

AVALIAÇÃO METABÓLICA DA LITÍASE CÁLCICA IDIOPÁTICA RECORRENTE EM PORTUGAL

ADELAIDE SERRA, FERNANDO DOMINGOS, CONCEIÇÃO SALGUEIRO, M. MARTINS PRATA
Clínica Universitária de Nefrologia. Hospital Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Objectivo - A litíase cálcica idiopática é a forma mais frequente de nefrolitíase nos países industrializados. Foram descritos vários factores metabólicos, ambientais e genéticos que poderão estar envolvidos na sua patogénese. Este estudo foi desenhado para avaliar quais os factores que contribuem para a litíase cálcica idiopática recorrente (LCIR) em Portugal.

Métodos- Para caracterizar a população portuguesa com LCIR, foram avaliados durante um período de 5 anos um total de 87 doentes com LCIR e formação de cálculos. Estes foram comparados com um grupo controlo (GC) de 45 indivíduos saudáveis da mesma população, emparelhados por sexo e idade.

Resultados - Não houve diferença na distribuição de sexos no grupo com LCIR (47 do sexo feminino, 40 do sexo masculino). Existia história familiar de nefrolitíase em 35,6% dos indivíduos. O grupo LCIR apresentava um cálcio urinário significativamente mais alto e um citrato urinário significativamente mais baixo do que o GC. A análise individual revelou alterações urinárias em 78 dos 87 doentes com LCIR (89,7%). A hiperocalúria foi a alteração mais frequente, estando presente em 40,2% dos doentes, seguida da hiperuricosúria em 33,3%, hipercalcúria em 24,1%, hipocitraturia em 23%, baixo volume urinário em 19,5% e hipomagnesiúria em 8% dos casos. Não se verificaram diferenças na distribuição dos factores de risco urinários em relação ao sexo ou presença de antecedentes familiares de nefrolitíase. Verificou-se correlação positiva entre o sódio e o cálcio urinários nos doentes hipercalcúricos.

Conclusões - Na população estudada, a nefrolitíase cálcica idiopática afectou igualmente ambos os sexos. A avaliação metabólica permitiu a identificação das alterações urinárias na maioria dos doentes. Hiperocalúria, hipercalcúria, hipocitraturia e hiperuricosúria surgem como factores patogénicos importantes na LCIR. O volume urinário não foi significativamente diferente entre os dois grupos. É necessário um estudo mais aprofundado acerca do papel dos factores dietéticos nas alterações urinárias encontradas.

Palavras-chave: *Epidemiologia; litíase cálcica; nefrolitíase cálcica idiopática.*

RESUMO/SUMMARY

METABOLIC EVALUATION OF RECURRENT IDIOPATHIC CALCIUMSTONE DISEASE IN PORTUGAL

Background - Idiopathic calcium stone disease is the most frequent type of nephrolithiasis in industrialised countries. Several metabolic, environmental and genetic factors have

been described and may be involved in its pathogenesis. This study was designed to evaluate the factors that contribute to idiopathic calcium stone disease in Portugal.

Methods - To characterise the Portuguese population with idiopathic recurrent calcium stone disease, a population of 87 consecutive idiopathic recurrent calcium stone formers (IRCSF) was evaluated over a 5-year period. The results were compared with a control group of 45 healthy subjects (HS) from the same population, with similar age and gender distribution.

Results - No difference was observed in the distribution of affected individual according to gender (47 females and 40 males). A familial history of nephrolithiasis was present in 35.6%. Significantly higher urinary calcium and lower urinary citrate were observed in IRCSF group when compared with HS group. Individual analysis revealed urinary abnormalities in 78 of 87 IRCSF (89.7%). Hyperoxaluria was the most frequent abnormality, observed in 40.2% of the patients, hyperuricosuria in 33.3%, hypercalciuria in 24.1%, hypocitraturia in 23.0%, low urine volume in 19.5% and hypomagnesiuria in 8%. No difference was observed in the distribution of urinary risk factors according to gender or presence of familial antecedents of nephrolithiasis. A positive correlation was observed between urinary sodium and calcium in hypercalciuric patients.

Conclusions - Among the studied population, idiopathic calcium nephrolithiasis affected both genders equally. Metabolic evaluation permits the identification of urine abnormalities in most of these patients. Hyperoxaluria, hypercalciuria, hypocitraturia and hyperuricosuria appeared as important pathogenic factors in IRCSF. Urine volume was not different between groups. Dietary factors may be involved in the observed urine abnormalities and need to be further evaluated.

Keywords: *Calcium stone disease; epidemiology; idiopathic calcium nephrolithiasis.*

INTRODUÇÃO

A litíase cálcica idiopática caracteriza-se pela formação de cálculos renais compostos por oxalato de cálcio e/ou fosfato de cálcio, por vezes associados a ácido úrico, na ausência de outras doenças ou condições relacionadas com a formação de cálculos renais. Esta doença é responsável por cerca de 70 – 80% dos casos de nefrolitíase^{1,2} e é frequentemente referida como sendo 2 a 3 vezes mais frequente no sexo masculino do que no sexo feminino^{1,3,4}. A sua incidência nos países industrializados tem aumentado nas últimas décadas^{1,5,6}.

