Hiperkalciurija u djece

Balog, Nataša

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:140434

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nataša Balog

Hiperkalciurija u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nataša Balog

Hiperkalciurija u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za nefrologiju Katedre za pedijatriju pod vodstvom prof. dr. sc.Danka Miloševića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./ 2014.

Mentor rada: prof. dr. sc. Danko MIlošević

Popis i objašnjenje kratica

DCT – distalni zavijeni kanalić

GFR – bubrežna glomerularna filtracija

IH – idiopatska hiperkalciurija

PTH – paratiroidni hormon

TALH – debeli dio uzlaznog kraka Henleove petlje

1. SAŽETAK

HIPERKALCIURIJA U DJECE

NATAŠA BALOG

Hiperkalciurija je čest metabolički poremećaj koji je karakteriziran prekomjernim izlučivanjem kalcija u mokraći. Definirana je vrijednostima izlučenog kalcija u mokraći, te o njoj kao o bolesti govorimo kada one iznose > 4 mg/kg/24h ili > od 0,1 – 0.125 mmol/kg/24h izlučenog kalcija, odnosno kada je omjer kalcij/kreatinin > 0.21 mg/mg (Milliner 2009).

Pojavljuje se u 5-10% opće populacije (Vezzoli at al. 2008). Učestalost je različita u različitim dijelovima svijeta, te se smatra da na nju utječe interakcija različitih čimbenika kao što su geografsko područje, klimatski uvjeti, prehrambene navike i genetski faktori (Stojanović at al. 2007). Hiperkalciurija je klasificirana u dvije osnovne skupine, kao idiopatska i sekundarna. Idiopatska hiperkalciurija je metabolički poremećaj koji je karakteriziran prekomjernim izlučivanjem kalcija u urinu bez istovremeno prisutne hiperkalcemije, odnosno povišenih razina kalcija u serumu, te bez nekog poznatog uzroka hiperkalciurije. Ona se dijeli na absorptivnu unutar koje postoje još tri tipa, zatim renalnu i resorptivnu. Učestalost se idiopatske hiperkalciurije u djece kreće između 2.9 – 10% i jednako je zastupljena u oba spola (Stojanović at al. 2007). Hiperkalciurija se može prezentirati hematurijom, urolitijazom, bolovima u leđima ili u trbuhu, dizurijom, inkontinencijom, enurezom ili pak na nju nailazimo prilikom obrade urinarne infekcije. Hiperkalciurija se smatra glavnim rizičinim čimbenikom za nastanak urolitijaze. Oko 80% bubrežnih kamenaca sadrže u svojem sastavu kalcij, a sama hiperkalciurija se dijagnosticira u jednoj trećini pacijenata s urolitijazom. Bubrezi su češće sijelo kamenaca u razvijenim zemljama, što je posljedica prehrane bogate animalnim proteinima, dok se u zemljama u razvoju oni češće stvaraju u mokraćnom mjehuru što se povezuje sa slabijim socioekonomskim uvjetima. Pojavljuje se u svim dobnim skupinama, od novorođenačke pa do starije životne dobi s nešto različitom etiologijom. U dijagnostici hiperkalciurije mjeri se količina kalcija u 24 satnom urinu i određuje se kalcij / kreatinin omjer, dok je u terapiji najvažnija promjena prehrane i navika.

Ključne riječi: hiperkalciurija, kalcij / kreatinin omjer, urolitijaza

2. SUMMARY

HYPERCALCIURIA IN CHILDREN

NATAŠA BALOG

Hypercalciuria is a common metabolic disorder that is characterized by hypersecretion of calcium in the urine. It is defined by the values of calcium excreted in the urine, when those amounts are > 4 mg/kg/24h or > 0.1 to 0.125 mmol/kg/24h calcium excreted, or when the calcium / creatinine ratio is > 0.21 mg/mg (Milliner 2009).

It occurs in 5-10% of the general population (Vezzoli at al. 2008). The frequency is different in different parts of the world, and it is considered that is affected by the interaction of various factors such as geographic area, climatic conditions, food habits and genetic factors (Stojanović at al. 2007). Hypercalciuria is classified into two major groups, as well as idiopathic and secondary. Idiopathic hypercalciuria is a metabolic disorder that is characterized by excessive excretion of calcium in the urine without the simultaneous presence of hypercalcemia, or elevated levels of serum calcium, and without a known cause of hypercalciuria. It is divided into absorptive within which there are three types, followed by renal and resorptive. The frequency of idiopathic hypercalciuria in children ranges between 2.9 - 10%, and it is equally present in both genders (Stojanović at al. 2007) . Hypercalciuria can be presented with hematuria, urolithiasis, back pain or abdominal pain, dysuria, incontinence, enuresis or can be finded during the evaluation of urinary infection. Hypercalciuria is considered a major risk factor for the development of urolithiasis. About 80% of kidney stones contain calcium in their composition, and hypercalciuria alone is diagnosed in one third of patients with urolithiasis. Kidneys are often the seat of stones in the developed countries as a result of a diet rich in animal protein, while in developing countries, often formed in the bladder which is associated with poorer socioeconomic conditions. It occurs in all age groups, from newborns to the elderly with a different etiology. The diagnosis of hypercalciuria is based on measuring the amount of excreted calcium in the 24 hour urine and determining the value of the calcium/creatinine ratio, while the first and the most important step in therapy is change of nutrition habits.

Key words: hypercalciuria, calcium / creatinine ratio, urolithiasis

SADRŽAJ

1. Sažetak

2. Summary

3. Urolitijaza.....1

3.1. Definicija i epidemiologija.....1

3.2. Patogeneza.....2

3.3. Etiologija.....4

3.4. Klinička slika.....6

3.5. Dijagnoza.....6

3.6. Terapija.....7

4. Hiperkalciurija.....8

4.1. Definicija i epidemiologija.....8

4.2. Etiologija.....8

4.3. Patofiziologija.....9

4.3.1. Raspodjela kalcija u tijelu.....9

4.3.2. Absorpcija kalcija u probavnom traktu.....9

4.3.3. Absorpcija kalcija u bubrezima.....10

4.4. Podjela hiperkalciurije.....14

4.4.1. Idiopatska hiperkalciurija.....15

4.4.1.1. Absorptivna hiperkalciurija.....17

4.4.1.2. Renalna hiperkalciurija.....18

4.4.1.3. Resorptivna hiperkalciurija.....19

4.4.2. Sekundarna hiperkalciurija.....19

4.5. Klinička slika.....20

4.6. Diferencijalna dijagnoza.....22

4.7. Dijagnoza.....22

4.8. Prevencija i terapija.....26

5. Literatura.....28

6. Životopis.....32

7. Zahvale.....33

3. Urolitijaza

3.1. Definicija i epidemiologija

Urolitijaza je bolest u kojoj se stvaraju kamenci u mokraćnom sustavu, a nastaje kao posljedica poremećaja izlučivanja mnogo slabo topljivih tvari mokraćom.

Urolitijaza je jedna od najstarijih poznatih bolesti. Iako nije smrtonosno oboljenje, ona je značajan zdravstveni problem. Vrlo je česta u nekim dijelovima svijeta kao što su Bliski i Daleki istok te sjevarna Afrika gdje je ona zapravo endemska bolest, dok se u Europi pa tako i u našoj zemlji pojavljuje sporadično (Batinić 2003). Mnoge studije su pokazale značajan porast učestalosti bolesti kako u odraslih tako i u djece (Gurgoze, Sari 2011).

Učestalost urolitijaze varira između 3% i 5% ukupnog stanovništva. Od ukupnog broja dijagnosticiranih kamenaca 2-3% odnosi se na dječju dob (Stamatelon at al.2003). Relativno je rijetka učestalost urolitijaze u dobi od 1-5 godina, s laganim rastom prema višim dobnim skupinama i najvećom zastupljenosti između 9 i 14 godine (vrh učestalosti 12 godina). U Turskoj gdje se smatra endemičnom bolešću dijagnosticira se u 17% pacijenata ispod 14 godina (Spivacow at al. 2008). Idiopatska urolitijaza je posljednjih desetljeća postala sve učestalija u zapadnom svijetu što se pripisuje promjenama u prehrambenim navikama (Ammenti at al. 2006).

