ksantynowe i krzemianowe [4, 6]. Do powstawania złogów prowadzą zaburzenia gospodarki wapniowej, fosforanowej, przemiany kwasu szczawianowego, a także zaburzenia gospodarki purynowej [7].

Zaburzenia biochemiczne prowadzące do powstawania złogów w układzie moczowym przedstawiono w tabeli I.

Do powstania kamicy mogą więc prowadzić liczne i złożone zaburzenia metaboliczne, które mają charakter przewlekły, cechują się skomplikowanymi związkami przyczynowo-skutkowymi oraz decydują o nawrotowości objawów choroby. Złogi w układzie moczowym są jedynie końcowym efektem działania patomechanizmów, które kumulują się i współuczestniczą w niepożądanym ciągu zdarzeń mogących prowadzić także do pogorszenia funkcji nerek, a w konsekwencji nawet do konieczności leczenia nerkozastępczego. Kamica przez długi czas może przebiegać bez uchwytanych objawów klinicznych.

Niewiele wiadomo na temat przewlekłego wpływu kamicy nerkowej na upośledzenie funkcji nerek, czyli jakie są jej konsekwencje kliniczne. We

Tabela I. Zaburzenia metaboliczne sprzyjające występowaniu kamicy nerkowej

Table I. Metabolic disturbances leading to nephrolithiasis

Wykładniki biochemiczne	
Hiperkalciuria	M: > 300 mg/24 h (7,5 mmol/24 h) K: > 250 mg/24 h (6,24 mmol/24 h)
Hiperurykozuria	M: > 800 mg/24 h (4,76 mmol/24 h) K: > 759 mg/24 h (4,46 mmol/24 h)
Hiperoksaluria	> 40–45 mg/24 h
Hipocitraturia	< 320 mg/24 h (1,7 mmol/24 h)
Hipomagnezuria	< 1,5 mmol/24 h
Hipercystynuria	> 250 mg cystyny/1 mg kreatyniny
Zbyt kwaśny odczyn moczu	pH < 5,5

Framingham Offspring Study w około 20-letniej obserwacji pojawienie się *de novo* choroby nerek (definiowanej jako obniżenie przesączania kłębuszkowego [GFR, *glomerular filtration rate*] poniżej 60 ml/min/1,73 m²) wiązało się z obecnością nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, hiperlipidemią, wyższymi wartościami wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i paleniem tytoniu, nie podkreślono takiej zależności statystycznej w przypadku kamicy nerek [8]. Natomiast na podstawie retrospektywnej analizy epidemiologicznej około 550 pacjentów hospitalizowanych stwierdzono, że występowanie kamicy moczowej jest czynnikiem ryzyka przewlekłej choroby nerek [9].

Dopiero w badaniu NHANES III [10] po raz pierwszy wykazano, że w ocenie statystycznej, niezależnie od innych czynników, w grupie chorych z kamimą moczową i BMI przekraczającym 27 kg/m² GFR (obliczone zgodnie z algorytmem MDRD *Study* [11]) było o 3,4 ml/min/1,73 m² mniejsze niż w odpowiadającej im grupie kontrolnej osób bez kamicy. Taka zależność nie występowała u osób z BMI poniżej 27 kg/m². Jest to interesująca obserwacja, gdyż wskazuje na związek kamicy z pogorszeniem GFR oraz sugeruje, że nerka jest tym miejscem, w którym potencjalnie współdziałają kamica nerkowa i zespół metaboliczny. W tym przypadku nie można wykluczyć także wpływu zaburzeń hemodynamiki kłębuszka i podwyższonego ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, które stwierdza się u osób z podwyższonym BMI, a które mogą się poprawić po obniżeniu masy ciała.

Evan i wsp. [12] kontynuując wcześniejsze prace (Randall 1937 r.), wykazali w badaniach biopłatów nerek ludzkich z użyciem mikroskopu elektronowego, że w przypadku pierwotnej kamicy szczawianowej fundamentalnym zjawiskiem, które negatywnie wpływa na stan funkcjonalny i czynnościowy nefronu, jest odkładanie złogów fosforanu wapnia (apatytu) w błonie podstawnej części cienkiej ramienia pętli Henlego, które powiększają się w śródmiąższu aż pod nabłonek cewek.