Várias alterações metabólicas têm sido identificadas na urina de doentes com nefrolitíase recorrente idiopática, nomeadamente hipercalciúria (HC)^{7, 8}, hiperoxalúria (HO)^{8,9}, hipocitratúria (hipo-Cit)¹⁰, hiperuricosúria (HU)¹¹ e hipomagnesiúria (Hipo-Mg)¹¹. Estas alterações dependem duma complexa inter-relação entre factores genéticos e ambientais. A dieta é, muito provavelmente, o factor ambiental de maior importância, tendo já sido documentados factores dietéticos importantes como a ingestão aumentada de proteínas^{12,13}, consumo excessivo de sódio e de alimentos ricos em oxalatos¹⁴⁻¹⁶. As dietas com baixo consumo de fruta e vegetais foram também já implicadas,

uma vez que diminuem a excreção de citrato urinário^{17,10}. A importância da ingestão de cálcio está bem documentada. O consumo excessivo de cálcio pode provocar hipercalciúria, mas as dietas pobres em cálcio, por aumentarem a absorção intestinal de oxalatos¹⁸⁻²⁰ e a produção de calcitriol^{20,21}, também podem desencadear nefrolitíase. O volume urinário baixo (Vol) é outro factor importante⁹, na medida em que o aumento da ingestão de líquidos e do volume urinário pode, por si só, diminuir a supersaturação urinária em oxalato de cálcio²².

Vários estudos epidemiológicos apontam para a existência de factores genéticos envolvidos na patogénese da litíase cálcica idiopática e a presença de história familiar de nefrolitíase é mais frequente nos indivíduos com litíase cálcica do que nos indivíduos normais^{8, 23}. Estudos familiares envolvendo doentes com LCIR identificaram um fenótipo associado com aumento da excreção urinária de cálcio²⁴.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

De todos os doentes referenciados à Consulta de Litíase Renal do Hospital de Santa Maria, estudámos 104 do-

entes com litíase cálcica idiopática recorrente (48 do sexo masculino e 56 do sexo feminino) durante um período de cinco anos (entre Dezembro de 1997 e Novembro de 2001). Os dados clínicos básicos incluíram: idade no início dos sintomas, sexo, peso, altura, duração da doença, número de episódios de cólica renal, história familiar de litíase, doenças concomitantes e medicação actual. A caracterização da litíase cálcica baseou-se na análise dos cálculos renais contendo cálcio (no caso de estarem disponíveis), ou na presença de cálculos radio-opacos na radiografia abdominal simples, pielografia intravenosa ou tomografia axial computadorizada, associados com presença de cristais de cálcio na urina fresca. Os critérios de inclusão compreenderam: 1) documentação de pelo menos 2 episódios de cólica renal ocorridos antes do início da avaliação metabólica, definidos como episódios de dor renal tipo cólica ou hematúria macroscópica, com emissão espontânea ou remoção de cálculos contendo cálcio, ou presença de cálculo renal radio-opaco em pelo menos um exame de imagem; 2) ausência de suspeita de nefrolitíase associada a infecção, nefrocalcinose, rim esponjoso medular, doença entérica, doença maligna, hiperparatiroidismo primário, sarcoidose, acidose tubular renal, alterações da função tiroideia ou litíase associada a drogas; 3) clearance creatinina > 60 ml/min/1,73 m², pela fórmula descrita por Crockroft & Gault.

Foram retirados do estudo 17 doentes, seis dos quais por colheita incompleta dos dados e nove por presença de insuficiência renal moderada a grave. A exclusão destes 17 doentes não afectou de forma significativa a distribuição da população inicial com respeito à idade, medidas antropométricas e sexo. Assim, foram considerados para a realização deste estudo 87 doentes com LCIR.

Testes Laboratoriais

De acordo com o nosso protocolo de investigação, a avaliação metabólica incluiu colheita de sangue venoso em jejum e recolha de urina de 24 horas. As análises bioquímicas foram efectuadas para identificação dos doentes com causas secundárias de litíase renal e incluíram: creatinina, cálcio, fósforo, ácido úrico, fosfatase alcalina, iPTH, sódio, potássio e cloro. Na urina de 24 horas foram analisados o cálcio, oxalato, citrato, ácido úrico, magnésio, sódio, potássio e cloro. O fosfato, a ureia e o sulfato urinários foram também medidos como marcadores indirectos do consumo proteico. O volume urinário foi quantificado e o pH urinário foi medido antes da adição de qualquer agente de preservação à urina. A creatinina urinária foi medida para avaliar a correcção da colheita de urina, e a amónia urinária foi também doseada para exclu-

são de possível contaminação com bactérias metabolizadoras da ureia. Foram ainda efectuadas colheitas de urina fresca para pesquisa de cristalúria e para urocultura; em todos os doentes foi feito o teste qualitativo para despiste da presença de cistina.