Epidemiološka istraživanja pokazuju promjenu sastava kamenca u novije vrijeme. Dok je prije viši postotak činio kamenac upalne geneze (struvit), u novije se vrijeme, posebno u visokoindustrijaliziranim zemljama, uočava značajan porast učestalosti metabolički uzrokovane urolitijaze. Većina kamenaca građena je od kalcijeva oksalata i kalcijeva fosfata ili njihove kombinacije, a dva najčešća patofiziološka mehanizma su idiopatska hiperkalciurija i hipocitraturija (Alon, 2009).

3.2. Patogeneza

Stvaranje mokraćnih kamenaca je multifaktorijalni proces koji uključuje interakciju okolišnih i genetskih čimbenika (Stechman at al. 2009). Među predisponirajućim čimbenicima urolitijaze u djece, metabolički uzroci i genitourinarne anomalije su posebno važne i često su kombinirane s prehrambenim, okolišnim i infektivnim uzročnicima (Gearhart at al. 1991). Fizičko-kemijski uvjeti koji dovode do stvaranja kamenaca vrlo su složeni i još uvijek nedovoljno poznati. Oni nastaju kristalizacijom iz urina potencijalno netopljivih sastojaka. Osnovni preduvjet za započinjanje kristalizacije je prezasićenje mokraće nekim određenim sastojkom. Prvi korak u nastanku kamenaca je stvaranje jezgre, koja čini okosnicu budućeg kamenca. Ona može biti građena od istovrsnih kristala (homologna nukleacija), ili od kristala različite vrste (heterologna nukleacija). Kristalizacija čestica i rast kamenca nastaju u otopinama u kojima je koncentracija tvari koje čine kamenac veća od produkta njihove topljivosti. Taj proces ne ovisi samo o apsolutnim količinama dotične tvari, već i o drugim čimbenicima kao što su nepovoljan pH urina, mali volumen mokraće što vodi prezasićenju, staza mokraće, koncentracija iona, uroinfekcija, pomanjkanje prirodnih inhibitora kristalizacije. Poznato je da mokraćna kiselina i cistin kristaliziraju u kiseloj mokraći (pH <5.5), dok će u lužnatoj mokraći (pH > 6.2) doći do agregacije kalcijevog fosfata. Agregacija kalcijevog oksalata je primarno određena koncentracijom kalcija i oksalata u mokraći ali na nju isto tako utječe i mokraćna kiselina potičući proces aregacije. Više od 75% mokraćnih kamenaca u djece i odraslih je formirano od kalcijevog oksalata i kalcijevog fosfata (Radošević-Stašić, 2011).

Citrat u mokraći je prema mnogim mišljenjima najvažniji inhibitor kristalizacije i prevencije kalcij oksalatnog kamenca (Jendle-Bengten, Tiselius 2000). Ostali inhibitori kristalizacije su pirofosfati, magnezij, sulfati, glikozaminoglikani, glikoproteini, Tamm-Horsfallov mukoprotein, glutaminska i asparaginska kiselina.

Za nastanak urolitijaze u djece primarno su potrebni jaki promotivni činioci, dok je značaj inhibitora litogeneze, za razliku od odraslih, sekundaran.

Tablica 1. čimbenici koji utječu na stvaranje mokraćnih kamenaca

pH mokraće	
Alkalna mokraća (pH 6.5)	
- struvitni kamenci ($MgNH_4PO_4$)	
- kamenci kalcijeva fosfata	
Kisela mokraća (pH 5.5)	
- kamenci mokraćne kiseline	
- cistinski kamenci	
Kamenci neovisni o pH	
-kamenci kalcijeva oksalata	
-ksantinski kamenci	
Inhibitori kristalizacije	
Pirofosfati	**magnezij**
Citrati	**kiseli mukopolisaharidi**
Peptid	**kovine u tragovima**
fosfocitrati	
Stimulatori kristalizacije	
Već stvorene jezgre kristalizacije	
Začepljenja mokraćnih puteva	
Organski matriks	

3.3. Etiologija

Kamenci mogu nastati u bilo kojem dijelu mokraćnog sustava, ali su najčešći u bubregu. Na to ukazuje i podatak koji govori da je prilikom dijagnoze 66% kamenaca pronađeno u bubrezima (Troup at al. 1972). Većinom su građeni od kalcijevih soli (kalcijev oksalat 60-90%, kalcijev fosfat 10-20%), struvita ($MgNH_4PO_4$ 1-14%) i mokraćne kiseline (5-10%), a rjeđe od cistina (1-5%) i mješani (4%) (Rizvi at al.2002). Oni građeni od kalcijevih soli najčešće sadržavaju kalcijev oksalat ili kalcijev fosfat, koji se nalazi u obliku hidroksiapatita ili $CaHPO_4$.

Posljednjih desetljeća glavnu ulogu u etiologiji urolitijaze preuzeli su metabolički uzroci, dok su ranije dominirale uroinfekcije. Metabolički čimbenici su prisutni u oko 40% djece s urolitijazom (Cameron at al. 2005). U manje djece metabolički čimbenici često ostaju neprepoznati. Hiperkalciurija i hipocitraturija su pronađene u 30-50% djece kod koje su dijagnosticirani mokraćni kamenci, te se hiperkalciurija smatra glavnim rizičnim čimbenikom za nastanak urolitijaze (Mir, Serdaroglu 2005).

Istraživanja pokazuju da su promjene u prehrambenim navikama značajno povezane s rastom prevalencije urolitijaze (Sikora at al. 2009). Tako su malnutricija i debljina povezane s povećanim rizikom njenog nastanka. Povećan unos soli dovodi do njenog povećanog izlučivanja urinom što je povezano s nastankom hiperkalciurije i sa smanjenim izlučivanjem citrata, a to doprinosi razvoju urolitijaze.

Infekcija mokraćnog sustava uzrokovana ureaza pozitivnom bakterijom (Proteus, Pseudomonas) karakterizirana je povećanim stvaranjem amonijaka što pogoduje i rezultira stvaranjem struvitnih i apatit karbonatnih kamenaca (Evan, 2010). Povećana je prevalencija urolitijaze u ljudi koji žive u vručim klimatskim pojasevima što se povezuje s povećanom koncentracijom urina koja je posljedica kombinacije dehidracije ii smanjenog unosa tekućine (Lopez, Hoppe 2010).

Tablica 2. Uzroci urolitijaze kod djece

Hiperkalcemija s hiperkalciurijom:	***Hiperoksalurija:***
Višak vitamina D Hiperparatiroidizam Dugotrajna imobilizacija Williams sindrom	Primarna hiperoksalurija (tip I i II) Sekundarna hiperoksalurija
Normokalcemija s hiperkalciurijom:	***Hiperuricemija*:**
Idiopatska hiperkalciurija Familijarna hipofosfatemija s hiperkalciurijom Dentova bolest Bartterov sindrom Familijarna hipomagnezijemija Lowe sindrom	Lesch-nyhan sindrom glikogenoza (tip Ia i Ib) ksantinurija limfoproliferativni poremećaj
Hipocitraturija:	***Cistinurija***
Distalna renalna tubularna acidoza	***Lijekovi*** – indinavir, prekomjerno uzimanje steroida, furosemid, topiramat

3.4. Klinička slika

Urolitijaza se u djece najčešće otkriva prilikom obrade zbog uroinfekcije a često se otkriva i sasvim slučajno prilikom drugih dijagnostičkih pretraga. Grčevita bol koja se širi u donji dio abdomena, u spolovilo i bedro, s mučninom i povraćanjem uglavnom se nalazi u starije djece. U dojenčadi se takav bol često interpretira kao intestinalne kolike. Makroskopska ili mikroskopska hematurija prisutne su u više od 90% djece s urolitijazom (Milliner 2009). Kamenci u mokraćnom mjehuru ispoljavaju se znacima iritacije trigonuma, polakizurijom, dizurijom, i često terminalnom hematurijom. Prisustvo kamenca u mokraćovodu može uzrokovati akutnu urinarnu obstrukciju što dovodi do retencije urina, dok se bubrežni kamenci mogu slučajno otkriti kod djece koja se dijagnostički obrađuju zbog kronične bubrežne bolesti ili tubularnih poremećaja bubrega.

