



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η επίδραση των συμπληρωμάτων ασβεστίου στη λιθίαση του
ουροποιητικού**

Χρυσούλα Γκιπάτα

ΤΕ. Νοσηλεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΑΡΑΤΖΑΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας, Παν. Θεσσαλίας
(Επιβλέπων)

ΚΑΨΩΡΙΤΑΚΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Παν.
Θεσσαλίας

ΝΕΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ, Αναισθησιολόγος Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Διδάκτορας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



THE EFFECT OF CALCIUM SUPPLEMENTS ON THE URINARY LITHIASIS

Περιεχόμενα	Σελ.
Πρόλογος	5
Ευχαριστίες	6
Περίληψη	7
Abstract	8
Εισαγωγή	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Επιδημιολογικά στοιχεία	11
1.1 <u>Οικονομικά δεδομένα</u>	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Σχηματισμός λίθων	16
A) Είδη	16
1. <u>Σχηματισμός λίθων και νεφρολιθίαση</u>	16
2. <u>Είδη λίθων – εισαγωγή</u>	16
3. <u>Λίθοι ασβεστίου και συνοδός παθολογία</u>	18
B) Παθοφυσιολογία	19
1. <u>Σύσταση, μηχανισμός και παθοφυσιολογία σχηματισμού των ουρολίθων</u>	19
2. <u>Παραθορμόνη</u>	21
3. <u>Βιταμίνη D</u>	21
4. <u>Απέκκριση οξαλικού</u>	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Ρόλος του ασβεστίου (Ορμόνες, Βιταμίνη D)	24
1. <u>Μεταβολισμός ασβεστίου (Θυρεοειδής, παραθυρεοειδείς αδένες, οστά)</u>	24
2. <u>Ασβέστιο και βιταμίνη D</u>	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Συμπληρώματα	30
A) Οφέλη	30
1. <u>Συμπλήρωση με ασβέστιο και βιταμίνη D</u>	30
2. <u>Θεραπευτικά σκευάσματα για λίθους ασβεστίου</u>	31
3. <u>Ομάδες ασθενών που γρήζουν θεραπείας Χωρίς παθολογία στο μεταβολισμό</u> Ca²⁺	33
4. <u>Οφέλη από τη χορήγηση κιτρικού ασβεστίου</u>	36
B) Συστηματικές επιδράσεις	36
1. <u>Οστική πυκνότητα – κατάγματα</u>	36
2. <u>Διαιτητική πρόσληψη στους ηλικιωμένους</u>	38

3. Δοσολογία ασβεστίου και βιταμίνης D	41
Γ) Πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις	46
1. Κίνδυνοι συμπλήρωσης με ασβέστιο	46
2. Η επίδραση του ασβεστίου στα ποσοστά καταγμάτων	49
 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	 53
 Βιβλιογραφικές αναφορές	 58

Πρόλογος

Η οστεοπόρωση, μια συστηματική ασθένεια των οστών, χαρακτηρίζεται από μείωση της οστικής μάζας και της κανονικής μεταλλικής δομής της, αυξάνοντας τον κίνδυνο των καταγμάτων. Ο εκφυλισμός της οστικής μάζας αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας και επιταχύνεται στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Στις ΗΠΑ, εκατομμύρια μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πάσχουν από οστεοπόρωση, που κοστίζουν δισεκατομμύρια δολάρια για τη θεραπεία αυτών των ασθενών ετησίως.

Αυτά καταδεικνύουν γιατί η οστεοπόρωση και οι συνέπειές της, συμπεριλαμβανομένων των καταγμάτων, θεωρούνται σημαντικότερες πηγές ανησυχίας για τη δημόσια υγεία. Το ασβέστιο και η βιταμίνη D είναι απαραίτητα για τη διατήρηση του σκελετικού συστήματος. Το επίπεδο ασβεστίου στο σώμα εξαρτάται από την ισορροπία ανάμεσα στην πρόσληψη ασβεστίου μέσω διατροφής και τη νεφρική απέκκριση. Τα αίτια για την εμμηνόπαυση και τη ανισορροπία λόγω γήρανσης μεταξύ της πρόσληψης και της απέκκρισης του ασβεστίου, δεν έχουν ακόμη κατανοηθεί πλήρως. Η ανεπαρκής προσφορά ασβεστίου αυξάνει τον κίνδυνο απώλειας οστικής μάζας και απαιτεί περισσότερο χρόνο για την αναδόμηση των οστών. Τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D είναι απαραίτητα για την φυσιολογική μεταλλοποίηση των οστών, τη συστολή των μυών και τις λειτουργίες νεύρων και κυττάρων.

Η επαρκής πρόσληψη συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D χρησιμοποιείται για την πρόληψη ή τη θεραπεία της απώλειας οστικής μάζας σε άτομα υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα σε γυναίκες που πάσχουν από μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Ωστόσο, έχει υποστηριχθεί ότι η πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να αυξήσει τον σχηματισμό νεφρικών λίθων, αυξάνοντας τα επίπεδα ασβεστίου στα ούρα. Υπάρχουν μερικές αναφορές σχετικά με τη σχέση μεταξύ του σχηματισμού ασβεστίου και λίθων σε ορό και ούρα. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι το ασβέστιο από διαιτητική πρόσληψη θα μπορούσε να προσδεθεί σε οξαλικά στο γαστρεντερικό σύστημα και να μειώσει την απέκκριση του οξαλικού ασβεστίου από τα ούρα, το οποίο παίζει ρόλο στον σχηματισμό λίθων στα νεφρά. Στη Βόρεια Αμερική το 74% των λίθων των νεφρών αποτελείται από οξαλικό ασβέστιο και έχει αποδειχθεί ότι η μείωση των επιπέδων ασβεστίου ή οξαλικού ασβεστίου στα ούρα μειώνει τον κίνδυνο σχηματισμού νεφρικών λίθων.

Μελέτες σχετικά με τη σχέση μεταξύ πρόσληψης ασβεστίου μέσω διατροφής και λίθων στα νεφρά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι σπάνιες. Τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D χρησιμοποιούνται συχνά για τη μείωση του κινδύνου καταγμάτων και των εξουθενωτικών επιπτώσεών τους στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά ο ρόλος της στον σχηματισμό νεφρικών λίθων δεν έχει ακόμη κατανοηθεί καλά.

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της λήψης του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Η διατροφή στην υγεία και στη νόσο» από το τμήμα Ιατρικής Λάρισας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου διπλωματικής εργασίας συνέβαλαν αρκετοί άνθρωποι, που οφείλω έναν-έναν να τους ευχαριστήσω και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την πολύτιμη βοήθειά τους,

Αρχικά θα ευχαριστήσω από καρδιάς όλους τους συμμετέχοντες, που αφιέρωσαν χρόνο για να συμμετάσχουν στην μελέτη. Χωρίς την δική τους συμμετοχή αυτή η μελέτη δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί.