O cálcio, fósforo, ácido úrico e magnésio foram analisados por método colorimétrico, utilizando um espectrofotómetro Shimadzy CL-770. O sódio, potássio e cloro foram medidos com um eléctrodo Microlyte Mg, Konelab®; o pH urinário foi medido com um eléctrodo de pH urinário selectivo (PHM82 Standard pH meter, Radiometer®, Copenhagen), e a amónia urinária com um eléctrodo selectivo de amónia (NH1100, Schott Glas Mainz®). O oxalato foi determinado por reacção enzimática, utilizando para tal um “kit” comercial da Sigma Diagnostics® (Ref. 591), e o citrato por método enzimático baseado na reacção da citrato liase, utilizando um “kit” comercial da Boehringer Mannheim® (Ref. 139076). A creatinina foi medida pelo método de Jaffé, e a ureia urinária pelo método da urease. O sulfato foi determinado por método turbidimétrico²⁵.

O produto de actividade do oxalato de cálcio [PA(CaOx)] foi calculado com base nos resultados laboratoriais e pela fórmula descrita por Tiselius²⁶. A absorção gastrointestinal de alcalinos [GI-alkali] foi calculada pela fórmula $(Na + K + Ca + Mg) - (Cl + 1,8xP)$ ²⁸. Nesta formula, todos os valores são expressos em mEq/dia, excepto P que é expresso em mmol/dia.

A análise da composição química dos cálculos disponíveis foi, sempre que possível, efectuada por espectrofotometria de infravermelhos. Nos raros casos em que este exame não esteve disponível de imediato, os cálculos foram inicialmente submetidos a análise química, sendo posteriormente enviados fragmentos para estudo espectrofotométrico.

As colheitas foram efectuadas em três dias consecutivos, em regime ambulatorio, sob dieta de livre escolha e sem terapêutica que interferisse com os resultados laboratoriais. Foi respeitado um intervalo mínimo de oito semanas entre o último episódio de cólica renal ou intervenção urológica e a avaliação metabólica.

As amostras de urina com uma creatinina medida 20% superior ao resultado esperado (calculado através da fórmula de Cockroft) ou com suspeita de contaminação bacteriana, foram consideradas inválidas e excluídas. Para identificação dos factores urinários de risco na nossa população, considerámos os valores de excreção urinária superiores do normal de 0,1 mmol/Kg/dia para o cálcio (ambos os sexos); 0,5 mmol/dia (homens) e 0,45 mmol/dia (mulheres) para o oxalato; 5 mmol/dia (sexo masculino) e 4 mmol/dia (sexo feminino) para o ácido úrico. Os valores inferior-

res do normal são: 1,6 mmol/dia para o citrato (ambos os sexos); 3,3 mmol/dia (sexo masculino) e 2,5 mmol/dia (sexo feminino) para o magnésio. O baixo volume urinário foi definido como volume urinário < 1200 ml/dia na média das colheitas urinárias consideradas válidas.

Para comparação dos resultados laboratoriais obtidos, foi utilizado um grupo controlo de 45 voluntários saudáveis, sem história pessoal ou familiar de litíase renal e função renal normal. Os indivíduos do grupo controlo foram seleccionados de uma população saudável de forma a que o sexo, idade, peso e índice de massa corporal (IMC) apresentassem uma distribuição semelhante à do grupo LCIR; todos os controlos viviam na região de Lisboa e consumiam uma dieta de livre escolha. Não se observaram diferenças significativas entre o grupo LCIR e o grupo controlo no que diz respeito à idade ($48,3 \pm 11,4$ versus $44,6 \pm 14,4$ anos, respectivamente; $P = NS$) e distribuição por sexos (47 do sexo feminino e 40 do sexo masculino versus 24 do sexo feminino e 21 do sexo masculino, respectivamente; $P = NS$). Os valores urinários da urina de 24 horas são expressos em mmol/dia.

Análise estatística

Cada doente é representado pela média das determinações válidas e este resultado é utilizado apenas uma vez. Os valores urinários das 24 horas foram considerados de acordo com o sexo (feminino ou masculino). O teste t de Student para variáveis não emparelhadas foi utilizado para comparar dados clínicos de ambos os grupos, *two-way between-subjects* ANOVA foi utilizado para comparar as médias dos resultados laboratoriais dos dois grupos e o teste do χ^2 foi usado para comparar proporções. Os cálculos foram efectuados num computador pessoal com o software SPSS® versão 9.0 para Windows®.

Considerou-se significativo um valor de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Estudámos um total de 87 doentes com LCIR, 47 dos quais do sexo feminino e 40 do sexo masculino, com uma média de idades de $48,3 \pm 11,4$ anos (intervalo: 24-72) e uma média de duração da doença de $13,2 \pm 9,9$ anos. A média de idade no primeiro episódio foi semelhante no sexo masculino e no sexo feminino ($35,1 \pm 11,7$ versus $35,1 \pm 13,3$ anos, respectivamente; $P = NS$). Não se observaram diferenças significativas entre as características gerais do grupo LCIR e a população geral de controlo (Quadro I). Recolheram-se cálculos para análise em 42 doentes. O oxalato de cálcio foi o único composto presente em 31 dos cálculos, sendo o composto predominante em 11 casos (sete dos quais com mistura de oxalato de cálcio e ácido úrico e quatro com

Quadro I - Características gerais dos doentes com litíase cálcica idiopática e da população controlo saudável.