Może to częściowo wynikać z hiperkalciurii [13], a sprzyja zjawisku nukleacji i odkładaniu złogów szczawianu wapnia oraz śródmiąższowemu zapaleniu i włóknieniu nerki, chociaż mechanizmy związane z inicjalizacją i najwcześniejszymi etapami powstawania złogów w nerce i ewentualnym uszkodzeniem cewek są nadal przedmiotem intensywnej dyskusji [12, 14].

Uważa się, że zarówno złogi struwitowe, jak i złożone z kwasu moczowego sprzyjają pogorszeniu filtracji kłębuszkowej ocenianej jako GFR w stopniu wyższym niż złogi o innej budowie chemicznej, co

można przynajmniej częściowo tłumaczyć wyższymi wartościami BMI chorych z kamimą struwitową lub moczową [15–17].

Nie zaobserwowano pogorszenia przebiegu choroby w grupie pacjentów z kamimą moczową po jednostronnej nefrektomii, a więc po utracie połowy czynnego miąższu [17].

W badaniu przeprowadzonym w ośrodku paryskim w ciągu 12 lat wśród kolejnych 1391 pacjentów włączonych do leczenia nerkozastępczego tylko u 45 z nich (3,2%) jako przyczynę schyłkowej niewydolności nerek podawano kamimą układu moczowego (z czego najczęściej występowała kamica struwitowa: 42,2%, moczowa: 26,7% i zaburzenia genetyczne: 17,8%) [18]. Wydaje się więc, że jest to dość rzadka przyczyna schyłkowej niewydolności nerek, tym bardziej jeżeli odnosi się ją do częstości nefropatii cukrzycowej oraz nadciśnieniowo-niedokrwiennej.

Spółcześnie krajów wysoko uprzemysłowionych cechują się wzrastającą średnią wieku oraz zwiększaniem się liczby osób z nadwagą i otyłością, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju kamicy [19]. Kompleks zaburzeń metabolicznych występujących często u osób z otyłością typu brzuszno, a także ze skłonnością do powstawania złogów w układzie moczowym składa się na zespół metaboliczny, u podstaw którego zwykle na pierwszy plan wysuwa się insulinooporność.

U ludzi insulina zwiększa frakcyjne wydalanie wapnia, a także jego wchłanianie z przewodu pokarmowego. Hiperinsulinemia poposiłkowa, jak również hiperinsulinemia w przebiegu insulinooporności sprzyjają zwiększeniu kalciurii, a więc są czynnikami prolitogennymi zarówno u osób zdrowych, jak i w cukrzycy typu 2, u podstaw której leży insulinooporność.

W grupie ponad 500 chorych z kamimą nerkową wykazano, że niezależnie od płci nadwaga i otyłość są związane ze zwiększonym ryzykiem występowania złogów szczawianu wapnia (zwiększonym wydalaniem promotorów i zmniejszonym inhibitorów litogenezy z moczem). W badaniu tym u chorych z kamimą wskaźnik BMI korelował dodatnio z wydalaniem kwasu moczowego, amoniaku i fosforanów z moczem oraz ujemnie z pH moczu (czyli z czynnikami prolitogennymi). Nie stwierdzono natomiast częstszego występowania nadciśnienia tętniczego w porównaniu z populacją ogólną [20].

Udowodniono, że insulinooporność z wtórną hiperinsulinemią wiąże się z obniżeniem pH moczu najprawdopodobniej na drodze zmniejszenia wydalania amoniaku z moczem na skutek zmniejszenia jego biosyntezy w cewkach bliższych, spadku zdol-

ności do buforowania jonu wodorowego, a więc sprzyjają powstawaniu warunków dla krystalizacji kwasu moczowego. Pacjenci z kamicą moczanową charakteryzowali się bardziej wyrażoną insulinoopornością oraz otyłością typu brzusznej w stosunku do grupy kontrolnej bez kamicy.

Natomiast podanie insuliny osobom zdrowym z grupy kontrolnej, bez kamicy wywoływało w efekcie alkalizację moczu, a więc efekt przeciwny do obserwowanego u chorych [21]. Wiadomo jednak, że hiperinsulinemia, a więc insulinooporność, zmniejsza klirens nerkowy kwasu moczowego.