Τον επιβλέποντα Επίκουρο Καθηγητή Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Καρατζά Αναστάσιο, έναν άξιο ακαδημαϊκό για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για την επιστημονική καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης. Υπήρξε ο καθοριστικός παράγοντας στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της, συντελώντας στην ποιοτικότερη παρουσίαση του θέματος.

Τον Αν. Καθηγητή Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Καψωριτάκη Ανδρέα, για τη συνεργασία και τις ιδέες του, τις υποδείξεις και το αμείωτο ενδιαφέρον του και τη συμβολή του στην εργασία.

Την Αναισθησιολόγο του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Διδάκτορα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κα Νέου Ευαγγελία, για τη στήριξη και τις χρήσιμες συμβουλές της καθώς και το χρόνο που αφιέρωσε για την μελέτη και εξέταση της παρούσας μελέτης.

Την εξαίρετη κα. Κουλιοπούλου Νάντια, γραμματέα του ΠΜΣ, για την αμέριστη συμπαράσταση της κατά την διάρκεια των σπουδών μου. Μία άξια επαγγελματίας με ανθρωπιά και γνώση.

Επίσης θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές μου στο ΠΜΣ, οι οποίοι αποτέλεσαν για μένα πλούσια πηγή γνώσεων και ιδεών.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει το ρόλο των συμπληρωμάτων ασβεστίου, με ή χωρίς βιταμίνη D, στον σχηματισμό πέτρας ούρων σε υγιή πληθυσμό και σε οστεοπορωτικούς ασθενείς. Επιπλέον, η επανεξέταση αυτή έχει ως στόχο να διευκρινίσει εάν και όχι πάνω από την οποία δόση συνδέεται με τον κίνδυνο λιθίασης

Μεθοδολογία: Προτείνεται η άρτια και ακριβής αναζήτηση συναφούς βιβλιογραφίας με το θέμα μας σε έγκυρες και ενημερωμένες βάσεις δεδομένων και σε περιοδικά διεθνούς φήμης ώστε να βρεθούν οι καλύτερες δυνατές ανασκοπήσεις και έρευνες.

Αποτελέσματα: Συνοπτικά, φαίνεται ότι τα συμπληρώματα ασβεστίου, πιθανώς σε συνδυασμό με την αντι-οστεοπορωτική θεραπεία, δεν προδιαθέτουν στο σχηματισμό λιθίασης τόσο στις γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση όσο και στους μη οστεοπορωτικούς ηλικιωμένους άνδρες

Σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές και σε νεότερες γυναίκες, η μακροχρόνια επίδραση των συμπληρωμάτων αντιστρέφεται, προδιαθέτοντας σε σχηματισμό ουρολίθων σε μακροπρόθεσμη βάση. Η κατανάλωση συμπληρωμάτων ασβεστίου με τα γεύματα θα μπορούσε να διαδραματίσει προστατευτικό ρόλο στις γυναίκες και τα νεαρούς άρρενες. Υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι τα συμπληρώματα που περιέχουν κιτρικό μπορεί να έχουν ένα πλεονέκτημα έναντι των υπολοίπων συμπληρωμάτων ασβεστίου, ιδιαίτερα όταν καταναλώνονται κατά τη διάρκεια του γεύματος

Συμπεράσματα: Είναι προφανές ότι πρέπει να διεξαχθούν υψηλότερης ποιότητας, καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για να διευκρινιστεί ο ρόλος των συμπληρωμάτων ασβεστίου στην υγεία του ουροποιητικού συστήματος. Η δόση στοιχειακού ασβεστίου, το είδος του χορηγούμενου παράγοντα και η σύνδεσή του με τα γεύματα πρέπει να είναι σαφείς. Η προσεκτική επιλογή του πληθυσμού της μελέτης, συνοδευόμενη από την προσεκτική παρακολούθηση της συνολικής κατανάλωσης ασβεστίου, την σχολαστική καταγραφή της διατροφής, την παρουσία συννοσηρότητας και την ιατρική περίθαλψη, αποτελούν παράγοντες που έχουν μεγάλη σημασία για να επιτευχθεί ένα σαφές και σταθερό συμπέρασμα. Συνιστάται διάρκεια μεγαλύτερη των 5 ετών. Μέχρι τότε, οι γιατροί που συμβουλεύουν τους ασθενείς τους να λαμβάνουν ασβέστιο με ή χωρίς βιταμίνη D θα πρέπει επίσης να τους ενημερώνουν για τη δυνατότητα ανάπτυξης λιθίασης στα ούρα.

Λέξεις-Κλειδιά: Ουρολιθίαση, Διατροφή, Συμπληρώματα Ασβεστίου, Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Abstract

Introduction: the purpose of this study was to investigate the role of calcium supplements, with or without vitamin D, in urinary stone formation in healthy population and in osteoporotic patients as well. Moreover, this review aims to clarify whether or not, and above which dose, they are associated with the risk of lithiasis.

Materials and methods: It is suggested that the bibliography should be thoroughly and accurately researched on our topic, in valid and up-to-date databases and in international reputable journals, so that the best possible reviews and surveys can be found.

Results: The analysis of the data showed that calcium supplements, probably in association with anti-osteoporotic treatment, do not create a predisposition towards lithiasis formation among women suffering from osteoporosis, neither among non-osteoporotic older men. In healthy postmenopausal as well as younger women, the supplements might increase susceptibility to urinary stone formation in long-term basis. The consumption of calcium supplements with the meals could play a protective role in women and younger males. There is certain evidence that supplements containing citrate may be more beneficial over the rest of calcium supplements, particularly when consumed during the meal. Osteoporotic women and healthy men are not at risk of stone formation. On the contrary, healthy women should be aware of the potential risk of developing urinary lithiasis in long-term basis.

Conclusion: Osteoporotic women and healthy men are not at risk of stone formation. On the contrary, healthy women should be aware of the potential risk of developing urinary lithiasis in long-term basis.

Key words: Urolithiasis, Diet, Calcium supplements, Postmenopausal women.

Εισαγωγή

Λιθίαση ουροποιητικού είναι η παρουσία λίθου ή λίθων μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα ή/και στην αποχετευτική μούρα του ουροποιητικού συστήματος (πυελοκαλυκτικό σύστημα του νεφρού, ουρητήρας, ουροδόχος κύστη, ουρήθρα). Είναι η τρίτη κατά σειρά συχνότητας πάθηση του ουροποιητικού στον άνθρωπο, μετά τις ουρολοιμώξεις και τις παθήσεις του προστάτη.

Για το σχηματισμό λίθων στους νεφρούς ενοχοποιούνται πολλοί παράγοντες. Ενδεικτικά αναφέρουμε ενδοκρινικούς ή μεταβολικούς όπως η θυρεοειδοπάθεια, η παραθυρεοειδοπάθεια, ο υπερκορτικοειδισμός και η υπεροξαλουρία. Ακόμη, η συμπύκνωση των ούρων λόγω μειωμένης πρόσληψης υγρών ή αυξημένης αποβολής με τον ιδρώτα ή τα κόπρανα. Άλλος παράγοντας είναι η αντίδραση των ούρων για ορισμένα είδη ουρολίθων. Τέλος, στους παράγοντες που δημιουργούν την πέτρα στα νεφρά συγκαταλέγονται η στάση των ούρων λόγω παρεμπόδισης της ροής, φλεγμονές και η περιεκτικότητα της τροφής σε λιθογόνους παράγοντες όπως τα άλατα οξαλικού ασβεστίου, άλατα φωσφορικού μαγνησίου, ουρικά άλατα και η κυστίνη.