	LCIR (N = 87)	GC (N = 45)	Valores de P
Idade (Anos)	$48,3 \pm 11,4$	$44,6 \pm 14,4$	NS
Sexo (Masculino/Feminino)	47 / 40	21 / 24	NS
Altura (cm)	163 ± 9	166 ± 10	NS
Peso (Kg)	$71,0 \pm 14,0$	$69,9 \pm 15,1$	NS
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	$27,0 \pm 4,5$	$25,4 \pm 4,9$	NS
Área de superfície corporal (m ²)	$1,54 \pm 0,18$	$1,66 \pm 0,10$	NS
Clearance creatinina (ml/min/1.73 m ²)	$95,8 \pm 26,9$	$86,9 \pm 24,7$	NS
Duração da doença (Anos)	$13,2 \pm 9,9$	—	—

Valores expressos em média \pm DP

Quadro II - Parâmetros urinários do grupo com LCIR e do grupo controlo.

	Sexo feminino		Sexo masculino		Valores de P
	LCIR (N = 47)	GC (N = 24)	LCIR (N = 40)	GC (N = 21)	
Cálcio (mmol/dia)	$4,50 \pm 1,78$	$3,56 \pm 1,43$	$4,71 \pm 2,31$	$3,43 \pm 0,83$	0,001
Oxalato (mmol/dia)	$0,41 \pm 0,18$	$0,36 \pm 0,11$	$0,41 \pm 0,20$	$0,43 \pm 0,20$	NS
Citrato (mmol/dia)	$3,44 \pm 1,82$	$4,13 \pm 1,92$	$3,84 \pm 1,87$	$4,47 \pm 1,22$	<0,05
Ácido úrico (mmol/dia)	$3,20 \pm 1,19$	$3,17 \pm 0,70$	$3,61 \pm 1,49$	$3,86 \pm 1,23$	NS
Magnésio (mmol/dia)	$83,0 \pm 37,6$	$100,6 \pm 34,7$	$84,9 \pm 34,6$	$84,0 \pm 26,5$	NS
Fosfato (mmol/dia)	$24,4 \pm 8,2$	$21,3 \pm 8,3$	$29,6 \pm 9,5$	$30,5 \pm 9,6$	NS
Ureia (mmol/dia)	364 ± 98	333 ± 81	427 ± 123	405 ± 133	NS
Sulfato (mmol/dia)	$25,2 \pm 7,4$	$23,0 \pm 8,3$	$30,2 \pm 8,5$	$29,9 \pm 6,4$	NS
Sódio (mmol/dia)	167 ± 83	139 ± 60	203 ± 63	161 ± 49	NS
Potássio (mmol/dia)	$69,8 \pm 23,4$	$64,2 \pm 23,7$	$76,4 \pm 19,3$	$76,7 \pm 18,1$	NS
Cloro (mmol/dia)	$180,5 \pm 66,9$	$201,2 \pm 83,7$	$216,8 \pm 62,1$	$208,7 \pm 51,7$	NS
Volume (mL/dia)	1773 ± 799	1723 ± 548	1838 ± 659	1451 ± 589	NS
PH	$6,15 \pm 0,57$	$6,25 \pm 0,49$	$5,93 \pm 0,50$	$5,92 \pm 0,46$	NS
PA(OxCa) (index)	$0,93 \pm 0,43$	$0,66 \pm 0,28$	$0,91 \pm 0,59$	$0,90 \pm 0,43$	NS
GI-alkali (mEq/dia)	$28,7 \pm 61,9$	$-9,2 \pm 42,9$	$30,3 \pm 50,2$	$-1,92 \pm 42,2$	< 0,001

Valores expressos como média \pm DP

mistura de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio).

A análise preliminar dos parâmetros urinários do grupo LCIR e dos controlos saudáveis revelou uma importante variabilidade de resultados médios, quer entre indivíduos, quer entre grupos (Quadro II). O grupo LCIR apresentou, quando comparado com o grupo controlo (GC),