Wykazano, że przyczyną hiperurykozurii w nawrotowej kamicy wapniowej może być upośledzenie transportu kwasu moczowego w nefronie wynikające z defektów cewkowych [22], chociaż najczęściej jest to nadmierna zawartość puryn w diecie lub wzmożona produkcja endogenna kwasu moczowego.

W kolejnym badaniu z udziałem dużej grupy 4883 pacjentów z kamicą stwierdzono ujemną korelację pomiędzy masą ciała i BMI a wartościami pH moczu niezależnie od płci [15]. Może to świadczyć o potencjalnym związku między nerkowym wpływem insuliny w warunkach insulinooporności, a także wskazywać na potencjalną korzyść terapeutyczną wynikającą z poprawy insulinooporności tkanek, obniżenia masy ciała i normalizacji BMI.

W prospektywnej ocenie *Health Professionals' Follow-Up Study* w grupie ponad 50 000 mężczyzn wykazano dwukrotnie częstsze występowanie zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i kamicy w grupie probantów z dną moczanową niż w grupie bez dny. Dnę moczanową rozpoznano u 5% badanych mężczyzn [23].

Mimo swojego rozpowszechnienia w populacji kamica nerkowa i jej odległe powikłania nie stanowią problemu społeczno-ekonomicznego porównywalnego z nadciśnieniem tętniczym i związanymi z nim śmiertelnymi powikłaniami układu sercowo-naczyniowego.

Najnowsze dostępne wyniki badań epidemiologicznych dotyczących występowania i leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce (NATPOL III PLUS) nie napawają optymizmem. Aż 29% badanej populacji, czyli około 8,6 mln osób, ma ciśnienie tętnicze powyżej 140/90 mm Hg. Dalekie od oczekiwań są także efekty leczenia hipotensyjnego.

Dotychczas ukazało się niewiele prac podejmujących rzetelną próbę oceny złożonych związków przyczynowo-skutkowych między występowaniem nadciśnienia tętniczego i kamicy nerkowej. A przecież istnieje pewne znaczące podobieństwo: zarówno złoć, jak i podwyższone wartości ciśnienia tętniczego są zjawiskami patologicznymi. Jednak oba zja-

wiska są objawami, które odzwierciedlają rezultat niepożądanych procesów metabolicznych, może w części o zbliżonej etiologii.

Wśród zwierząt kamica moczowa jest nieczęstym zjawiskiem, chociaż u szczurów z nadciśnieniem tętniczym (SHR, *spontaneously hypertensive rats*) wykazano zwiększone ryzyko kamicy w porównaniu ze zwierzętami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [24].

Jednym z nielicznych polskich badań była ocena 874 chorych w wieku około 40 lat z kamicą moczową, przeprowadzona przez zespół profesora Franciszka Kokota w południowo-zachodniej Polsce. Ujawniło ono u 31% tych chorych nadciśnienie tętnicze, a jego częstość była 2,8-krotnie wyższa w porównaniu z ogólną populacją tamtego regionu w tym samym czasie (stosowano kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego z 1998 r.). Co interesujące, nie stwierdzono różnic pod względem takich parametrów metabolicznych, jak: oksaluria, urykemia, kalciuria, a więc czynników prolitogennych między chorymi z kamicą współlistniejącą z nadciśnieniem a chorymi tylko z kamicą [25].

W badaniu włoskim u 258 chorych z kamicą moczową nadciśnienie tętnicze występowało u 24,8% z nich, a więc w odsetku zbliżonym do populacji ogólnej. Należy jednak podkreślić, że po przeprowadzeniu oceny biochemicznej składu złoć nadciśnienie rozpoznano u 46% chorych z kamicą moczową i u 41% z kamicą struwitową. Może się to częściowo wiązać z wyższym wiekiem badanych podgrup pacjentów. Interesujące jest także stwierdzenie, że hiperkalciuria występowała częściej u nieleczonych chorych z nadciśnieniem niż u chorych leczonych oraz w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem, co w sposób pośredni sugeruje korzystny wpływ terapii hipotensyjnej na zmniejszenie ryzyka rozwoju złoć [26].

Brytyjskie badanie porównujące małą grupę 36 pacjentów z kamicą z grupą kontrolną składającą się z osób zdrowych ujawniło wyższe wartości ciśnienia skurczowego w grupie chorych, niezależnie od wpływu BMI [27].