Τα συμπληρώματα ασβεστίου είναι ένας σχετικά ακίνδυνος τρόπος εξωγενούς χορήγησης ασβεστίου. Σύμφωνα με τους Gahche et al. (2011), η χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου είναι αρκετά κοινή και συνηθισμένη τόσο στις γυναίκες, όσο και στους άντρες μεσαίας και μεγαλύτερης ηλικίας.

Παρά το γεγονός ότι η χρήση συμπληρωμάτων δεν δείχνει να έχει επιπτώσεις στην υγεία εκείνων που την λαμβάνουν, πρέπει να γίνεται με προσοχή και ακολουθώντας κάποιες οδηγίες. Σημαντικό είναι ακόμη, να δούμε ποιες είναι οι συνέπειες στις διάφορες καταστάσεις υγείας στις οποίες προτείνεται η λήψη συμπληρωμάτων. Οι έρευνες πάντως συνεχίζονται, γιατί δεν υπάρχουν ακόμη οριστικά συμπεράσματα. Ενδεικτικά μπορούν να αναφερθούν οι Haghghi et al. (2013), οι οποίοι δεν βρίσκουν αύξηση του κινδύνου σχηματισμού λίθων στους νεφρούς στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπως και οι Kozyrakis et al. (2017) σε γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση, ενώ οι Bolland et al. (2011) βρίσκουν ότι η χρήση συμπληρωμάτων του ασβεστίου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων.

Σε υγιείς γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση καθώς και σε γυναίκες νεαρής ηλικίας η μακροχρόνια λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου λειτουργεί αντίστροφα, μιας και λειτουργεί υπέρ της προδιάθεσης της δημιουργίας λίθου στο ουροποιητικό σύστημα. Η κατανάλωση των συμπληρωμάτων μαζί με τα γεύματα μπορεί να παίξει προστατευτικό ρόλο στις γυναίκες καθώς και σε άντρες νεαρής ηλικίας. Υπάρχουν επίσης, κάποια ευρήματα που αναφέρουν ότι τα συμπληρώματα ασβεστίου που περιλαμβάνουν κιτρικό άλας, μπορεί να υπερτερούν αν συγκριθούν με τα υπόλοιπα, κυρίως όταν καταναλώνονται με το γεύμα.

Σε γενικές γραμμές, απαιτούνται πιο ολοκληρωμένες μελέτες, ώστε να ληφθούν όλες οι παράμετροι που μπορεί να επηρεάσουν τα δεδομένα και το συνολικό αποτέλεσμα. Αναμένοντας τα αποτελέσματα τέτοιων ερευνών, οι ασθενείς οφείλουν να ενημερώνονται για την πιθανότητα

εμφάνισης λιθίασης του ουροποιητικού και τις λοιπές παρενέργειες λήψης συμπληρωμάτων ασβεστίου.

Σημαντικός είναι ο ρόλος της διατροφής στην διαδικασία αντιμετώπισης της λιθίασης. Η θεραπεία της ουρολιθίασης αποβλέπει στην αποβολή των μικρών λίθων, τον κατακερματισμό των μεγαλύτερων με λιθοτριψία και τη χειρουργική αφαίρεση των μεγαλύτερων και κοραλλιογενών λίθων.

Επειδή η ουρολιθίαση υποτροπιάζει, λαμβάνονται όλα τα μέτρα που εμποδίζουν τον ανασχηματισμό των λίθων. Για το σκοπό αυτό μπορούν να εφαρμοστούν συγκεκριμένα διατροφικά μέτρα. Η χορήγηση άφθονων υγρών που υπερβαίνουν τα 2 λίτρα το 24/ωρο με τη μορφή κυρίως νερού (τουλάχιστον το μισό) αλλά και ροφημάτων ώστε να εξασφαλίζεται καλή διούρηση και να αποφεύγεται η συμπύκνωση των ούρων. Η πρόσληψη των υγρών αυτών μπορεί να γίνει συστηματικά, ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ή ευκαιριακά. Η άφθονη διούρηση θα πρέπει να επιτυγχάνεται κυρίως με νερό και όχι με χυμούς και ποτά, τα οποία περιέχουν οξαλικά άλατα. Όσον αφορά την κατανάλωση ροφημάτων, ποτών και αναψυκτικών, έχει φανεί από έρευνα ότι η κατανάλωση τσαγιού και καφέ και κρασιού μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρόλιθων. Βασική υπόθεση για τη θετική αυτή επίδραση είναι η ικανότητα της καφεΐνης και του αλκοόλ αντίστοιχα να αναστέλλουν τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης, αυξάνοντας έτσι τον όγκο των παραγόμενων ούρων από τον οργανισμό. Επίσης θετική επίδραση στην μείωση του κίνδυνου εμφάνισης νεφρόλιθων φαίνεται να έχουν οι περισσότεροι χυμοί από εσπεριδοειδή φρούτα, όπως από πορτοκάλι και λεμόνι, λόγω της υψηλής συγκέντρωσης τους σε κιτρικό οξύ.

Η ρύθμιση του pH των ούρων εξασφαλίζει την αύξηση της διαλυτότητας των αλάτων. Επίσης, πρέπει να καταπολεμούνται οι φλεγμονές του ουροποιητικού που διευκολύνουν το σχηματισμό λίθων εναμμώνιου φωσφορικού μαγνησίου με τη χρήση κατάλληλων αντιβιοτικών.

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες η χαμηλή πρόσληψη καλίου συνδέεται και αυτή με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρόλιθων. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να αποδοθεί στο ότι η χαμηλή διατροφική πρόσληψη σε κάλιο αυξάνει την απέκκριση ασβεστίου και μειώνει την απέκκριση κιτρικού οξέος στα ούρα.