um cálcio significativamente mais alto ($3,56 \pm 1,43$ mmol/dia no GC *versus* $4,50 \pm 1,78$ no grupo LCIR, no sexo feminino; $3,43 \pm 0,83$ no GC *versus* $4,71 \pm 2,31$ no grupo LCIR, no sexo masculino; $P = 0,001$) e uma excreção de citrato mais baixa ($4,13 \pm 1,92$ mmol/dia no GC *versus* $3,44 \pm 1,82$ no grupo LCIR, no sexo feminino; $4,47 \pm 1,22$ no GC *versus* $3,84 \pm 1,87$ no grupo LCIR, no sexo masculino; $P < 0,05$). A excreção de sódio foi mais elevada no grupo LCIR em ambos os sexos, mas a diferença foi significativa apenas para o sexo masculino (161 ± 49 *versus* 203 ± 63 mmol/dia; $P < 0,05$). Observou-se correlação positiva entre a excreção diária de sódio e de cálcio, sendo esta correlação mais marcada nos doentes LCIR hipercalciúricos ($r = 0,616$; $P < 0,001$) do que nos LCIR normocalciúricos ($r = 0,318$; $P < 0,001$) (Figura 1). Os alcalinos gastrointestinais (GI-alkali) foram significativamente mais baixos no GC do que no grupo LCIR ($28,7 \pm 61,9$ para o sexo feminino e $30,3 \pm 50,2$ mEq/dia para o sexo masculino no grupo LCIR *versus* $-9,2$

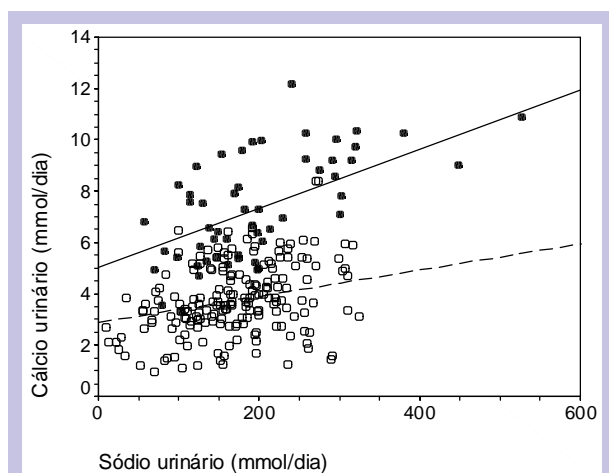


Fig. 1 - Relação entre a excreção urinária de sódio e cálcio nos doentes com LCIR hipercalciúricos ($r = 0,616$; $P < 0,001$) e normocalciúricos ($r = 0,318$; $P < 0,001$). Dados obtidos a partir de 250 amostras urinárias individuais pertencentes a 87 doentes com LCIR. (●); linha sólida = LCIR hipercalciúricos. (○); linha intermitente = LCIR normocalciúricos.

$\pm 42,9$ e $-1,92 \pm 42,2$ mEq/dia no GC, respectivamente; $P < 0,001$).

A ureia e o sulfato urinários, indicadores do consumo proteico, apresentaram valores mais elevados no grupo LCIR em ambos os sexos, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Não se observaram diferenças na excreção urinária de ácido úrico, oxalato, magnésio e fosfato, ou do volume urinário diário.

Na análise individual, detectaram-se alterações urinárias em 78 doentes (89,7%). A hiperoxalúria foi a alteração urinária mais frequente, estando presente em 35

doentes (40,2% no grupo LCIR *versus* 15,6% no GC; $P < 0,005$). Vinte e nove doentes apresentavam hiperuricosúria (33,3% no grupo LCIR *versus* 15,6% do GC; $P < 0,05$), a hipercalciúria estava presente em 21 doentes (24,1% no grupo LCIR *versus* 4,4% no GC; $P < 0,005$), a hipocitraturia em 20 (23,0% no grupo LCIR *versus* 6,7% no GC; $P < 0,005$) e o volume urinário baixo em 17 (19,5% no grupo LCIR *versus* 22,2% no GC; $P = NS$). A hipomagnesiúria foi identificada apenas em sete doentes (8,0%), sendo a alteração menos frequente e não tendo sido observada no GC. Apesar disso, a diferença não teve significado estatístico, dado o número reduzido de indivíduos que a apresentaram (Figura 2).

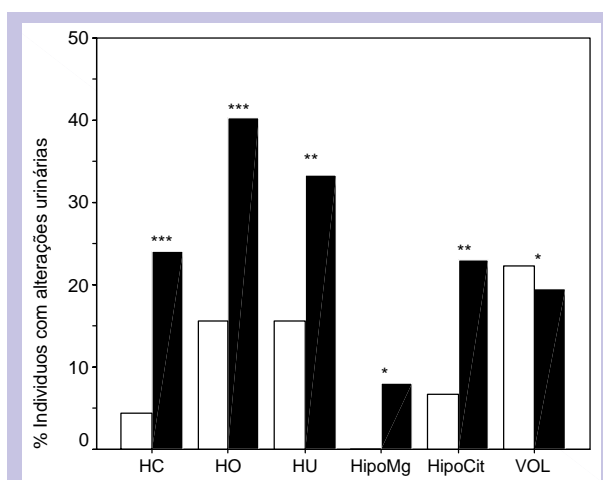


Fig. 2 - Alterações urinárias observadas no grupo controle e no grupo com LCIR. ♦ = LCIR; ◻ = Grupo Controle. HC = Hipercalciúria; HO = Hiperoxalúria; HU = Hiperuricosúria; Hipo-Mg = Hipomagnesiúria; Hipo-Cit = Hipocitraturia; VOL = Baixo volume urinário. *** $P < 0,005$; ** $P < 0,05$; * $P = NS$.