Badanie populacyjne około 3000 mężczyzn w Stanach Zjednoczonych ujawniło kamicę u około 6,2% (co potwierdza cytowane wcześniej dane z badania NHANES III); w grupie osób z kamicą 31,5% miało nadciśnienie tętnicze w porównaniu z 22,7% w populacji kontrolnej [28]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w tym badaniu rozpoznanie kamicy opierało się na danych uzyskanych na podstawie pytań kwestionariusza, a więc jedynie nieobiektywnego wywiadu.

Dotychczas cytowane prace ujawniały zwiększoną częstość nadciśnienia tętniczego u chorych z rozpo-

znaną kamicą nerkową. Nie dostarczały jednak przesłanek do stwierdzenia, czy kamica poprzedzała pojawienie się podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego oraz czy nadciśnienie jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia kamicy.

W tej perspektywie interesujące dane przynosi badanie *follow-up Olivetti Prospective Heart Study*, w którym 8-letniej obserwacji poddano populację 381 mężczyzn z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Na ich podstawie stwierdzono, że występowanie kamicy nerkowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się nadciśnienia tętniczego w przyszłości [29].

Podobny wniosek postawiono także na podstawie badania *Health Professionals' Follow-Up Study*, gdzie kamica wiązała się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego w przyszłości [30].

W 10-letniej obserwacji grupy 688 mężczyzn wykazano, że kamica pojawiła się jedynie u 13,4% osób z prawidłowym ciśnieniem w porównaniu z 20,3% chorych z nieleczonym nadciśnieniem i 32,8% chorych leczonych; różnice były znamienne statystycznie [31]. Paradoksalna wyższa częstość kamicy u chorych leczonych z powodu nadciśnienia niż u nieleczonych może wynikać z tego, że u pacjentów leczonych kumulowało się więcej czynników ryzyka metabolicznego i powikłań narządowych, co było powodem wcześniejszego rozpoczęcia terapii hipotensyjnej; nie można także wykluczyć jatrogennego efektu w postaci działań niepożądanych stosowanych leków (brak informacji o stosowanych lekach).

W 8-letniej obserwacji 500 mężczyzn również uznano nadciśnienie tętnicze za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia kamicy (ryzyko dwukrotnie wyższe niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia) [32].

Interesujących danych dostarcza również badanie około 130 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (definiowanym jako ciśnienie rozkurczowe powyżej 95 mm Hg) bez kamicy nerkowej, których poddano średnio około 8-letniej obserwacji. Wykazano, że w tej grupie ryzyko pojawienia się kamicy jest wyższe nawet w wypadku stosowania farmakoterapii hipotensyjnej (niezależnie od rodzaju leku) niż w odpowiedniej grupie kontrolnej bez nadciśnienia. Trzeba jednak zaznaczyć, że w badaniu tym pacjenci z nadciśnieniem charakteryzowali się już na początku wyższym BMI i hiperlipidemią oraz większym wydalaniem szczawianów z moczem, zaś u mężczyzn dodatkowo występowała hiperurykemia oraz większe wydalanie kwasu moczowego przy prolitogennym składzie moczu niż w grupie kontrolnej [33].

Wśród czynników patogenetycznych, które mogą być wspólne dla kamicy nerkowej i nadciśnienia tętniczego i chociaż w części tłumaczyć ich współwystępowanie, oprócz insulinooporności wymienia się

także zaburzenia gospodarki wapniowej — tak zwana „hipoteza jonowa”. Współczesna biologia molekularna dostarcza dowodów z badań eksperymentalnych, głównie przeprowadzonych na zwierzętach, w których wykazano, że zmiany stężeń wapnia i magnezu (oraz ich wzajemnego stosunku) w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń tętniczych mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz że insulinooporności towarzyszą zaburzenia metabolizmu wapnia [34, 35].

Kalcemia i kalciuria są związane z trzema głównymi narządami biorącymi czynny udział w utrzymaniu homeostazy wapniowej: nerkami, kośćmi, jelitami. W związku z tym z patofizjologicznego punktu widzenia wyróżnia się hiperkalciurię pochodzenia nerkowego, resorpcyjną i absorpcyjną.