3.5. Dijagnoza

Ukoliko postoji sumnja na urolitijazu potrebno je učiniti sediment mokraće i odrediti broj eritrocita u mm3 urina. Zbog česte pojave uroinfekcije uz urolitijazu, neovisno o uzroku njenog nastanka, potrebno je učiniti bakteriološku analizu uruna. Kreatinin u serumu otkriva stanje bubrežne funkcije. Ultrazvučna pretraga bubrega i/ili nativna snimka abdomena mogu biti dostatne za dijagnozu urolitijaze. Intravenozna urografija jasnije otkriva položaj i veličinu kamenca te opstruktivne promjene urotrakta, posebno ako se kamenac nalazi u ureteru. Nakon dokazane urolitijaze rade se metabolička testiranja za otkrivanje njenog uzroka. U serumu i 24 satnom urinu potrebno je učiniti ionogram s određivanjem natrija, kalija, klorida, kalcija, fosfora i magnezija. Acidobazni status u krvi i profil pH urina su dodatne pretrage koje mogu upućivati na renalnu tubularnu acidozu. Određivanje mokraćne kiseline i aminokiselina

u serumu i urinu kao i Brandova reakcija na cistin osiguravaju dijagnozu rjeđih oblika urolitijaze.

Određivanje zasićenja mokraće daje ocjenu o mogućnosti kristalizacije njegovih potencijalno netopljivih sastojaka. U slučaju potrebe može se odrediti PTH u serumu kao i vitamin D. Denzitometrija kosti otkriva resorptivne uzroke urolitijaze. Ukoliko je kamenac dostupan, svakako je potrebno učiniti analizu njegovog sastava kako bi se skratio i usmjerio dijagnostički postupak prema otkrivanju njegovog uzroka (Milošević, 1997).

3.6. Terapija

Prilikom akutnih napadaja jakih bubrežnih kolika potrebna je primjena hitne terapije koja obično uključuje spazmolitike i analgetike. Primjenjujući navedenu terapiju, ako se procijeni da je kamenac manje veličine može se pokušati odstraniti pojačanom diurezom (udar vodom). U slučaju postojanja velikog kamenca koji opstruira ureter uz jake bubrežne kolike i/ili infekciju mokraćnog trakta potrebno je procijeniti potrebu za hitnim kirurškim zahvatom. Uroinfekcija, ukoliko je prisutna, počinje se liječiti antibiotikom.

Preporuke i savjeti nakon odstranjenja kamenca u mnogome ovise o uzroku urolitijaze. Općenito se djeci savjetuje uzimanje većih količina tekućine kako bi se povećao volumen mokraće i smanjilo zasićenje urina promotorima kristalizacije. Potrebno je izbjegavati dehidraciju, posebno ljeti. Ako se radi o infektivnom uzroku nastanka urolitijaze provodi se profilaksa uroinfekcija. Povećan unos bjelančevina mesa, kalcija, oksalata i natrija hranom kao ni nedovoljan unos biljnih vlakana vodi povećanoj sklonosti kristalizaciji u mokraći (Coe, Parks 1988). U slučaju idiopatske kalcij oksalatne urolitijaze potrebno je uravnotežiti prehranu u smislu jednakomjernog unosa kalcija i oksalata hranom. Smanjenje unosa natrija hranom smanjuje natriurezu i lučenje kalcija mokraćom. U slučaju potrebe uvode se citrati ili bikarbonati u terapiju uz stalnu kontrolu pH mokraće kako bi se otežala kristalizacija

kamenca. Terapiju specifičnih metaboličkih bolesti koje su uzrokovale urolitijazu treba stalno provoditi i po potrebi mijenjati s obzirom na rast djeteta (Milošević, 1997).

4. Hiperkalciurija

4.1. Definicija i epidemiologija

Hiperkalciurija je česta metabolička bolest koja se pojavljuje u 6-12% zdrave djece. Iako se može pojaviti u svim dobnim skupinama, u djece je najčešća u razdoblju od 4-8 godina. Učestalost bolesti je rezultat međusobnog djelovanja zemljopisnog položaja, klimatskih uvjeta, prehrambenih navika i genetskih faktora. Ona nastaje kada je količina izlučenog kalcija u mokraći > 4 mg/kg/24 h (>0.1–0.125 mmol/kg/24 h) ili kada je omjer kalcij/kreatinin > 0.21 mg/mg (Milliner 2009).

4.2. Etiologija

Izlučivanje kalcija u urinu je krajnji rezultat međudjelovanja triju organa, odnosno organskih sustava u koje ubrajamo probavni sustav, kosti i bubrege ali isto tako i različitih hormona koji svojim djelovanjem utječu na te organe odnosno djeluju na regulaciju homeostaze kalcija. Glavnu ulogu u tome ima paratiroidni hormon (PTH), zatim 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25-(OH)2D3) te u manjoj mjeri kalcitonin, što nam u konačnici govori o veoma složenoj etiologiji hiperkalciurije. Smatra se da je hiperkalciurija poligenska bolest, te da na njeno nastajanje značajno utječe prehrana (Srivastava, Alon 2009). Tako je sekundarna hiperkalciurija povezana s prekomjernom količinom soli, kalcija i proteina u prehrani, te nedostatkom kalija i

fosfora. U tablici 4. nabrojane su i rijetke, specifične monogenske bolesti koje se u svojoj kliničkoj slici prezentiraju i hiperkalciurijom.

4.3. Patofiziologija

4.3.1. Raspodjela kalcija u tijelu

Kalcij je najzastupjeniji elektrolit u ljudskom tijelu i u zdravog odraslog čovjek čini oko 2% njegove tjelesne mase, dok nakon rođenja čini tek 0.9% tjelesne mase novorođenčeta. Oko 99% kalcija u tijelu nalazi se u kostima i to u najvećem djelu u obliku hidroksiapatit kristala ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), a ostatak se nalazi u zubima, mekom tkivu i izvanstaničnoj tekućini. Kalcij se u plazmi nalazi u tri oblika i to kao kalcij vezan za proteine (40%) i u tom se obliku ne filtrira kroz bubrežne glomerule, zatim u ionizirajućem obliku (48%) te kao dio složene molekule kalcija (12%) i u oba se takva oblika filtrira kroz bubrežne glomerule. Složenu molekulu čine međusobno povezani kalcij i različiti anioni kao što su fosfati, citrati i bikarbonati. Albumini vežu 90% kalcija u plazmi a ostatak kalcija vezano je za globuline.

4.3.2. Apsorpcija kalcija u probavnom traktu

Apsorpcija kalcija u probavnom sustavu je rezultat zbroja dvaju prijenosnih procesa: apsorpcije kroz epitelnu stanicu koja je fiziološki regulirana vitaminom D i međustanične apsorpcije koja je ovisna o koncentraciji kalcija u lumenu crijeva, a ta koncentracija ovisi o unosu kalcija prehranom. Kada je prehrana bogata kalcijom tada vodeću ulogu u apsorpciji kalcija preuzima međustanični put prijenosa, a u suprotnom glavni način apsorpcije se odvija kroz stanicu i on je reguliran vitaminom D. U zdravih se odraslih ljudi u crijevima apsorbira

oko 20-25% kalcija unesenog hranom dok je kod djece ta vrijednost apsorpcije viša jer je povećana potreba za kalcijem zbog rasta kostiju i ona iznosi oko 40-45% od ukupne količine kalcija unesenog hranom. Izuzetno je bitno da tijekom djetinjstva i puberteta bilanca kalcija bude pozitivna kako bi se postigao normalan rast (Fernandez at al.1999). Kod djece s manjom porođajnom masom i onih koji se prehranjuju majčinim mlijekom vrijednost apsorpcije doseže i 80%. Učinkovitost apsorpcije je isto tako povećana u razdoblju adolescencije, trudnoće te pod utjecajem metabolita vitamina D, a smanjena je kod nedostatka vitamina D, u starijih osoba te kod poremećaja koncentracije estrogena. Kalcij se najvećim djelom absorbira u duodenumu i proksimalnom jejunumu aktivnim prijenosom koji je stimuliran 1,25(OH)2D, te pasivnom difuzijom. Mala količina kalcija se izlučuje u lumen crijeva vjerojatno međustaničnom difuzijom. Apsorbirani kalcij se nalazi u izvanstaničnom prostoru, te je tamo njegova količina u ravnoteži s količinom koja se nalazi u kostima. Sadržaj kalcija u kostima je veoma bitan za održavanje koncentracije kalcija u izvanstaničnom prostoru u normalnim vrijednostima, što se postiže brzom prilagodbom i prometom kalcija iz kostiju u stanju smanjene koncentracije kalcija u izvanstaničnom prostoru odnosno odlaganjem kalcija u kosti u suprotnoj situaciji.