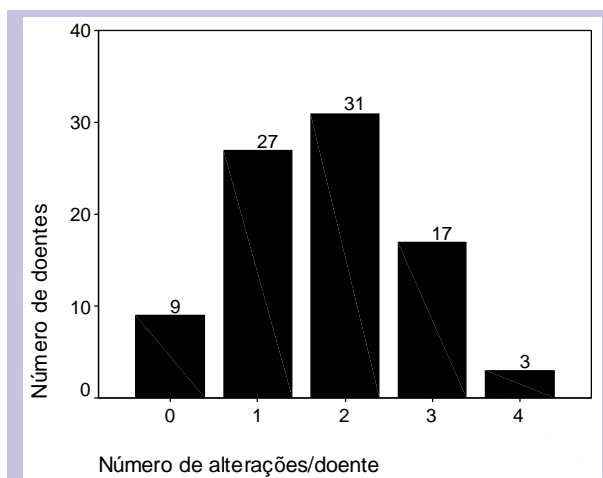


Fig. 3 - Número de alterações urinárias/doente, observado na avaliação inicial.

Apenas em nove doentes (10,3%) não se identificaram alterações urinárias, apresentando a maioria mais do que uma alteração simultaneamente (Figura 3).

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na distribuição dos factores de risco urinários, número de alterações urinárias/doente ou entre sexos; todas as alterações foram ligeiramente mais frequentes no sexo feminino, excepto a hiperuricosúria e a hipomagnesiúria, que foram mais frequentes no sexo masculino (Figura 4). Em 31 (35,6%) dos doentes com LCIR havia história familiar de nefrolitíase. Analisado separadamente, este subgrupo não apresentava diferenças significativas na distribuição das alterações urinárias, quando comparado com o grupo de doentes com LCIR sem história familiar de litíase renal. Neste subgrupo, a hiperoxalúria continua a ser a alteração mais frequente, estando presente em 13 doentes, a hiperuricosúria em 12, hipocitrátúria em 10, baixo volume urinário em 7, hipercalcúria em 6 e hipomagnesiúria em apenas 1 doente.

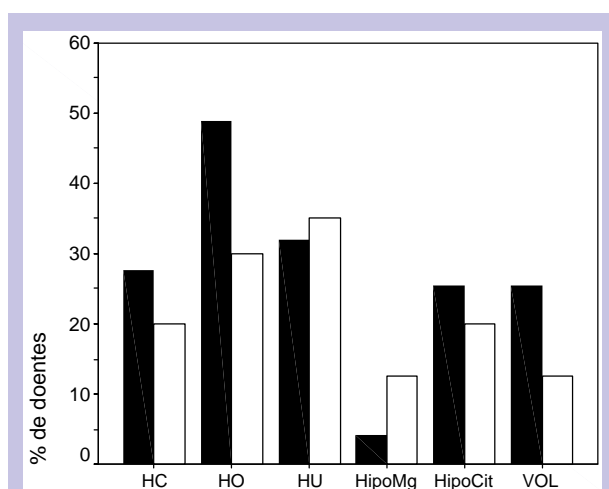


Fig. 4 - Distribuição das alterações urinárias observadas no grupo com LCIR, de acordo com o sexo. As diferenças entre sexos não foram estatisticamente significativas. ♦ = Sexo feminino; = Sexo masculino. HC = Hipercalcúria; HO = Hiperóxalúria; HU = Hiperuricosúria; Hipo-Mg = Hipomagnesiúria; Hipo-Cit = Hipocitrátúria; VOL = Baixo volume urinário.

DISCUSSÃO

Apesar de não existirem dados estatísticos oficiais acerca da epidemiologia da nefrolitíase em Portugal, um estudo recente envolvendo mais de 43.000 indivíduos revelou que cerca de 7% da população teve pelo menos uma cólica renal em toda a sua vida²⁸. Um aspecto interessante revelado por este estudo é o facto de, na população portuguesa, ambos os sexos serem afectados em proporções similares. As causas desta tendência nacional na distri-

buição por sexos da nefrolitíase na nossa população não estão ainda esclarecidas. Podem estar envolvidos factores dietéticos, metabólicos e genéticos. A dieta apresenta uma grande variabilidade entre diferentes sociedades, de acordo com características culturais e socio-económicas. Em Portugal, consome-se uma dieta do tipo Mediterrâneo, embora com algumas particularidades. Contudo, não existem estudos disponíveis que demonstrem o efeito litogénico deste tipo de dieta nem a ingestão média de cálcio, oxalato, sódio e proteínas na população portuguesa em geral. No grupo de doentes por nós estudado não foi efectuado inquérito alimentar sistemático, pelo que o reduzido número de avaliações dietéticas de que dispomos não nos permitiu a análise estatística deste parâmetro.