Pierwotna hiperkalciuria nie jest jednolitą jednostką chorobową, lecz zbiorem licznych możliwych defektów uwarunkowanych zarówno jedno-, jak i wielogenowo. Aż 70% wapnia jest wchłaniane w cewce bliższej [36]. Hiperkalciuria jest ważnym elementem diagnostyki kamicy ze względu na powszechność oznaczania i potencjalną odwracalność. Dotyczy około 40% chorych z kamicą nerkową i mniej niż 10% populacji ogólnej [13].

Wśród czynników sprzyjających powstawaniu złogów w układzie moczowym nie można pominąć zaburzeń gospodarki fosforanowej, a więc hipofosfatemii, która powstaje na skutek hiperfosfaturii spowodowanej mutacją układów transportujących w nerce [37] (tab. II).

Pierwotna nadczynność przytarczyc wynikająca z nadmiernego wydzielania parathormonu (PTH)

Tabela II. Przyczyny hiperkalciurii

Table II. Causes of hypercalciuria

Samoistna hiperkalciuria u osób dorosłych:
— absorpcyjna typu 1, 2, 3
— nerkowa
Pierwotna nadczynność przytarczyc
Dystalna kwasica cewkowo-nerkowa
Długotrwałe unieruchomienie
Nadmierna podaż białek, sodu, glukozy, etanolu
Zespół mleka i alkaliów
Nadmiar witaminy D ₃
Choroba Cushinga i glikokortykoterapia
Nowotwory kości pierwotne i przerzutowe (osteoliza lub paraneoplasja)
Choroba Pageta
Nadczynność tarczycy
Sarkoidoza, gruźlica

wiąże się ze wzrostem kalcemii z hipofosfatemią i hiperkalciami, z naciśnieniem tętniczym i rozwojem kamicy moczowej. Chociaż opisano również hiperkalcemię hipokalciiyczną spowodowaną inaktywującą mutacją receptora wapniowego, hiperkalcemia nie hamuje zwrotnie sekrecji PTH, a więc nie prowadzi do hiperkalcemii i rozwoju kamicy moczowej. Ryzyko rozwoju kamicy nerkowej dopiero po około 10 latach od parathyreidektomii, a więc normalizacji stężenia PTH zrównuje się z ryzykiem w grupie ludzi zdrowych.

Mimo że już w latach 50. ubiegłego wieku Albright opisywał związek hiperkalcemii z kamicą nerek, dopiero w ostatnich latach przeprowadzono pierwsze prospektywne populacyjne badanie, w którym wykazano prawie liniowy związek zarówno kalcemii, jak i stężenia wapnia w moczu z ryzykiem pojawienia się kamicy w ciągu 7 lat. Co więcej, na podstawie tego badania kalcemii i stężenie wapnia w moczu można uznać za przesiewowe populacyjne badania w kierunku kamicy. Niestety, autorzy pracy nie odnieśli się do wartości ciśnienia tętniczego w badanej grupie [3].

W badaniu populacyjnym *Nurses' Health Study II* w grupie 96 245 relatywnie młodych kobiet (27–44 lat) w ciągu 8-letniej obserwacji wykazano, że przyjmowanie w diecie zwiększonych ilości wapnia zmniejsza ryzyko wystąpienia kamicy, jak również, że przyjmowanie suplementacji wapnia tego ryzyka nie zwiększa. Autorzy pracy nie donoszą o roli naciśnienia tętniczego w badanej grupie [38].

Należy podkreślić niedoceniany aspekt prolitogenny niektórych leków stosowanych powszechnie w terapii naciśnienia. Przy założeniu, że kamica moczowa jest czynnikiem sprzyjającym wzrostowi ciśnienia tętniczego, a w dłuższej perspektywie powoduje również pogorszenie funkcji wydalniczej nerek, należy ponownie krytycznie rozpatrzyć wybór leku hipotensyjnego.