Συμπερασματικά, χρειάζεται μια διαιτητική τακτική για την ουρολιθίαση, με άφθονη λήψη υγρών, αυξημένη κατανάλωση δημητριακών και κυρίως ρυζιού και καλαμποκιού, μειωμένη κατανάλωση ορισμένων λαχανικών (παντζάρι, σπανάκι), μειωμένη κατανάλωση αλατιού που μπορεί να αυξήσει την αποβολή ασβεστίου με τα ούρα, μέτριος περιορισμός ζωικής πρωτεΐνης και αύξηση της πρόσληψης καλίου.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να παρουσιαστούν όλα τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση που έχουν τα συμπληρώματα διατροφής στην ουρολιθίαση. Μέσα από αυτήν την ανασκόπηση μπορούν να αναδειχθούν πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα αυτόν, και να αναφερθούν επίσης περιορισμοί αλλά και προτάσεις για περαιτέρω μελέτη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Επιδημιολογικά στοιχεία

Η ουρολιθίαση αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Οι κύριοι παράγοντες στους οποίους οφείλεται ο σχηματισμός λίθων και η χαμηλή ενυδάτωση του σώματος είναι η αποτυχία της λειτουργίας των αναστολέων σχηματισμού λίθων όπως το κιτρικό και το μαγνήσιο, το pH του ούρων και η αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου στα ούρα, που επηρεάζει περίπου το 50% των ασθενών με νεφρικούς λίθους. Ο κίνδυνος της ανάπτυξης νεφρολιθίασης ανέρχεται από 10% έως 25% και είναι πιο συχνός στους άνδρες, συνήθως στις ηλικίες μεταξύ 30 και 60 ετών. Η αύξηση της επίπτωσης σε γυναίκες στην έκτη δεκαετία της ζωής τους, που συνδέεται με την αύξηση της περιφέρειας στο ύψος της κοιλιακής χώρας, τείνει να εξισώσει το πρόβλημα και στα δύο φύλα. Η νεφρολιθίαση που σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο έχει τεκμηριωθεί, ενώ συνδυάζεται με αύξηση βάρους και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, αθηροσκλήρωση της καρωτιδικής αρτηρίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπως και με υποκιτρικουρία στο 54% και υπερουρικοζουρία στο 43% των ασθενών. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι πλάκες Randall σχηματίζονται από την αποκατάσταση αγγειακών αλλοιώσεων, διαδικασία παρόμοια με την αθηροσκλήρωση. Η ανατάραξη της ροής του αίματος στη νεφρική θηλή προκαλεί φλεγμονή που επιδεινώνεται από αυξημένη οσμωτικότητα και υποξία σ' αυτή τη θέση, απελευθερώνοντας πρωτεΐνες και κυτοκίνες που ευνοούν την συσσώρευση κρυστάλλων (Ramos et al., 2014).

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς που αναπτύσσουν λίθους στα νεφρά (επιπλέον του μεταβολικού συνδρόμου) έχουν επίσης οστεοπενία/οστεοπόρωση και υποβιταμίνωση D. Μελέτες έχουν δείξει ότι έλλειψη βιταμίνης D βρέθηκε σε περίπου 60% έως 80% των συμμετεχόντων, στο τέλος του χειμώνα. Οι πιθανές αιτίες αυτού του υψηλού επιπολασμού είναι η έλλειψη επαρκούς έκθεσης στον ήλιο, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος με αποτέλεσμα την σκόπιμη αποφυγή έκθεσης, τα χαρακτηριστικά της μαύρης φυλής, η παχυσαρκία, η ηλικία, η νοσηλεία σε νοσοκομείο, η εγκυμοσύνη, η φλεγμονώδης ασθένεια των εντέρων, η ανεπαρκής πρόσληψη προδρόμων της D και η χρήση αντιηλιακών. Αναφέρεται ότι τα αντιηλιακά με βαθμό προστασίας SPF 8 μειώνουν την παραγωγή βιταμίνης D3 στο 95% (Ramos et al., 2014).

Από τη βιβλιογραφία, τα αναφερόμενα ποσοστά εμφάνισης (ιστορικό) λίθου στο ουροποιητικό σύστημα στον αναπτυσσόμενο κόσμο ποικίλλουν ανάλογα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και έχουν εμφανώς αυξηθεί τα τελευταία 20-30 έτη, εκτός από την Ισλανδία, όπου υπήρξε μη σημαντική αύξηση στους άνδρες αλλά όχι αύξηση στις γυναίκες. Ένα μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να σχετίζεται με συχνότερη χρήση της διαγνωστικής ιατρικής απεικόνισης, που ανιχνεύει παρεμπιπτόντως την ασυμπτωματική νεφρολιθίαση. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της εμφάνισης λίθου στο ουροποιητικό σύστημα σε αμερικανούς ενήλικες, ο επιπολασμός σε όλη τη ζωή αυξήθηκε κατά 37% μεταξύ 1976 και 1980 και 1988 έως 1994 και ήταν υψηλότερος στους άνδρες συνολικά, αν και ο ρυθμός αύξησης ήταν υψηλότερος στις γυναίκες (46%) από ότι στους άνδρες (29%). Επίσης, ο

επιπολασμός σε όλη τη ζωή ήταν υψηλότερος στους λευκούς απ' ό τι στους Ισπανόφωνους, τους Μεξικανής καταγωγής Αμερικανούς, Ασιάτες και Μαύρους, με την τελευταία ομάδα να έχει τα χαμηλότερα ποσοστά. Είναι ενδιαφέρον ότι η σωρευτική συχνότητα εμφάνισης σε όλη τη διάρκεια της ζωής, συμπτωματικών λίθων στις γυναίκες σε κοινότητα/τοπική κοινωνία community των ΗΠΑ αυξήθηκε από 4,3% το 1970 σε 9,2% το 1990 και μειώθηκε στο 6,8% το 2000, με αποτέλεσμα τη μείωση της αναλογίας ανδρών προς γυναίκες από 3:2 σε 1:3 κατά την ίδια περίοδο. Στην ίδια μελέτη, τα συνολικά ποσοστά εμφάνισης λίθων στον πληθυσμό παρέμειναν αμετάβλητα από το 1970 έως το 2000, αλλά η επίπτωση στους άνδρες μειώθηκε. Η ανακάλυψή μας για μια αύξηση κατά 17% της επίπτωσης κλινικά διαγνωσμένων λίθων της ουροφόρου οδού, υποδηλώνει ότι ένας πιθανός παράγοντας, το διαιτητικό συμπλήρωμα CaD (ασβέστιο και βιταμίνη D) που χρησιμοποιείται από γυναίκες, θα πρέπει να θεωρείται ως ένας παράγοντας που έχει επηρεάσει την αλλαγή στο ποσοστό εμφάνισης λίθων του ουροποιητικού συστήματος στον πληθυσμό (Wallace et al., 2011).