Todos os doentes foram enviados para avaliação, pelo que não se podem excluir erros na selecção. A distribuição por sexos foi consistente com estudos epidemiológicos efectuados previamente na população portuguesa com litíase renal²⁸. A hiperoxalúria foi a alteração urinária mais frequentemente observada na nossa população com LCIR. Este facto pode estar relacionado com uma dieta rica em oxalatos ou pobre em cálcio e consequente diminuição da disponibilidade do cálcio no intestino para quelar os oxalatos^{16, 18, 19}. De facto, embora a excreção de cálcio tenha sido maior no grupo LCIR, ambos os grupos apresentaram uma excreção relativamente baixa de cálcio, e a hipercalcúria foi observada em menos de 25% dos doentes. A excreção urinária de cálcio e de sódio está fortemente dependente de factores dietéticos e uma relação calcúria-natriúria foi já relatada em grupos de formadores de cálculos renais hipercalcúricos^{29, 30}. No nosso grupo LCIR, observou-se uma correlação positiva entre a excreção urinária de cálcio e sódio quer nos doentes normocalcúricos quer nos doentes hipercalcúricos, mas esta correlação foi mais forte nos doentes hipercalcúricos, sugerindo que um aporte elevado de sódio pode contribuir para uma maior excreção de cálcio e hipercalcúria.

A excreção de citrato foi significativamente mais baixa no grupo LCIR quando comparado com o grupo de controlo. As causas para uma baixa excreção de citrato incluem acidose intracelular, depleção de potássio e baixa absorção intestinal de alcalinos¹⁰. Factores dietéticos como um aporte elevado de proteínas ou sódio¹⁰, baixo volume urinário e dietas pobres em fibras e vegetais foram igualmente relatadas¹⁷. Os factores não dietéticos foram cuidadosamente excluídos pelo desenho deste estudo. Os doentes do grupo LCIR apresentavam uma excreção urinária de ureia e sulfatos mais elevada, e a análise individual dos casos revelou que a hiperuricosúria foi a segunda alteração urinária mais frequentemente encontrada. Em conjun-

to, estes resultados apontam para um elevado consumo proteico, principalmente proteínas de origem animal. Uma observação interessante foi a diferença significativa encontrada entre os grupos na absorção intestinal de alcalinos. Não fomos capazes de esclarecer se este facto se deveu a alguma diferença na dieta, nomeadamente no consumo de fibras e vegetais, ou a qualquer outro factor não dietético do grupo formador de cálculos; poderá, no entanto, justificar uma pesquisa de alterações gastrointestinais mais subtis no grupo com LCIR.

Trinta e cinco vírgula seis por cento (35,6%) da população estudada apresentava história familiar de litíase renal. Os factores genéticos poderão estar envolvidos da patogénese da nefrolitíase cálcica. Estudos familiares efectuados em doentes com litíase cálcica idiopática permitiram identificar um fenótipo associado ao aumento da excreção urinária de cálcio²⁴. Os genes que codificam o receptor de vitamina D, *calcium-sensing receptor*, a 1-alfa-hidroxilase vitamina D e o transportador renal de fosfato sódio-dependente são outros potenciais candidatos mas, até ao momento, os estudos genéticos não apresentaram resultados conclusivos sobre esta matéria. Num estudo recente, o receptor da vitamina D e a hipercalcúria foram positivamente correlacionados com a nefrolitíase cálcica idiopática numa população franco-canadiana³¹. Não foi encontrada nenhuma associação com o gene codificador dos sensores de cálcio^{32, 33}. Uma hipótese muito interessante, já anteriormente mencionada por Baggio, envolve uma anomalia da composição lipídica da membrana celular que poderia explicar a possível ligação entre factores genéticos e ambientais^{34, 35}. No presente estudo, não foi possível identificar nenhum fenótipo específico neste subgrupo de doentes, e a distribuição dos factores de risco foi igual à observada no subgrupo sem história familiar de nefrolitíase. Na medida em que os membros da mesma família apresentam frequentemente hábitos dietéticos semelhantes, qualquer conclusão a propósito desta matéria só poderá ser tirada mediante uma abordagem específica.

Em conclusão, os nossos resultados revelam que uma ou mais alterações metabólicas estão presentes na maioria da população portuguesa com LCIR, sendo a hiperoxalúria a anomalia mais frequentemente encontrada. A hipercalcúria, a hipocitratúria e a hiperuricosúria são factores metabólicos igualmente importantes nesta população. A importância da dieta na patogénese da nefrolitíase cálcica na população portuguesa deve ser objecto de um estudo mais aprofundado. Os factores genéticos podem igualmente estar envolvidos, mas este estudo não permitiu a sua identificação.