Grupa leków blokujących receptory β -adrenergiczne układu współczulnego jest zróżnicowana zarówno pod względem selektywności receptorowej, jak i zdolności do rozszerzania naczyń tętniczych. Pobudzenie układu współczulnego odgrywa rolę w fizjologicznym hamowaniu pulsacyjnego wydzielania PTH przez przytarczycę, które są unerwione przez zakończenia nerwów współczulnych. W badaniu przeprowadzonym u ludzi wykazano, że esmolol (krótkodziałający, selektywny β_1 -adrenolityk bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej) w trakcie podawania parenteralnego zwiększa ilość wydzielanego PTH [39], a więc może być czynnikiem prolitogennym.

Od dawna wiadomo o hiperkalciuretycznym (na skutek zahamowania reabsorpcji jonów wapnia

w części grubościenną pętli Henlego) działaniu diuretyków pętlowych (np. furosemidu), które sprzyja także zwiększeniu wydalania z moczem magnezu i potasu. Hipokaliemia może powodować również zmniejszenie wydalania cytrynianów z moczem.

Ocena gospodarki wapniowej u ludzi w warunkach kontrolowanych jest utrudniona, gdyż wiąże się z koniecznością utrzymania stałego reżimu dietetycznego. Dlatego wiele informacji wnoszą badania na modelu zwierzęcym, w których wykazano, że stosowanie chlortalidonu (diuretyk tiazydowy) zmniejsza wydalanie wapnia i fosforu z moczem przy wzroście wydalania szczawianów, co nie powoduje jednak akceleracji powstawania kryształów szczawianu wapnia. W grupie leczonej chlortalidonom formowało się mniej złogów niż w grupie kontrolnej. Potwierdza to cytowane wcześniej dane [12, 14] o kluczowej roli fosforanu wapnia w inicjalizacji tworzenia się złogów.

Terapia tiazydami prowadzi do zwiększenia wydalania potasu z moczem, co może przynosić efekt w postaci hipokaliemii, obniża pH wewnątrzkomórkowo, powodując zasadowicę metaboliczną, i sprzyja zmniejszeniu wydalania cytrynianów z moczem — czynnika przeciwdziałającemu powstawaniu złogów. Substytucja cytrynianu potasu koryguje te zaburzenia [40].

Inhibitory konwertazy angiotensyny, uważane do tej pory za neutralne metabolicznie, mogą sprzyjać ograniczeniu wydalania z moczem czynników antylitogennych, a więc mogą działać prolitogennie. Angiotensyna II między innymi zwiększa wewnątrzkomórkowo wartość pH w cewce bliższej nefronu (poprzez stymulację kanału błonowego Na^+/H^+), co wpływa na układ enzymatyczny odpowiedzialny za metabolizm cytrynianów. Wpływ enalaprilu oceniano w grupie zwierząt i u ludzi. Wykazano, że zarówno u zwierząt, jak i u ludzi enalapril (w dawce terapeutycznej) zmniejsza wydalanie cytrynianów z moczem, najprawdopodobniej na skutek wzrostu metabolizmu cytrynianów w komórkach cewki bliższej nefronu, niezależnie od zaburzeń jonowych i równowagi kwasowo-zasadowej [41]. Cytryniany są czynnikiem ochronnym, tworząc rozpuszczalne kompleksy z wapniem, co przeciwdziała powstawaniu i wzrastaniu złogów. Tej interesującej obserwacji nie można po prostu przenosić na wszystkie inhibitory konwertazy angiotensyny (efekt klasy?), lecz ze względu na ich powszechne stosowanie należy również wziąć pod uwagę ten aspekt działań niepożądanych.

Nowsza grupa leków hamująca układ renina-angiotensyna-aldosteron jest pozbawiona tych niekorzystnych działań prolitogennych dotyczących metabolizmu cytrynianów. Stosowanie antagonisty recep-

torów angiotensyny II — losartanu — prowadzi do zwiększenia wydalania kwasu moczowego z moczem przeciwdziałając hiperurykemie (powstającej np. w przebiegu terapii tiazydami lub furosemidem). Nie wiąże się to jednak ze wzrostem ryzyka tworzenia się złożeń moczanych, gdyż przebiega z wydalaniem dwuwęglanów przesuujących równowagę kwasowo-zasadową moczu w kierunku zasadowym, chroniącym przed krystalizacją moczaków [42].