Ο επιπολασμός των λίθων των νεφρών αυξήθηκε σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες, με το ποσοστό που πλήττεται σήμερα να ανέρχεται στο >8% του πληθυσμού των ΗΠΑ. Η νεφρολιθίαση είναι συχνή και ο επιπολασμός αυξάνεται. Ο κίνδυνος που διατρέχει κάποιος σε όλη τη διάρκεια της ζωής στις ΗΠΑ, υπερβαίνει το 12% στους άνδρες και το 6% στις γυναίκες. Επίσης, οι ασθενείς υποτροπιάζουν πολύ συχνά, σε ποσοστό έως και 50% (Hyams et al., 2014). Σύμφωνα με τους Prezioso et al., (2015), η νεφρολιθίαση (NL) αφορά στο 5-15% του παγκόσμιου πληθυσμού, με ποσοστό υποτροπής μεγαλύτερο από 50%. Όλες οι γεωγραφικές, πολιτισμικές ή φυλετικές ομάδες του πληθυσμού πλήττονται εξίσου. Η αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της NL παρατηρήθηκε στο τελευταίο τρίμηνο του περασμένου αιώνα και στα δύο φύλα. Η οστεοπόρωση, σημαντική αιτία τραυματισμού, απώλειας της αυτονομίας και θανάτου, συμβάλλει σε περισσότερα από 300.000 κατάγματα ισχίου στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) ετησίως (Jackson et al., 2006). Η USPSTF (2016) ανεβάζει αυτό τον αριθμό για τις ΗΠΑ σε περίπου 1,5 εκατομμύρια οστεοπορωτικά κατάγματα κάθε χρόνο. Σχεδόν οι μισές γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών θα υποστούν κάταγμα που συνδέεται με την οστεοπόρωση κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Τα κατάγματα σχετίζονται με χρόνια πόνο, αναπηρία και μειωμένη ποιότητα ζωής. Τα κατάγματα του ισχίου αυξάνουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών μετά από κάταγμα ισχίου, ο κίνδυνος θνησιμότητας ενός ατόμου είναι 2,8 έως 4 φορές υψηλότερος από εκείνον ενός ατόμου παρόμοιας ηλικίας, χωρίς κάταγμα, που ζει στα πλαίσια μιας τοπικής κοινωνικής ομάδας. Σχεδόν το 20% των ασθενών με κάταγμα του ισχίου εισάγεται στη συνέχεια σε κέντρα μακροπρόθεσμης περίθαλψης 3 (USPSTF, 2016).

Για να αντιμετωπιστεί η οστεοπόρωση, χρησιμοποιούνται διατροφικά συμπληρώματα, τακτική πολύ συνηθισμένη στους ενήλικους πληθυσμούς των ΗΠΑ. Πάνω από το 40% χρησιμοποίησε συμπληρώματα το διάστημα 1988-1994, και πάνω από το ήμισυ το 2003-2006. Οι πολυβιταμίνες/πολυμεταλλικά στοιχεία είναι τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα διατροφικά συμπληρώματα. Ειδικότερα, η χρήση συμπληρώματος ασβεστίου αυξήθηκε από 28% κατά την

περίοδο 1988-1994 σε 61% κατά την περίοδο 2003-2006, μεταξύ των γυναικών ηλικίας 60 ετών και άνω.

Η χρήση συμπληρωμάτων που περιέχουν φυλλικό οξύ (βιταμίνη B9) μεταξύ των γυναικών ηλικίας 20-39 ετών δεν αυξήθηκε στο διάστημα 1988-1994. Το διάστημα 2003-2006, το 34% των γυναικών ηλικίας 20-39 ετών χρησιμοποίησε ένα συμπλήρωμα διατροφής που περιέχει φυλλικό οξύ.

Η χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων που περιέχουν βιταμίνη D αυξήθηκε από το διάστημα 1988-1994 έως το 1999-2002 για άνδρες και γυναίκες, στις περισσότερες ηλικιακές ομάδες (Gahche et al., 2011).

Ακριβώς επειδή η χρήση αυτή έχει διαδοθεί, οι ερευνητές προσπαθούν εδώ και χρόνια να προσδιορίσουν τον βαθμό της αποτελεσματικότητας της συμπλήρωσης με ασβέστιο, με ή χωρίς βιταμίνη D, με σκοπό βέβαια την πρόληψη οστεοπορωτικών καταγμάτων και απώλειας οστού σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω (Tang et al., 2007). Το αμέσως επόμενο βήμα είναι να διαπιστωθεί, αν το όφελος από τη χρήση αυτή δημιουργεί πρόβλημα στη λειτουργία των νεφρών, συγκεκριμένα τη δημιουργία λίθων. Πρόκειται δηλαδή, με την ευρεία έννοια, για μια έρευνα με σκοπό να διαπιστωθεί τι είναι σημαντικότερο, το κόστος ή το όφελος, από τη χρήση αυτών των συμπληρωμάτων.

1.1 Οικονομικά δεδομένα

Η οικονομική επιβάρυνση που συνδέεται με τη νεφρολιθίαση εκτιμάται σε 5 δισεκατομμύρια δολάρια τουλάχιστον, ετησίως. Αυτή η οικονομική επιβάρυνση περιλαμβάνει τόσο το άμεσο κόστος της θεραπείας, όσο και το έμμεσο κόστος, που συνδέεται με την απώλεια της παραγωγικότητας των εργαζομένων. Δυστυχώς, υπήρξε περιορισμένη έρευνα κόστους-αποτελεσματικότητας στον τομέα της διαχείρισης των λίθων των νεφρών. Αυτή η έρευνα πρέπει να προχωρήσει, με δεδομένο τον μεγάλο αριθμό χειρουργικών και ιατρικών θεραπειών της ασθένειας, γιατί υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τη συγκριτική αποτελεσματικότητα, που περιλαμβάνει τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα τελικά (ή καταληκτικά) σημεία (Hyams et al., 2014; Prezioso et al., 2015).

Κλινική επιβάρυνση από τους λίθους των νεφρών

Με βάση την οξεία φύση της πρώτης εμφάνισης, οι λίθοι στα νεφρά οδηγούν σε μεγάλο αριθμό επισκέψεων σε τμήματα έκτακτων περιστατικών και εισαγωγές σε νοσοκομεία. Το 2009 πραγματοποιήθηκαν 1,3 εκατομμύρια επισκέψεις σε ΤΕΠ για λίθους στα νεφρά, με >3.600 επισκέψεις κάθε μέρα. Η ανοδική τάση είναι σημαντική, με τις επισκέψεις σε ΤΕΠ να αυξάνονται κατά 20% μεταξύ 2005 και 2009 και τα ποσοστά νοσηλείας να αυξάνονται κατά 14% την ίδια περίοδο. Περίπου το 20% των επισκέψεων σε ΤΕΠ για λίθους οδηγεί σε νοσηλεία, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί. Αυτή η κλινική ζήτηση συνδέεται με μια σημαντική οικονομική επιβάρυνση, όπως συζητείται πιο κάτω (Hyams et al., 2014).

Οικονομική επιβάρυνση από τους λίθους των νεφρών

Σε αντίθεση με πολλές χρόνιες ασθένειες, οι λίθοι των νεφρών επηρεάζουν κυρίως τους ενήλικες 20-60 ετών, δηλ. σε παραγωγική ηλικία. Έτσι, η οικονομική επιβάρυνση περιλαμβάνει τόσο το άμεσο όσο και το έμμεσο κόστος, το οποίο περιλαμβάνει την μείωση ή την απώλεια της παραγωγικότητας της εργασίας.