4.3.3. Apsorpcja kalcija u bubrezima

U bubrežnim glomerulima odvija se filtracija kalcija u ionizirajućem obliku i u obliku složene molekule kalcija. Putujući kroz ostatak nefrona kao dio glomeluralnog filtrata u pojedinim njegovim dijelovima događaju se procesi bitni za održavanje homeostaze kalcija. U trenutku ravnoteže, količina kalcija koja se izlučuje bubregom jednaka je količini kalcija koja se apsorbira u crijevima osim kod djece u rastu kada se izlučuju manje količine kalcija zbog njegova odlaganja u kostima. Većina, odnosno 70% kalcija se apsorbira u proksimalnom tubulu, gdje se apsorbira i glavnina soli, klorida, fosfata, aminokiselina i glukoze te je

njegova apsorpcija ovdje ovisna o apsorpciji tih tvari što je iznimno važno znati za prehranu koja će se na temelju tog saznanja promijeniti i prilagoditi kako bi se moglo djelovati na reapsorpciju kalcija odnosno naposljetku na hiperkalciuriju. U uzlaznoj henleovoj petlji apsorbira se 20% kalcija, najvećim djelom pasivnim prijenosom, a samo 10% u distalnom tubulu i to aktivnim staničnim prijenosom.

Razni čimbenici mogu utjecati na tubularnu bubrežnu reapsorpciju kalcija, te na njegovo izlučivanje urinom. Paratiroidni hormon potiče bubrežnu reapsorpciju kalcija i smatra se glavnim hormonskim čimbenikom koji utječe na njegovo izlučivanje mokraćom. Djeluje tako da smanjuje količinu filtriranog kalcija što posljedično dovodi do smanjenog izlučivanja kalcija. Isto tako receptori za PTH se nalaze dužinom cijelog nefrona, te djelujući preko njih PTH povećava reapsorpciju kalcija. Utjecaj vitamina D na bubrežnu reapsorpciju kalcija je promjenjiv i ovisi o količini prisutnog vitamina D te o aktivnosti PTH. Smatra se da vitamin D svojim djelovanjem povećava ekspresiju kalcijevih prijenosnih proteina na distalnom dijelu nefrona te na taj način povećava reapsorpciju kalcija (Portale A, Perwad, 2009). Na izlučivanje kalcija utječu i drugi hormoni i to tako da inzulin, glukoza, glukagon, hormon rasta, tiroidni hormon i kortikosteroidi povećavaju, a kalcitonin i estrogeni smanjuju njegovo izlučivanje. Prehrana s normalnim količinama kalcija ima skroman učinak na izlučivanje kalcija urinom, dok prehrana bogata kalcijem smanjuje crijevnu i bubrežnu absorpciju kalcija, a hrana siromašna kalcijem ima suprotan učinak. Te promjene su posredovane promjenama u ekspresiji kalcijevih prijenosnih proteina koja nastaje nepoznatim mehanizmima i nije ovisna o vitaminu D.

Povećan unos fosfora povezan je sa smanjenim izlučivanjem kalcija i to tako što fosfor povećava reapsorpciju kalcija u distalnom dijelu nefrona. Višak fosfora može smanjiti crijevnu apsorpciju kalcija i stimulirati lučenje PTH što će uzrokovati smanjenje proizvodnje vitamina D u bubregu te smanjenu serumsku koncentraciju kalcija. Obrnuto, smanjeni unos fosfora povećava izlučivanje kalcija. Ovaj učinak je ovisan o vitaminu D i PTH te je povezan sa smanjenjem reapsorpcije kalcija najvećim dijelom u distalnom tubulu nefrona.

Povećanje volumena i promjena koncentracije izvanstanične tekućine djeluje na povećanje i smanjenje izlučivanja kalcija i soli. Akutna infuzija NaCl povećava izlučivanje kalcija tako što dolazi do inhibicije reapsorpcije kalcija u proksimalnom i distalnom dijelu nefrona. Povećan unos soli prehranom ima isti činak ali je u ovom slučaju mehanizam djelovanja nepoznat.

Akutna i kronična metabolička acidoza povećavaju izlučivnje kalcija dvama mehanizmima, promjenom količine filtriranog kalcija te cirkulirajućeg PTH što u konačnici dovodi do smanjenja reapsorpcije kalcija u distalnom nefronu. U ovom slučaju hiperkalciurija se korigira primjenom lužina.

Diuretici koji djeluju na uzlazni krak henleove petlje uzrokuju povećano izlučivanje soli inhibirajući Na-K-2Cl kotransporter što smanjuje međustaničnu reapsorpciju kalcija, a ti procesi vode u natriurezu i hiperkalciuriju. Tiazidski diuretici imaju suprotan učinak i smanjuju izlučivanje kalcija tako što inhibiraju Na-Cl kotransporter u distalnim tubulima bubrega.

Tablica 3. čimbenici koji utječu na izlučivanje kalcija

ČIMBENICI	IZLUČIVANJE Ca	MEHANIZAM/DIO NEFRONA
PREHRAMBENI		
Unos tekućine	⇧	⇩ Distalna reapsorpcija
Unos soli	⇧	nedefiniran
Proteini	⇧	⇧ Količina izlučene kiseline i sulfata
fosfor	⇩	⇩ Stvaranje 1,25(OH)2D
		⇩ Crijevna apsorpcija Ca
		⇧ Distalna reapsorpcija
METABOLIČKI		
acidoza	⇧	⇩ Proksimalna i distalna reapsorpcija
hiperkalcemija	⇧	⇧ Filtracija Ca
		⇩ Proksimalna i distalna reapsorpcija
glukoza	⇧	⇩ Proksimalna i distalna reapsorpcija
alkaloza	⇩	⇧ Proksimalna i distalna reapsorpcija
HORMONSKI		
inzulin	⇧	⇩ Proksimalna i distalna reapsorpcija
glukagon	⇧	⇧ GFR
Tiroidni hormon	⇧	⇧ Filtracija Ca, ⇩ PTH
PTH	⇩	⇧ Reapsorbcija TALH i DCT
Vitamin D	⇩	⇧ Distalna reapsorpcija
kalcitonin	⇩	⇧ Reapsorpcija TALH
estrogeni	⇩	⇧ Distalna reapsorpcija
DIURETICI		
manitol	⇧	⇩ Proksimalna reapsorpcija
furosemid	⇧	⇩ Reapsorpcija TALH
Tiazidi, amilorid	⇩	⇧ Proksimalna reapsorpcija

4.4. Podjela

Pojam idiopatska hiperkalciurija prvi se puta spominje pedesetih godina 20. st kako bi se opisalo stanje kod pacijenata s ponavljajućom urolitijazom koji su imali povišene vrijednosti izlučenog kalcija u urinu bez istovremene povišene vrijednosti kalcija u serumu, odnosno hiperkalcemije. (Albright at al.1954). Nekoliko godina kasnije idiopatska hiperkalciurija dobiva svoju prvu klasifikaciju, te se dijeli na absorptivnu, resorptivnu i renalnu. (Pak at al. 1975). S vremenom su drugi istraživači dopunili tu podjelu temeljeći je na vrijednostima izlučenog kalcija u urina, vrijednostima fosfata u serumu i izlučenog PTH u serumu za vrijeme gladovanja i nakon opterećenja kalcijem, i to tako što su absorptivnu hiperkalciuriju podijelili u tri tipa što će biti objašnjeno u daljnjem tekstu (Bataille at al. 1991.). Sekundarna se hiperkalciurija prije svega spominje kao posljedica neprimjerene prehrane. Izlučivanje kalcija značajno je povezano s količinom unešene soli, proteina, kalcija, kalija i fosfora prehranom. Ona nastaje prilikom uzimanja hrane s prevelikom količinom soli, proteina, bogatom kalcija, a siromašnom kalijem i fosforom. Nastanak sekundarne hiperkalciurije povezan je i s dugotrajnom imobilizacijom, te hiperparatiroidizmom koji je jedan od najčešćih uzroka sekundarne hiperkalciurije u odraslih. Prilikom imobilizacije dolazi do povećane resorpcije kosti pri čemu se povisuju vrijednosti kalcija u serumu i urinu, te nastala hipekalciurija povećava rizik i za nastanak kamenaca (Korkes at al. 2006).