BIBLIOGRAFIA

1. Jungers P, Daudon M, Conort P: Épidémiologie et classification de la lithiase. In *Lithiase rénale. Diagnostic et traitement*, edited by Jungers P, Daudon M, Conort P, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1999.
2. Wilson DW: Clinical and laboratory approaches for evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* 1989, 141: 770-774
3. Boulahrouz R, Ang KS, Mignard JP, et al: A prospective survey of the incidence of urolithiasis in a French region during the last decade (1985-95). In *Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis. Renal Stone Disease*, edited by Jungers P, Daudon P, Paris, Elsevier, 1997.
4. Estépa L, Daudon M, Hennequin C, Lacour B, Jungers P: Gender and age dependence of urinary stone composition in France. In *Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis. Renal Stone Disease*, edited by Jungers P, Daudon P, Paris, Elsevier, 1997.
5. Hess B, Kok DJ: Nucleation, Growth, and Aggregation of Stone-Forming Crystals. In *Kidney Stones – Medical and Surgical Management*, edited by Coe FL, Favus MJ, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.
6. Yoshida O, Terai A, Ohkawa T, Okada Y: National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney Int* 1999, 56: 1899-1904
7. Lemann J, Worcester EM, Gray RW: Hypercalciuria and stones. *Am J Kidney Dis* 1991, 17: 386-391
8. Leonetti F, Dussol B, Berthezene P, Thirion X, Berland Y: Dietary and urinary risk factors for stones in idiopathic calcium stone formers compared with healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 617-622
9. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Marshall DH, Clark PB: Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. *Br J Urol* 1978, 50: 449-454
10. Pak CYC: Citrate and renal calculi: New insights and future directions. *Am J Kidney Dis* 1991, 17: 420-425
11. Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger Ph: Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12: 1362-1368
12. Holmes RP, Goodman HO, Hart LJ, Assimos DG: Relationship of protein intake to urinary oxalate and glycolate excretion. *Kidney Int* 1993, 44: 366-372
13. Rotily M, Léonetti F, Iovanna C, Berthezene P, Dupuy P, Vazi, Berland Y: Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000, 57: 1115-1123
14. Heilberg IP: Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15: 117-123
15. Hess B: 'Bad dietary habits' and recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 13:1033-1038, 1998.
16. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG: Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001, 59: 270-276
17. Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger Ph: Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibre intake and low urine volume to be added to the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9: 642-649
18. Hess B, Jost C, Zipperle L, Takkinen R, Jaeger Ph: High-calcium intake abolishes hyperoxaluria and reduces urinary crys-

- tallization during a 20-fold normal oxalate load in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2241-2247
19. Lemann Jr J, Pleuss JA, Worcester EM, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG: Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int* 1996; 49: 200-208
 20. Hess B: Low calcium diet in hypercalciuric calcium nephrolithiasis: first do not harm. *Scanning Microsc* 1996; 10: 547-554
 21. Hess B, Ackermann D, Essig M, Takkinen R, Jaeger P: Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: Role of protein intake. *J Clin Endocrinol Met* 1995; 80: 1916-1921
 22. Borghi L, Guerra A, Meschi T, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, Novarini A: Relationship between supersaturation and calcium oxalate crystallization in normals and idiopathic calcium oxalate stone formers. *Kidney Int* 1999; 55: 1041-1050
 23. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1568-1573
 24. Tessier J, Petrucci M, Trouvé M-L, et al: A family-based study of metabolic phenotypes in calcium urolithiasis. *Kidney Int* 2001; 60: 1141-1147
 25. Lundquist P, Martensson J, Sorbo B, Ohman S: Turbidimetry of inorganic sulfate, ester sulfate, and total sulfur in urine. *Clin Chem* 1980; 26: 1178-1181
 26. Tiselius H-G: Solution Chemistry of Supersaturation. In *Kidney Stones – Medical and Surgical Management*, edited by Coe FL, Favus MJ, Pak, CYC, Parks JH, Preminger GM, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996
 27. Oh MS: A new method for estimating G-I absorption of alkali. *Kidney Int* 1989; 36: 915-917
 28. Reis-Santos JM: The epidemiology of stone disease in Portugal. In *Proceedings of the 7th European Symposium on Urolithiasis - Renal Stone Disease*, edited by Jungers P; Daudon P, Paris, Elsevier, 1997
 29. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF: Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; 22: 292-296
 30. Phillips MJ, Cooke JN: Relation between urinary calcium and sodium in patients with idiopathic hypercalciuria. *Lancet* 1967; 24: 1354-1357
 31. Scott P, Ouimet D, Valiquette L, et al: Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1007-1013
 32. Petrucci M, Scott P, Ouimet, D, et al: Evaluation of the calcium-sensing receptor gene in idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 58: 38-42
 33. Lerolle N, Coulet F, Lantz B, Paillard F, Houillier P, Soubrier F, Gattegno B, Jeunemaitre X, Ronco P, Rondeau E: No evidence for point mutations of the calcium-sensing receptor in familial idiopathic hypercalciuria. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2317-2322
 34. Baggio B, Gambaro G: Abnormal arachidonic acid content of membrane phospholipids – the unifying hypothesis for the genesis of hypercalciuria and hyperoxaluria in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 553-555
 35. Baggio B: Genetic and dietary factors in idiopathic calcium nephrolithiasis. What do we have, what do we need? *J Nephrol* 1999; 12: 371-374