Όσον αφορά το έμμεσο κόστος της νόσου, οι Saigal et al. (2005) διαπίστωσαν ότι το 30% των ασθενών δεν εργάστηκε λόγω της κατάστασής του, με μια μέση απώλεια εργασίας 19 ωρών ετησίως. Για όσους χρειάζονται νοσηλεία, η μέση απώλεια εργασίας ήταν 47,9 ώρες, ενώ οι επισκέψεις περιπατητικής φροντίδας καθιστούσαν αναγκαία την απώλεια 5,1 εργάσιμων ωρών. Οι συντάκτες εκτιμούν ότι η θεραπεία συνδέεται με 3,1 εκατομμύρια χαμένες εργάσιμες ημέρες ετησίως μεταξύ των ιδιωτικά ασφαλισμένων, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το έμμεσο κόστος προσεγγίζει τα 775 εκατομμύρια δολάρια ετησίως (Hyams et al., 2014).

Υπάρχουν και άλλες προγενέστερες μελέτες σχετικά με την οικονομική επιβάρυνση. Οι Pearle et al. (2005) αξιολόγησαν το άμεσο κόστος σε μια μελέτη του 2004. Χρησιμοποιώντας μια σειρά συνόλων δεδομένων σε εθνικό επίπεδο, διαπίστωσαν ότι οι ετήσιες δαπάνες για τη νόσο ανήλθαν σε 2,1 δισεκατομμύρια δολάρια το 2000, συμπεριλαμβανομένων 971 εκατομμυρίων δολαρίων για την ενδονοσοκομειακή περίθαλψη, 607 εκατομμυρίων δολαρίων για επισκέψεις σε ιατρείο και νοσοκομειακής περίθαλψης εξωτερικών ασθενών και 490 εκατομμυρίων δολαρίων για υπηρεσίες ΤΕΠ. Σε μια μελέτη του 1995, οι Clark et al. (1995) ανέφεραν ότι το άμεσο και έμμεσο κόστος προσέγγισε τα 1,83 δισ. δολάρια. Αυτός ο αριθμός είναι σημαντικά μικρότερος από την εκτίμηση των Saigal et al. (2005), λόγω της αύξησης των ιατρικών δαπανών μεταξύ των μελετών και της χρήσης διαφορετικών μεθοδολογιών, π.χ. χρήση εμπειρογνωμοσύνης αντί για εργασιακά δεδομένα και εκτιμήσεις χαμένων ημερών εργασίας αντί για δεδομένα πραγματικής αποζημίωσης κ.λπ. (Hyams et al., 2014).

Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η οικονομική επιβάρυνση μετατοπίζεται από τη νοσηλεία στη νοσοκομειακή περίθαλψη εξωτερικών ασθενών. Οι υπηρεσίες εξωτερικών ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των επισκέψεων σε γραφεία γιατρών, και τα ΤΕΠ αποτελούσαν ένα αυξανόμενο ποσοστό δαπανών για την ασθένεια, από 43% το 1994 στο 53% το 2000. Δεν υπάρχουν σήμερα πιο πρόσφατα στοιχεία, ωστόσο αυτή η τάση είναι πιθανό να συνεχιστεί καθώς οι ασφαλισμένοι και οι πάροχοι αναζητούν υπηρεσίες χαμηλότερου κόστους για την αντιμετώπιση της ασθένειας (Hyams et al., 2014).

Οικονομικά της πρόληψης των νεφρικών λίθων

Μελέτες έχουν δείξει ότι η ιατρική θεραπεία medical therapy σε ασθενείς για τους οποίους είναι γνωστό ότι σχηματίζουν λίθους, μπορεί να είναι οικονομικά αποδοτική. Οι Lotan et al. (2004) δημοσίευσαν ένα μοντέλο ανάλυσης αποφάσεων σχετικά με την αποτελεσματικότητα κόστους της συντηρητικής θεραπείας έναντι της ιατρικής (επεμβατικής) medical θεραπείας, σε ασθενείς με

πρωτοεμφανιζόμενο σύμβαμα έναντι της υποτροπής σχηματισμού λίθων. Η θεραπεία δεν ήταν οικονομικά αποδοτική για τους ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο σύμβαμα. Στους υποτροπιάζοντες ασθενείς ωστόσο, η θεραπεία με φάρμακα ήταν πιο δαπανηρή αλλά η υποτροπή μειώθηκε κατά 60-86% και κατέστη έτσι αποδοτική ως προς το κόστος. Οι Lotan et al. (2004) αξιολόγησαν επίσης την οικονομική αποδοτικότητα της θεραπείας σε διάφορα περιβάλλοντα διεθνώς. Είναι ενδιαφέρον ότι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας ποικίλλει ανάλογα με τη χώρα, ανάλογα με το κόστος της θεραπείας και το κόστος της χειρουργικής επέμβασης. Στις περισσότερες χώρες, η εμπειρική και κατευθυνόμενη θεραπεία ήταν πιο αποτελεσματική ως προς τον έλεγχο της ασθένειας, αλλά δεν ήταν οικονομικά αποδοτική λόγω της χαμηλής πιθανότητας χειρουργικής παρέμβασης και του σχετικά χαμηλού κόστους της χειρουργικής επέμβασης. Στη Βρετανία ωστόσο, τα κόστη φαρμακευτικής αγωγής ήταν αρκετά χαμηλά, ώστε η εμπειρική θεραπεία να γίνει αποτελεσματική ως προς το κόστος. Επομένως, για να βελτιστοποιηθεί η χρήση της θεραπείας, απαιτούνται μέθοδοι περαιτέρω μείωσης του κόστους φαρμακευτικής αγωγής, βελτίωση της συμμόρφωσης, αναγνώριση των ασθενών που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν και βελτίωση της αποτελεσματικότητας της ίδιας της θεραπείας (Hyams et al., 2014).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Σχηματισμός λίθων

Α) Είδη

1. Σχηματισμός λίθων και νεφρολιθίαση

Περίπου το 80% όλων των λίθων των νεφρών αποτελείται από άλατα ασβεστίου, συγκεκριμένα από CaOx και φωσφορικό ασβέστιο (CaP ή CaPh). Η τάση σχηματισμού λίθου CaOx σχετίζεται άμεσα με τις συγκεντρώσεις ασβεστίου, οξαλικού και ουρικού στα ούρα και συνδέεται αντιστρόφως με εκείνες του μαγνησίου και του κιτρικού άλατος. Εκτός από αυτούς τους παράγοντες μεταβολικού κινδύνου, η συγκέντρωση στα ούρα ιόντων, φωσφορικών και υδρογόνου (pH), παίζει επίσης κάποιο ρόλο στην παθογένεση των λίθων CaP. Ένα σημαντικό ποσοστό από τους υπόλοιπους λίθους αποτελείται από ουρικό οξύ (UA), το οποίο αντιπροσωπεύει πάνω από το 10% όλων των λίθων των νεφρών (Prezioso et al., 2015).