Tablica 4. Podjela hiperkalciurije

Hiperkalciurija		
Idiopatska	**Sekundarna**	**Monogenske bolesti povezane s hiperkalciurijom**
Absorptivna:	Višak soli u prehrani	**Proksimalni tubul:**
Tip I	Višak kalcija u prehrani	Dentova bolest
Tip II	Višak vitamina D	Nasljedna hipofosfatemija s rahitisom
Tip III	Imobilizacija	i hiperkalciurija
Resorptivna	Metabolička acidoza	**Uzlazna henleova petlja:**
Renalna	Nedostatak fosfata	Lowe sindrom
	Hiperkalcemija	Obiteljska hipomagnezijemija-hiperkalciurija
	Hiperparatiroidizam	Bartterov sindrom
	Hiper- ili hipotiroidizam	**Distalni tubul:**
	Nedonošenost	Pseudohipoaldosteronizam tip ii
		Primarna distalna renalna tubularna acidoza

4.4.1. Idiopatska hiperkalciurija

Langman i Moore su 1984. definirali idiopatsku hiperkalciuriju kao metabolički poremećaj koji je karakteriziran s prekomjernim izlučivanjem kalcija u urinu, bez istovremene prisutne hiperkalcemije ili bilo kojeg drugog poznatog uzroka hiperkalciurije (Langman, Moore 1984). Učestalost idiopatske hiperkalciurije u djece je različita, odnosno ovisi o geografskom području, klimatskim uvjetima, prehrambenim navikama i genetskim faktorima, te poprima

vrijednosti između 2.9% i 10%. Jednako je zastupljena u oba spola i može se pojaviti u bilo kojoj dobi, uključujući i novorođenačku dob, a najučestalija je u djece između 4-8 godina (Stojanović at al.2007).

Idiopatska hiperkalciurija može nastati zbog povećane crijevne apsorpcije kalcija koja može biti posljedica povećane apsorpcije kalcija izravno kroz epitelnu stanicu ili povećane neizravne međustanične apsorpcije kalcija koja je regulirana vitaminom D i nastaje zbog njegove prekomjerne količine. Hiperkalciurija koja nastaje kao posljedica povećane izravne apsorpcije kalcija kroz epitelnu stanicu svrstava se u tip I idiopatske hiperkalciurije, a ona nastala zbog viška vitamina D naziva se tip II IH. Ono što još može utjecati na nastanak IH je smanjena reapsorpcija kalcija u bubrežnim tubulima što nazivamo renalnom IH, a ako je uzrok smanjena reapsorpcija fosfora u bubrežnim tubulima govorimo o tip III absorptivnoj hiperkalciuriji. Uzrok povećanog izlučivanja kalcija u urinu može biti i povećana resorpcija kalcija iz kosti, što je najčešće posljedica hiperparatiroidizma te se tada ona naziva resorptivnom IH.

Maierhofer at al. su pokazali da djelovanje vitamina D prilikom unosa normalne količine kalcija hranom povećava njegovu apsorpciju u crijevima, zaključujući kako su ključni elementi u nastajanju IH povezani s kalcitriolom (Maierhofer at al. 1984) Također su pokazali da kod onih ljudi koji uzimaju hranu osiromašenu kalcijem, povišeni kalcitriol djeluje na negativnu ravnotežu kalcija koji se tada zbog povećane resorpcije iz kostiju povećano izlučuje urinom. Slično tome, višak vitamina D djeluje na povećanu crijevnu apsorpciju kalcija i na taj način utječe neposredno na nastanak hiperkalcemije odnosno prevelike količine kalcija u krvi što posljedično dovodi do prekomjernog izlučivanja kalcija urinom.

4.4.1.1. Absorptivna hiperkalciurija

Absorptivna hiperkalciurija je daleko najčešći uzrok prekomjernog izlučivanja kalcija u mokraći. Oko 50% pacijenata s kamencima građenih od kalcija imaju neki oblik absorptivne hiperkalciurije, koja je uzrokovana prekomjernom crijevnom apsorpcijom kalcija, uzimanjem prekomjernih količina nadomjestaka vitamina D, ili prekomjernim uzimanjem hrane bogate kalcijem. Apsorpcija kalcija se uglavnom odvija u duodenumu i ona iznosi normalno oko 20% kalcija od ukupne količine unesene hranom. Povećana crijevna apsorpcija kalcija utječe i na njegovu povećanu serumsku koncentraciju. Upravo je iz tog razloga paratiroidni hormon u serumu snižen ili na donjoj granici normalnih vrijednosti što je tipično za absorptivnu hiperkalciuriju.

Absorptivna hiperkalciurija tip I je obično karakterizirana povišenim vrijednostima kalcija u urinu te povećanim omjerom kalcij/kreatinin. Ona predstavlja iznimno učinkovit mehanizam crijevne apsorpcije kalcija. Gustoća kostiju je uglavnom normalna, jer je obilje kalcija dostupno za depoziciju u kosti i vrijednosti PTH su normalne ili snižene. Međutim, u nekim slučajevima količina izlučenog kalcija je veća od one apsorbiranog što rezultira negativnom ravnotežom kalcija, odnosno resorpcijom kalcija iz kosti i gubitkom njihove gustoće, što je suprotno od očekivanog.

Absorptivna hiperkalciurija tip II je najblaži i najčešći oblik absorptivne hiperkalciurije. Prekomjerna crijevna apsorpcija kalcija uzrokovana je djelovanjem viška vitamina D, te se obično taj oblik hiperkalciurije uspješno izliječi izmjenom prehrane, odnosno smanjenim unosom kalcija hranom.

Tip III absorptivne hiperkalciurije, nazvan još i hiperkalciurija zbog gubitka fosfata bubregom, ovisi o vitaminu D. Ovo je stanje relativno rijedak uzrok hiperkalciurije, a treba na njega uvijek posumnjati kod pacijenata s hiperkalciurijom kod kojih su vrijednosti fosfata u serumu snižene odnosno iznose manje od 2.9 mg/dl. Uzrok ovog stanja je nekontroliran gubitak

fosfata urinom uslijed nekog poremećaja bubrega. To dovodi do hipofosfatemije koja potiče stvaranje 1,25-dihidroksi vitamin D3 u bubrezima. Vitamin D3 zatim potiče crijevnu apsorpciju fosfata kako bi se ispravila hipofosfatemija, ali i istovremeno utječe na povećanje apsorpcije kalcija. Taj višak kalcija izluči se u mokraći što dovodi do hiperkalciurije. Dijagnoza se potvrđuje nalaskom niskih vrijednosti fosfata u serumu, visokih vrijednosti kalcija i fosfata u mokraći, povišenim vrijednostima vitamina D u serumu te normalnim vrijednostima kalcija i PTH u serumu.