Mimo że kamica nerkowa i nadciśnienie tętnicze, które częściowo są objawami wspólnych zaburzeń metabolicznych, a także są dla siebie jednocześnie czynnikiem przyczynowym, jak i skutkowym, nie doczekały się one dotychczas łącznego przedstawienia w obowiązujących obecnie algorytmach postępowania według wytycznych JNC VII, ESH-ESC i PTNT.

Streszczenie

Kamica nerkowa jest przewlekłą chorobą ogólnoustrojową charakteryzującą się tworzeniem i obecnością w układzie kielichowo-miedniczkowym i miąższu nerki złożeń ukształtowanych ze składników prawidłowego lub patologicznie zmienionego moczu. Dotyka około 2% populacji Polski. Natomiast nadciśnienie tętnicze występuje u około 29% populacji polskiej. Występowanie kamicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia w przyszłości, a w grupie chorych z rozpoznaną kamicią nerkową nadciśnienie tętnicze występuje częściej niż w populacji ogólnej. Istnieją także sugestie, że nadciśnienie i kamica mają wspólne elementy patogenetyczne, podkreślające rolę zjawiska insulinooporności.

Wśród niedocenianych czynników zwiększonego ryzyka kamicy nerkowej oprócz hiperkalciurii, którą powinno się traktować jako ważne badanie przesiewowe, wymienia się potencjalnie prolitogenne działanie niektórych leków hipotensyjnych, na przykład β -adrenolityków, leków moczopędnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Kamica nerkowa i nadciśnienie tętnicze, mimo że są w części objawami wspólnych złożonych zaburzeń metabolicznych, a także są wobec siebie jednocześnie czynnikiem przyczynowym, jak i skutkowym, dotychczas nie doczekały się łącznego przedstawienia w obowiązujących algorytmach postępowania w zaleceniach JNC VII, ESH-ESC i PTNT.

słowa kluczowe: kamica nerkowa, nadciśnienie tętnicze, metabolizm

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 5, strony 327–334.

Piśmiennictwo

1. Stamatelou K., Francis M., Jones C., Nyberg L., Curhan G. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int.* 2003; 63: 1817–1823.
2. Serio A., Fraioli F. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81: 26–30.
3. Cirillo M., Stellato D., Panarelli P., Laurenzi M., De Santo N. for the Gubio Study Research Group: cross-sectional and prospective data on urinary calcium and urinary stone disease. *Kidney Int.* 2003; 63: 2200–2206.
4. Morton A., Iliescu E., Wilson J. Nephrology: 1. Investigation and treatment of recurrent kidney stones. *CMAJ* 2002; 166: 213–218.
5. Pak C. Medical management of urinary stone disease. *Nephron. Clin. Pract.* 2004; 98: c49–c53.
6. Marangella M., Vitale C., Bagnis C., Bruno M., Ramello A. Idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81 (supl. 1): 38–44.
7. Zarzycka-Lindner G. Ocena udziału niektórych zaburzeń gospodarki węglowodanowej i purynowej w patogenezie pierwotnej kamicy nerkowej. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, 2002.
8. Fox C., Larson M., Leip E., Culleton B., Wilson P., Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850.
9. Vupputuri S., Soucie J., McClellan W., Sandler D. History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Ann. Epidemiol.* 2004; 14: 222–228.
10. Gillen D., Worcester E., Coe F. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: A study of NHANES III. *Kidney Int.* 2005; 67: 685.
11. Leroy A., Bosch J., Lewis J. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–470.
12. Evan A., Lingeman J., Coe F., Parks J., Bledsoe S., Shao Y., Sommer A., Paterson R., Kuo R., Grynypas M. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 607–616.
13. Frick K., Buschinsky D. Molecular mechanism of primary hypercalciuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1082–1095.
14. Buschinsky D. Nephrolithiasis: site of the initial solid phase. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 602–605.
15. Maalouf N., Sakhee K., Parks J., Coe F., Adams-Huet B., Pak C. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004; 65: 1422–1425.
16. Kristensen C., Parks J., Lindheimer M., Coe F., Adams-Huet B., Pak Ch. Reduced glomerular filtration rate and hypercalciuria in primary struvite nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1987; 32: 749–753.
17. Worcester E., Parks J., Josephson M., Thisted R., Coe F. Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2003; 64: 2204–2213.
18. Jungers P., Barbey F., Choukroun G., Daudon M. ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 799–805.
19. Taylor E., Stampfer M., Curhan G. Obesity, weight gain and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455–462.
20. Siener R., Glatz S., Nicolay C., Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obesity Research* 2004; 12: 106–113.

21. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A., Moe O., Sakhee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 2004; 65: 386–392.
22. Tykarski A., Pupek-Musialik D., Posadzy-Małaczyńska A. Ocena transportu kwasu moczowego w nefronie u chorych z wapniową kamicą nerkową i hiperurykozią. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1993; 90: 26.
23. Kramer H., Choi H., Atkinson K., Stampfer M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. *Kidney Int.* 2003; 64: 1022–1026.
24. Wexler B., McMurtry J. Kidney and bladder calculi in spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Exp. Pathol.* 1981; 62: 369–374.
25. Więcek A., Kokot F., Bułanowski M., Gabryś J., Grylka M., Ignacy W., Nowak Ł. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na kamicę moczową. *Nadcisnienie Tętnicze* 1998; 2: 16–20.
26. Cupisti A., Morelli E., Meola M., Cozza V., Parrucci M., Barsotti G. Hypertension in kidney stone patients. *Nephron* 1996; 73: 569–572.
27. Timio F., Kerry S., Anson K., Eastwood J., Cappuccio F. Calcium urolithiasis, blood pressure and salt intake. *Blood Pressure* 2003; 12: 122–127.
28. Ramey S., Franke W., Shelley M. Relationship among risk factors for nephrolithiasis, cardiovascular disease, and ethnicity. Focus on law enforcement cohort. *AAOHN J.* 2004; 52: 116.
29. Strazzullo P., Barba G., Vuotto P., Farinara E., Siani A., Nunziata V., Galletti F., Mancini M., Cappuccio F. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol Dial. Transplant.* 2001; 16: 2232–2235.
30. Madore F., Stampfer M., Rimm E., Curhan G. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 46–53.
31. Cappuccio F., Strazzullo P., Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ* 1990; 12: 1234–1236.
32. Cappuccio F., Siani A., Barba G., Mellone M., Russo L., Farinara E., Trevisan M., Mancini M., Strazzullo P. A prospective study of hypertension and incidence of kidney stones in men. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1017–1022.
33. Borghi L., Meschi T., Guerra A., Briganti A., Schanchi T., Allegri F., Novarini A. Essential hypertension and stone disease. *Kidney Int.* 1999; 55: 2397–2406.
34. Kisters K., Wessels F., Kuper H., Tokamak F., Krefting E., Gremmler B., Kosch M., Barenbrock M., Hausberg M. Increased calcium and decreased magnesium concentrations and an increased calcium/magnesium ratio in spontaneously hypertensive rats versus Wistar-Kyoto rats: relation to arteriosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 59–62.
35. Brzezinska U., Kosicka T., Tykarski A. Wapń a nadciśnienie tętnicze. *Nadcisnienie Tętnicze* 2004; 8: 109–118.
36. Moe O., Bonny O. Genetic hypercalciuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 729–745.
37. Prie D., Beck L., Silve C., Friedlander G. Hypophosphatemia and calcium nephrolithiasis. *Nephron Exp. Nephrol.* 2004; 98: e50–e54.
38. Curhan G., Willett W., Knight E., Stampfer M. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women. Nurses' Health Study II. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 885–891.
39. Schmidt C., Obry J., Feneberg R., Veldhuis J., Mehls O., Ritz E., Schaeffer F. β_1 adrenergic blockade augments pulsatile PTH secretion in humans. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 3245–3250.
40. Odvina C., Preminger G., Lindberg J., Moe O., Pak C. Long-term combined treatment with thiazide and potassium citrate in nephrolithiasis does not lead to hypokalemia or hypochloremic metabolic alkalosis. *Kidney Int.* 2003; 63: 240–247.
41. Melnick J., Preisig P., Haynes S., Pak C., Sakhaee K., Alpern R. Converting enzyme inhibition causes hypocitraturia independent of acidosis or hypokalemia. *Kidney Int.* 1998; 54: 1670–1674.
42. Shahinfar S., Simpson R., Carides A., Thiagarajan B., Nakagawa Y., Parks J., Coe F. for the Losartan Uric Acid Study Group. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int.* 1999; 56: 1879–1885.