Οι λίθοι UA σχηματίζονται παρουσία ενός αφύσικα χαμηλού pH ούρων. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η NL είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη χρόνια και τελική φάση νεφροπάθειας. Οι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες συνεισφέρουν συνεργικά στην παθογένεση των διαφόρων τύπων λίθων. Ο ρόλος της κληρονομικότητας είναι προφανής σε μονογονιδιακές ασθένειες όπως η κυστινουρία, η νόσος του Dent και η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία, αλλά και η «αδιοπαθής» μορφή σχηματισμού λίθων παρουσιάζουν συνολικά μια οικογενή τάση. Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, οι διατροφικές συνήθειες φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της NL και είναι πιθανόν υπεύθυνες για την αυξανόμενη επίπτωσή της τις τελευταίες δεκαετίες. Πράγματι, η NL θεωρείται μια συστηματική διαταραχή που συνδέεται με μια ομάδα καρδιο-μεταβολικών παθολογιών όπως αναφέρθηκε από τους Ramos et al. (2014) πιο πάνω και πρόκειται για την παχυσαρκία, τον διαβήτη, την υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο και τη στεφανιαία νόσο, οι οποίες με τη σειρά τους σχετίζονται με διατροφικές ανεπάρκειες.

2. Είδη λίθων - εισαγωγή

Ο σχηματισμός ουρολίθων είναι μια κοινή ασθένεια με αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης και επιπολασμό σε παγκόσμιο επίπεδο, η οποία εμφανίζεται ακόμη πιο έντονη στις βιομηχανικές χώρες. Μόνο στη Γερμανία, καταγράφονται περίπου 750.000 περιπτώσεις ουρολιθίασης (UL) ετησίως. Παρ' όλο που οι περισσότεροι ασθενείς έχουν μόνον ένα επεισόδιο, το 25% παρουσιάζει υποτροπή. Επομένως, η UL έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και στους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Η παθογένεση της UL οξαλικού ασβεστίου (CaOx), το οποίο αντιπροσωπεύει >80% όλων των λίθων, δεν έχει κατανοηθεί πλήρως (Knoll, 2010).

Ο σχηματισμός νεφρικού λίθου και η κυρίαρχη χημική του σύνθεση εξαρτώνται από την ηλικία και το φύλο. Οι περισσότεροι λίθοι σχηματίζονται σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, οι κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν όχι μόνο μια μεταβαλλόμενη συχνότητα και σύνθεση των λίθων των ούρων, αλλά και μετατόπιση των επιπτώσεων που σχετίζονται με το φύλο και την ηλικία. Η ασθένεια των ουροφόρων αγγείων παραμένει σπάνια σε παιδιά με σταθερή συνολική επίπτωση στις περισσότερες σειρές. Όπως και στους ενήλικες, οι παράγοντες που εμπλέκονται στο σύμπλεγμα του μεταβολικού συνδρόμου, όπως η παχυσαρκία, αποτελούν κίνδυνο για σχηματισμό πέτρας στα ούρα στα παιδιά (Knoll, 2010).

Παρ' όλο που ορισμένοι συγγραφείς πρότειναν ότι πρόκειται για αντίκτυπο της κλιματικής αλλαγής, η μεταβολή του τρόπου ζωής και των διατροφικών επιλογών είναι η πιο πιθανή αιτία της αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης και επικράτησης της UL. Οι Taylor και Cuhhan (2006) έδειξαν μια συσχέτιση του σωματικού βάρους με την απέκκριση ασβεστίου με τα ούρα. Σε δύο μεγάλες σειρές επιδημιολογικών παρατηρήσεων, ανέφεραν επίσης τον διαβήτη ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη λίθων στα νεφρά. Ο Siener (2006) επιβεβαίωσε τέτοια ευρήματα σε μελέτες σχετικά με άτομα που εμφανίζουν υποτροπή στο σχηματισμό πέτρας. Έχουν αναφερθεί αλλαγές στις χημικές συνθέσεις λίθων, πιθανώς ως αποτέλεσμα των περιγραφόμενων αλλαγών στον τρόπο ζωής (Knoll, 2010).

Οι λίθοι που περιέχουν ασβέστιο κυριαρχούν και στα δύο φύλα. Ωστόσο, η UL παραμένει μια ασθένεια με σαφή υπεροχή στους άνδρες για όλες τις συνθέσεις λίθου, εκτός από τους φλεγμονώδεις λίθους. Στη σειρά των Knoll et al. (2010), συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων >200.000 λίθων, αυτή η διαφορά αυξήθηκε κατά την περίοδο παρατήρησης με αναλογία αρρένων προς θηλέων 2,7:1 για τις πιο συνηθισμένες πέτρες που περιέχουν ασβέστιο. Οι Daudon et al. (2004) έδειξαν μια υπεροχή στους άνδρες για το CaOx και το ουρικό οξύ και μια υπεροχή στις γυναίκες για το φωσφορικό ασβέστιο (CaPh) και τους λίθους στρουβίτη. Περίπου το 15% όλων όσων σχηματίζουν λίθους, παράγει λίθους CaPh. Μέχρι το ένα τέταρτο αυτών των λίθων CaPh περιέχουν μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο (βρουσίτη), το οποίο είναι δύσκολο τόσο να θεραπευθεί, όσο και να προληφθεί. Η σειρά παρατηρήσεων των Knoll et al. (2010) έδειξε αυξημένο επιπολασμό βρουσίτη.

Ο δεύτερος πιο κοινός λίθος και στα δύο φύλα φαίνεται να είναι αυτός με σύνθεση ουρικού οξέος. Οι Daudon et al. (2004) ανέφεραν μια σημαντική αύξηση της συχνότητας λίθου του ουρικού οξέος, ενώ στη δική μας σειρά ο ρυθμός παρέμεινε σταθερός (Knoll, 2010).

Οι λίθοι που οφείλονται σε φλεγμονή σαφώς μειώθηκαν με την πάροδο των ετών, λόγω της βελτιωμένης ιατρικής περίθαλψης. Οι Trinchieri et al. (1996) ανέφεραν σειρά αναλύσεων διάρκειας 15 ετών από την Ιταλία, με λίθους χαμηλού αριθμού που δημιουργούνται εξαιτίας λοίμωξης. Οι Marickar and Vijay (2009) ανέφεραν μείωση των λίθων που οφείλονται σε λοίμωξη στις γυναίκες, παρά τη συνολική αύξηση του σχηματισμού λίθων στα ούρα. Ο μειούμενος αριθμός κοραλλιοειδών λίθων στην Ευρώπη υποστηρίζει αυτήν την παρατήρηση, διότι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι η πιο συνηθισμένη αιτία τέτοιων μεγάλων νεφρικών λίθων (Knoll, 2010).

Είναι ενδιαφέρον ότι η σειρά παρατηρήσεων στη Γερμανία των Knoll et al. (2010), επέδειξε σημαντικές περιφερειακές διαφορές. Αν και οι λίθοι που περιέχουν ουρικό οξύ ήταν πιο διαδεδομένοι στη Νότια Γερμανία, παρατηρήθηκε μια σημαντικά υψηλότερη συχνότητα λίθων λόγω μόλυνσης στην ανατολική Γερμανία. Μια υπόθεση είναι ότι μια δίαιτα που βασίζεται περισσότερο σε κόκκινο κρέας μπορεί να εξηγήσει το υψηλότερο ποσοστό λίθων ουρικού οξέος στη νότια Γερμανία. Η υψηλότερη συχνότητα λίθων εξαιτίας λοίμωξης στο ανατολικό τμήμα της χώρας (πρώην σοσιαλιστική Λαϊκή Δημοκρατία της Γερμανίας) είναι εκπληκτική και δεν μπορεί να εξηγηθεί επαρκώς. Ωστόσο, αυτό το εύρημα δείχνει ότι υπάρχουν διαφορές στην ιατρική περίθαλψη (Knoll, 2010).