4.4.1.2. Renalna hiperkalciurija

Renalna hiperkalciurija primijećena je u 5-10% pacijenata s kalcijevim kamencima u mokraćnom sustavu, te je karakterizirana hiperkalciurijom natašte sa sekundarnim hiperparatiroidizmom ali bez hiperkalcemije. Uzrok ovog oblika hiperkalciurije je poremećaj bubrežne tubularne reapsorpcije kalcija koja dovodi do prekomjernog izlučivanja kalcija u mokraći. Posljedično nastaje hipokalcemija koja stimulira pojačano lučenje PTH i njegove povišene vrijednosti u serumu. Ovo stanje nazivamo sekundarnim hiperparatiroidizmom i ono dovodi do povišenih vrijednosti vitamina D, koji utječe na povećanu apsorpciju kalcija u crijevima. Time možemo zaključiti da i u neporecivoj renalnoj hiperkalciuriji postoje elementi absorptivne hiperkalciurije. U terapiji se ne savjetuje prehrana siromašna kalcijem jer neizbježan gubitak kalcija urinom i sam može uzrokovati demineralizaciju kostiju, a promjena prehrane može tome još samo više doprinjeti.

4.4.1.3. Resorptivna hiperkalciurija

Resorptivna hiperkalciurija je gotovo uvijek povezana s hiperparatiroidizmom i na nju otpada 3-5% svih slučajeva hiperkalciurije. Povišene vrijednosti PTH u serumu utječu na mobilizaciju kalcija iz kosti. Ovdje su i povišene vrijednosti vitamina D koji utječe na povećanu apsorpciju kalcija iz crijeva, te je smanjeno izlučivanje kalcija zbog pojačane njegove reapsorpcije u distalnim tubulima bubrega. Naposljetku nastala hiperkalcemija nadilazi pojačanu reapsorpciju što će rezultirati povećanim izlučivanjem kalcija, odnosno hiperkalciurijom. Hiperparatiroidizam ne dovodi uvijek do nastanka kamenaca. Smatra se da u tom procesu nastajanja kamenaca učinak imaju i volumen mokraće te optimalne koncentracije drugih metabolita u mokraći kao što su oksalati, urična kiselina, soli, fosfati, citrati i koncentracija vitamina D u serumu. U nekim slučajevima upravo razina vitamina D u serumu ima presudnu ulogu u odlučivanju koji će pacijenti s hiperparatiroidizmom razviti kamence. Pacijenti s hiperparatiroidizmom, bez obzira na vrijednosti kalcija u serumu, imaju niže vrijednosti izlučenog kalcija u urinu od pacijenata s hiperkalcemijom i normalnim vrijednostima PTH u serumu. Razlog tome je utjecaj PTH na bubrege u svrhu očuvanja odnosno reapsorpcije kalcija.

4.4.2. Sekundarna hiperkalciurija

O sekundarnoj hiperkalciuriji, čestom metaboličkom poremećaju, govorimo kada nam je poznati uzrok, odnosno proces koji dovodi do prekomjernog izlučivanja kalcija u urinu, te kada uklanjanjem poznatog uzroka istodobno ispravljamo i hiperkalciuriju. Prehrana može imati značajan utjecaj na promet kalcija u bubrežnim tubulima. Količina soli, proteina, kalcija, fosfata i kalija u hrani ima značajan utjecaj na izlučivanje kalcija. Nordin at al. su pokazali kako je približno 1mmol kalcija (40 g Ca) izlučen za svakih 100 mmola (2.3 g) soli, tako da

prehrana bogata solju može voditi u hiperkalciuriju. Povećan unos proteina hranom utječe na povećanu ukupnu količinu izlučene kiseline u mokraći, dok kalij ima suprotan učinak, tako da hrana bogata kalijem utječe na smanjenje ukupne količine izlučene kiseline. Ove spoznaje su veoma bitme za promjenu prehrane kojom želimo ispraviti hiperkalciuriju, jer se izlučivanje kalcija povećava s povećanim izlučivanjem kiseline odnosno povećanim unosom proteina, a smanjuje povećanim unosom kalija. Nedostatak fosfata uzrokuje hiperkalciuriju posredovanu povečanjem sinteze vitamina D. Kronična metabolička acidoza nastala iz bilo kojeg razloga može zbog posljedične resorpcije kosti rezultirati hiperkalciurijom. I u distalnoj renalnoj tubularnoj acidozi, zbog poremećaja u sekreciji kiseline nastaje značajna hiperkalciurija. Kada se metabolička acidoza ispravi primjenom lužina, istodobno nestaje i hiperkalciurija. Hiperkalcijemija nastala iz bilo kojeg razloga isto tako rezultira povečanim izlučivanjem kalcija mokraćom kako bi se održala ravnoteža kalcija u organizmu. Kod dugotrajne imobilizacije dolazi do povećane resorpcije kosti pri čemu se povisuju vrijednosti kalcija u serumu i urinu što rezultira hiperkalciurijom.

4.5. Klinička slika

Hiperkalciurija se, bez obzira o kojem se tipu radilo, prezentira jednakim simptomima ali su oni različito zastupljeni, odnosno ne postoji pravilo koje određuje broj i vrstu simptoma u pojedinca s hiperkalciurijom.

Idiopatska hiperkalciurija jedna je od najčešćih metaboličkih poremećaja koja se pojavljuje u oko 60% odraslih pacijanata s urolitijazom te u oko 28-79% djece s urolitijazom. Rizik od pojave urolitijaze u djece s idiopatskom hiperkalciurijom varira od 0-16% i on raste s duljinom trajanja hiperkalciurije. Prisustvo makrohematurije, pozitivne obiteljske anamneze o urolitijazi i jačina hiperkalciurije povećavaju rizik za progresiju bolesti prema nastanku urolitijaze. Osim urolitijaze, ona se može prezentirati makroskopskom ili mikroskopskom hematurijom,

dizurijom, učestalim mokrenjem, enurezom, bolovima u leđima ili bolovoma u trbuhu, infekcijom mokračnog sustava, smanjenom mineralnom gustoćom kostiju ali može biti i asimptomatska. U djece koja imaju uz hiperkalciuriju i urolitijazu, imaju izraženiju smanjenu gustoću kosti. 30 % djece s hiperkalciurijom ima hematuriju. Učestalost makrohematurije i mikrohematurije je jednaka, a oblik hematurije nije povezan s ozbiljnosti bolesti. Točan mehanizam nastanka krvarenja nije poznat ali se smatra da je ono posljedica ozljede mokraćnog sustava.

U djece, koja imaju simptome kao što su učestalo mokrenje, dizurija, enureza, suprapubična bol, hiperkalciurija se nalazi u 10-30% slučajeva. Vjeruje se da su ti simptomi posljedica ozljede uroepitela mikrokristalima kalcija. Hiperkalciurija može biti intermitentna odnosno povremena, perzistentna ili trajna, prolazna ili pak povezana s pozitivnom obiteljskom anamnezom urolitijaze. Kad se hiperkalciurija dijagnosticira potrebno je tragati za njenim sekundarnim uzrokom jer se ona može uspješno liječiti djelovanjem na taj uzrok. Kada postoji sumnja na rijedak monogenski poremećaj koji je karakteriziran hiperkalciurijom potrebno je uzeti u obzir podatke o pozitivnoj obiteljskoj anamnezi, zastoju u rastu, rahitisu, poremećaju acido-baznog statusa, o bubrežnoj disfunkciji, proteinuriji, poremećaju elektrolitne ravoteže, dismorfičnim značajkama, te o slabom odgovoru na terapiju.

4.6. Diferencijalna dijagnoza hiperkalciurije

Tablica 5. Stanja i bolesti koja spadaju u diferencijalnu dijagnozu hiperkalciurije

Hiperkalcemija	**Akutni poststreptokokni glomerulonefritis**
Hiperoksalurija	**Bartterov sindrom**
Dentova bolest	**Poremećaj mineralizacije kosti**
Hiperparatiroidizam	**Enureza**
Hipervitaminoza D	**Hematurija**
Nefrolitijaza	**Hipofosfatemični rahitis**
Osteoporoza	**IgA nefropatija**
Pijelonefritis	**Juvenilni idiopatski artritis**
Rahitis	**Nefritis**
Sarkoidoza	**Wilmsov tumor**
Infekcija mokračnog sustava	**Ksantinurija**
Urolitijaza	

4.7. Dijagnoza

U djece, sa simptomima i anamnezom bolesti indikativnom za hiperkalciuriju, važan je usmjeren i postepen pristup kako bi se izbjegli nepotrebni troškovi, izloženost zračenju i neudobnost u pacijenta. Prvi korak je utvrditi postojanje hiperkalciurije. U razlikovanju pojedinih tipova hiperkalciurije moguća su dva dijagnostička pristupa. Tradicionalni pristup pomoću kojeg diferenciramo različite tipove hiperkalciurije je težak, dugotrajan i često klinički nepotreban jer naposljetku rezultati testiranja neće imati velik utjecaj na terapiju. U

dijagnostici se koristi test opterećenja kalcijem i danas se sve više primjenjuje samo za izabrane slučajeve u bolničkim centrima tercijarne razine ili u svrhu znanstvenih istraživanja.

Pacijent tjedan dana svakodnevno uzima hranu koja sadrži 400 mg kalcija i 100 mEq soli, a zatim se posljednji dan u tjednu sakuplja 24 sata urin te se mjere vrijednosti kalcija i kreatinina. Uzimaju se dva odvojena uzorka mokraće u razdoblju od 24 sata, jedan natašte a drugi nakon oralnog opterećenja kalcijem. Faza natašte počinje u 21 h i traje do 7 h ujutro kada pacijent mokri i taj prvi uzorak se baci. Zatim se pacijentu dade 400-600 ml vode uz napomenu da mora mokriti tek u 9 sati kada se taj uzorak uzme i analizira. Odmah nakon toga pacijent uzima 1 g kalcijeva glukonata oralno, a 4 sata poslije odnosno u 13 sati, uzima se uzorak mokraće i analiziraju se vrijednosti kalcija i kreatinina. Omjer kalcij/kreatinin određuje se u uzorku mokraće uzetog nakon prehrane s 400 mg kalcija, zatim u uzorku uzetog natašte te nakon opterećenja kalcijem. Njegove vrijednosti su u uzorku natašte manje od 0.11, a nakon opterećenja manje od 0.2. Kod pacijenata s absorptivnom hiperkalciurijom smanjuje se količina izlučenog kalcija, a zatim za vrijeme uzimanja hrane bogate kalcijem učestale analize urina pokazuju značajno povećanje izlučene količine kalcija. Kod pacijenata s renalnim tipom hiperkalciurije osnovni poremećaj nalazi se u bubrezima tako da promjena hrane nema značajan utjecaj na promjenu količine kalcija u urinu.

Drugi, jednostavniji pristup je mnogo lakši i praktičniji kako za veliku većinu liječnika tako i za pacijente. Ovdje se primjenjuje analiza krvi i urina koji se prikuplja 24 sata. Određuju se serumske vrijednosti kalcija, fosfora, natrija, kreatinina, vitamina D i PTH, te kalcij, kreatinin i natrij u urinu. Isto tako se mogu odmah odrediti i količine drugih čimbenika koji su indikativniji za postojanje urolitijaze ili postojanje povečanog rizika za njezin razvoj, a to su količine oksalata, citrata, urične kiseline, magnezija, fosfata, sulfata, zatim vrijednost pH i volumen mokraće. Utvrđivanje hiperkalciurije ne zahtjeva daljnje testiranje testom opterećenja kalcijem, već se savjetuje promjena prehrane prema smjernicama, te se nakon određenog vremena ponovna analizira 24 satni urin. Ako se samo promjenom prehrane uspjela normalizirati količina kalcija u urinu, takav način liječenja smatra se uspješnim i dalje se

nastavlja. Ukoliko hiperkalciurija nije reagirala na promjenu prehrane potrebna je dodatna medikamentna terapija. Iako se ovim testom ne definira uvijek jasno tip hiperkalciurije terapija je uvijek ista, a pacijenta se oslobodi od nezgodnog i skupog testa kojeg je ponekad teško interpretirati.

Tablica 6. Vrijednosti testa opterečenja kalcijem

	hiperkalciurija					
	absorptivna					
kriteriji	Tip I Ovisna o vitaminu D	Tip I Neovisna o vitaminu D	Tip II	Tip III	Renalna	Resorptivna
Ca u urina pri uobičajenoj prehrani	visok	visok	visok	visok	visok	visok
Ca u urinu nakon restrikcije Ca u hrani	visok	visok	N	visok	visok	visok
Ca u urinu natašte	N	visok	N	visok	visok	visok
Ca u urinu nakon opterečenja s Ca	visok	visok	N	visok	visok	visok
P u serumu natašte	N	N	N	nizak	N ili visok	nizak
Ca u serumu natašte	N	N ili visok	N	N ili H	N ili L	visok
PTH u serumu	N ili nizak	N ili nizak	N	nizak	visok	visok
PTH u serumu nakon opterečenja	N ili nizak	N ili nizak	N	nizak	visok	visok
Gustoča kostiju	N	N ili smanjena	N	N ili smanjena	smanjena	smanjena
Vitamin D u serumu	N	visok	N	visok	visok	visok

N – normalan, Ca – kalcij, P – fosfat, PTH – paratiroidni hormon

4.8. Prevencija i terapija

Kao bitna preventivna mjera za nastanak kamenaca u djece s hiperkalciurijom, preporuča se visok unos tekućine kako bi se održala dobra diureza. Pri tome je najbolji izbor voda i ona se ne bi trebala zamijeniti voćnim sokovima ili čajem s obzirom na visok sadržaj oksalata u tim napicima. Isto tako treba izbjegavati unos slatkih gaziranih pića, jer saharoza koja je sastojak takvih napitaka ima kalciurični učinak. Potrebno je i izbjegavati odnosno ograničiti hranu bogatu oksalatima i natrijem.

Promjena prehrane čini osnovu terapije idiopatske hiperkalciurije u djece zato što je izlučivanje kalcija urinom značajno povezano s unosom soli, proteina, kalija, fosfora i kalcija hranom. Ograničavanje unosa soli i dodatak kalija prehrani su veoma bitni kod liječenja hiperkalciurije. Restrikcija se proteina ne preporuča kod djece jer može ugroziti njihov rast. Slično tome, ne savjetuje se restrikcija kalcija zbog toga što bi ona uzrokovala negativnu bilancu kalcija koja bi u konačnici zbog resorpcije kalcija iz kosti dovela do smanjenja mineralizacije kosti.

Tiazidski diuretici se mogu primijeniti kod djece kod koje se izlučivanje kalcija urinom nije moglo normalizirati promjenom prehrane te kod one djece kod koje su simptomi koji se pripisuju hiperkalciuriji i dalje prisutni. Može se primijeniti klorotiazid u dozi od 15-25 mg/kg/dan ili hidroklorotiazid u dozi od 1.5-2.5 mg/kg/dan. Oni svojim izravnim učinkom povečavaju reapsorpciju kalcija u distalnom tubulu, a neizravnim uzrokujući smanjenje volumena izvanstanične tekućine, povečavaju reapsorpciju u proksimalnom tubulu. Lijek izbora su kod renalne hiperkalciurije, gdje se njhov učinak u potpunosti očituje prestankom simptoma bolesti. Kod absorptivne hiperkalciurije, nakon nekog vremena primjene učinak tiazida slabi, pa se tada može pokušati primjenom natrij celuloza fosfata koji smanjuje apsorpciju kalcija u crijevima. Kod primjene natrij celuloza fosfata potrebno je ograničiti unos oksalata, jer vezanjem kalcija ostaje više slobodnog oksalata za apsorpciju, te povećati unos

magnezija jer se on kao i kalcij veže na natrij celuloza fosfat i izlučuje. Djeca koja su na dugotrajnoj terapiji tijazidima moraju se redovito kontrolirati zbog mogućnosti pojave poremećaja elektrolita, hiperuricemije, hipomagnezemije, hiperlipidemije te hiperglikemije.

Kalijev citrat se može primijeniti kod djece s perzistentnom hiperkalciurijom kod koje postoji povećani rizik od nastajanja urolitijaze, te kod djece sa sekundarnim uzrokom hiperkalciurije kao što je distalna renalna tubularna acidoza. Neutralne se soli fosfata trebaju primijeniti u djece kod kojih je hiperkalciurija sekundarna i povezana s ozbiljnim gubitkom fosfata (hipofosfatni rahitis s hiperkalciurijom, Lowe sindrom).

Kod djece s ozbiljnom osteopenijom i perzistentnom hiperkalciurijom kao jedna od mogućnosti terapije moraju se razmatrati bisfosfonati da poboljšaju gustoću kostiju. (Freundlich M, Alon US, 2008)

5. Literatura

1. Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP (1953) Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. Proc R Soc Med 46:1077-1081
2. Alon US, Zimmerman H, Alon M(2004) Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis – revisited. Pediatr Nephrol 19:516-520
3. Alon US(2009) Medical treatment of pediatric urolithiasis. Pediatr Nephrol 24:2129.2135
4. Ammenti A, Neri E, Agistri E, Beseghi U, Bacchini JD(2007) Idiopathic hypercalciuria in infants with renal stones. Petiatr Nephrol 21:1901-1903
5. Bataille P, Achard JM, Foumier A, Boudailiuez B, Westeel PF, Esper N, Bergot C, Jans I, Lalau JD, Petit J (1991) Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. Kidney Int 39:1193-1205
6. Batinić D(2003) Bolesti mokraćnih i spolnih organa, Mardešić D i suradnici, Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga
7. Berenbom A, Alon US (2000) idiopathic hypercalciuria of chilhood: 4-to11 year outcome. Pediatr Nephrol 14:1011-1015
8. Biochler KM, Strohmaier WL, Kem S (1985) Urolithiasis in kindershalter. Monatschr kinderheilik 133: 256
9. Butani L, Kalia A (2004) idiopathic hypercalciuria in children – how valid are the existing diagnostic criteria? Pediatr nephrol 19:577-582
10. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW (2005) nephrolithiasis in children. Pediatr Nephrol 20:1587-1592
11. Coe FL, Parks JH (1988) Physical chemistry of calcium stone disease. In: Coe FL, Parks JH. Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment. London, Year Book Medical Publishers.
12. Evan AP (2010) physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. Pediatr Nephrol 25: 403-413

13. Fernandez P, Santos F, Gomez C, Cabeza J, Rodriguez J, Crespo MC (1999) Influence of three different types of hypercalciuria on bone. Pediatr Nephrol 13:396-400
14. Freundlich M, Alon US (2008) Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. Pediatr Nephrol 23:2215-2220
15. Gearhart JP, Herzberg GZ, Jeffs RD (1991) Childhood urolithiasis: experiences and advances. Pediatrica 87: 445-450
16. Gurgoze M, Sari MY (2011) Results of medical treatment and metabolic risk factors in children with urolithiasis. Pediatr Nephrol 26:933-937
17. Hoppe B, Kemper MJ (2010) Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. Pediatr Nephrol 25:403-413
18. Korkes E, Segal AB, Heilberg IP, Cattini H, Kessler C, Santili C (2006) immobilization and hypercalciuria in children. Pediatr Nephrol 21:1157-1160
19. Koyun M, Guren A, Filiz S, Akman S, Akbas A, Baysal YE, Dedeoglu N (2007) Screeninig for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? Pediatr Nephrol 22:1297-1301
20. Langman CB, Moore ES (1984) Hypercalciuria in clinical pediatrics. Clin pediatr 23:135-137
21. Lopez M, Hoppe B (2010) history, epidemiology and regional diversitas of urolithiasis. Pediatr Nephrol 25:49-59
22. Maierhofer WJ, Lemann J, Gray RW, Cheung HS (1984) Dietary calcium and serum 1,25-(OH)2-vitamin D concentrations as determinants of calcium balance in healthy men. Kidney Int 26: 752-759
23. Milliner OS (2009) Urolithiasis: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N; Pediatric nephrology, London, Springer
24. Milošević D, Batinić D, Turudić D, Batinić D, Topalović – Grković M, Gradiški IP (2013) Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. Eur J pediatr

25. Milošević D (1997) Idiopatska urolitijaza u djece: studija promotivnih i inhibitornih faktora u mokraći za nastanak kamenaca. Doktorska disertacija, Zagreb.
26. Mir S, Serdaroglu E (2005) Quantification of hypercalciuria with the urine calcium osmolality ratio in children. Pediatr Nephrol 20:1562-1565
27. Nieto VG, Claverie – Martin F (2006) urolithiasis, idiopathic hypercalciura and insularity. Pediatr Nephrol 21:1331-1332
28. Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsed J, Waters O (1975) A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. N Engl J Med 292:497-500
29. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Zoro R (2000) clinical presentation and natural cause of idiopathic hypercalciuria in children. Pediatr Nephrol 15:211-214
30. Porawski T, Konstantynowicz J, Zoch – Zwierz W, Kirejezyk J, Janusz K, Kozerska A (2009) Spontaneous urinary calcium oxalate crystallization in hypercalciuric children. Pediatr Nephrol 24:1705-1710
31. Portale AA, Perwad F (2009) Calcium and phosphorus: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric nephrology, London, Springer
32. Radošević – Stašić B (2011) Poremećaj količine i sastava mokraće: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z: Patofiziologija, Zagreb, Medicinska naklada
33. Rizvi SA, Naqvi AA, Hussain Z, Hashmi A, Hussain M, Zafar MM, Sultan S, Mehdu H (2002) Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. J Urol 168: 1522-1525
34. Sharma A, Thakker RV, Juppner H (2009) Genetic disorders of calcium and phosphate homeostasis. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. Pediatric nephrology, London, Springer
35. Sikora P, Zajaczkowska M, Hoppe B (2009) Assessment of crystalization risk formulas in pediatric calcium stone – formers. Pediatr Nephrol 24:1997-2003

36. Srivastava T, Alon US (2007) Patophysiology of hypercalciuria in children. Pediatr nephrol 22:1659-1673
37. Stamatelon KK, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC (2003) Timetrends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976 – 1994. Kidney Int 63: 1817-1823.
38. Stechman M, Loh NY, Thakker RV (2009) Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. Pediatr Nephrol 24:2321-2331
39. Stojanović VD, Milošević BD, Djapić MB, Bubalo JD (2007) idiopathic hypercalciuria assosiated with urinary tract infection in children. Pediatr Nephrol 22: 1291-1295
40. Tores C, Grases F, Rodrigo D, Garcia – Raja AM, Gomez C, Frontera G (2013) Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. Pediatr Nephrol 28:639-645
41. Troup CW, Lawnicki CC, Baerne RB, Hodgkson NB (1972) Renal calculus in children. J Urol 107: 306-307
42. Van“t Hoff WG (2009) Renal manifestations of metabolic disorders: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa P; Pediatric Nephrology, London, Springer
43. Vezzoli G, Soldati L, Gambano G (2008) Hypercalciuria revisited: one or many conditions? Pediatr Nephrol 23:503-506
44. Zerwekh J (2010) Bone disease and hypercalciuria in children. Pediatr Nephrol 25:395-401.

6. Životopis

Rođena sam 30.1.1989. godine u Koprivnici. Nakon završene osnovne škole, koju sam polazila u OŠ Fran Koncelak u Drnju, upisala sam 2004. godine Opću gimnaziju Fran Galović u Koprivnici.

2008. godine, nakon uspješnog četverogodišnjeg srednješkolskog obrazovanja, upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom akademske godine 2012./2013. bila sam demonstratorica na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Aktivno govorim engleski jezik, a služim se i talijanskim jezikom, koji sam počela učiti u gimnaziji.

7. Zahvale

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr. sc. Danku Miloševiću, na susretljivosti i pomoći pri izradi rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima što su mi pomagali i podržavali me tijekom cijelog mog dugogodišnjeg obrazovanja, a i neizmjerno im zahvaljujem što su mi omogućili studij i tako ispunili jednu od mojih najvećih želja.

Od srca se zahvaljujem i svom zaručniku Zoranu jer je uvijek vjerovao u mene i moj uspjeh, te mi je bio velika podrška ovih šest godina