3. Λίθοι ασβεστίου και συνοδός παθολογία

Υπερασβεστιουρία

Ως υπερασβεστιουρία ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα υπερβαίνει σε ποσότητα τα 200mg/24ωρο ή τα 4mg ασβεστίου/kg βάρους/24ωρο. Η υπερασβεστιουρία είναι η πιο κοινή μεταβολική ανωμαλία σε ασθενείς με ασβεστούχους λίθους και οφείλεται σε πολλούς μηχανισμούς:

1) Υπερασβεστιουρία από επαναρρόφιση οστού (resorptive) ή λόγω πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό προκαλείται σημαντική αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό μέσω: α) της απελευθέρωσης του από τα οστά στην κυκλοφορία, β) της αυξημένης απορρόφησης του από το έντερο και γ) της αυξημένης επαναπορρόφησης του στα νεφρικά σωληνάκια. Η προκαλούμενη υπερασβεστιαμία είναι τόσο μεγάλη, ώστε υπερνικά τη δυνατότητα νεφρικής επαναπορρόφησης, με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή του ασβεστίου στα ούρα και, επομένως, την υπερασβεστιουρία. Άλλες αιτίες αυτής της μορφής υπερασβεστιουρίας είναι ο υπερθυρεοειδισμός, η νόσος του Cushing, η θεραπεία με κορτικοειδή, το πολλαπλό μυέλωμα, η μακροχρόνια ακινητοποίηση και τα καρκινώματα με οστικές μεταστάσεις (Μελέκος και συν., 2005).

2) Υπερασβεστιουρία από απορρόφιση (absorptive) ή εντερικού τύπου. Σ αυτή παρατηρείται αυξημένη απορρόφιση του ασβεστίου από το έντερο που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος ασβεστίου στο αίμα. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται ότι κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Πιστεύεται ότι συνδέεται με αυξημένα επίπεδα στο αίμα της 1,25-διυδροξυ-D3. Διακρίνονται τρεις τύποι υπερασβεστιουρίας από απορρόφιση: στον τύπο I (που είναι και η πιο σοβαρή μορφή) τα επίπεδα ασβεστίου στα ούρα είναι αυξημένα ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα της διαίτας σε ασβέστιο. Στον τύπο II, που είναι και ο πιο συχνός, υπερασβεστιουρία παρουσιάζεται μόνο σε δίαιτες πλούσιες σε ασβέστιο. Ο τύπος III οφείλεται στην ανάπτυξη υποφωσφαταιμίας που προκαλεί αύξηση των επιπέδων της 1,25-διυδροξυ-D3 (Μελέκος και συν., 2005).

3) Νεφρική υπερασβεστιουρία. Σε αυτή παρατηρείται διαταραχή του μηχανισμού επαναπορρόφησης του ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάκια (πιθανότατα λόγω φλεγμονής,

λειτουργικών ή ανατομικών βλαβών των σωληναρίων) , με αποτέλεσμα τη σχετική μείωση επιπέδων ασβεστίου στον ορό που προκαλεί δευτεροπαθή υπερέκκριση της παραθορμόνης της 1,25- διυδροξυ-D3, που με τη σειρά της σε οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο.

4) Ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία. Εδώ κατατάσσονται οι περιπτώσεις υπερασβεστιουρίας στις οποίες δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός της υποκείμενης αιτίας (Μελέκος και συν., 2005).

Άλλες μεταβολικές αιτίες λιθίασης από ασβέστιο

Η νεφρική σωληναριακή οξέωση είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από επίμονη μεταβολική οξέωση. Έχουν αναγνωριστεί τρεις τύποι σωληναριακής οξέωσης οι τύποι I, II και IV. Από αυτούς ο τύπος I σχετίζεται με το σχηματισμό λίθων σε ποσοστό 70%. Χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή απέκκριση ιόντων H⁺ στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια και αυξημένη απέκκριση καλίου και νατρίου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υποκαλιαιμίας, υπερχλωραιμίας και αδυναμίας οξινοποίησης των ούρων (pH σταθερά υψηλότερο του 6,0), με συνέπεια τη μεταβολική οξέωση. Λόγω της επίμονης μεταβολικής οξέωσης, συνυπάρχει υπερασβεστιουρία, νεφρασβέστωση και υποκιτρικουρία που ευνοούν το σχηματισμό λίθων από φωσφορικό ασβέστιο (Μελέκος και συν., 2005).

B) Παθοφυσιολογία

1. Σύσταση, μηχανισμός και παθοφυσιολογία σχηματισμού των ουρολίθων

Η σύσταση των λίθων μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, αλλά οι λίθοι από ασβέστιο είναι με απόσταση σε συχνότεροι, αντιπροσωπεύοντας το 75-80% όλων των λίθων. Οι ασβεστούχοι λίθοι διακρίνονται σε λίθους οξαλικού ασβεστίου (35-40% του συνόλου των λίθων), φωσφορικού ασβεστίου (4-8%) και σε μικτούς (30-35%). Οι συνηθέστεροι από τους υπόλοιπους λίθους είναι οι από εναμμάνιο φωσφορικό μαγνήσιο (στρουβίτες), ουρικό οξύ και κυστίνη (Μελέκος και συν., 2005).

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη λιθογένεση φαίνεται να είναι ο υπερκορεσμός των ούρων. Όταν ένα άλας προστίθεται σε ένα διαλύτη διαλύεται πλήρως μέχρι να φθάσει σε ορισμένη συγκέντρωση πέραν της οποίας δεν είναι δυνατή η περαιτέρω διάλυση, οπότε το διάλυμα θεωρείται κορεσμένο. Η συγκέντρωση αυτή του άλατος αποδίδεται με τον όρο γινόμενο διαλυτότητας (solubility product, K_{sp}). Στο σημείο αυτό αν προστεθεί επιπλέον άλας ξεκινά η κρυσταλλοποίηση και το διάλυμα θεωρείται υπερκορεσμένο. Τα ούρα δε χρειάζεται να είναι συνεχώς υπερκορεσμένα προκειμένου να σχηματιστούν οι κρύσταλλοι, αφού ακόμη και ο διακεκομμένος υπερκορεσμός, που παρατηρείται σε περιόδους αφυδάτωσης ή μετά τα γεύματα, φαίνεται να είναι αρκετός (Μελέκος και συν., 2005).

Ο επόμενος κρίκος στην αλυσίδα της λιθογένεσης είναι η εμφάνιση της πυρηνοποίησης, δηλαδή ο σχηματισμός των αρχικών κρυσταλλικών δομών που δεν πρόκειται να διαλυθούν και έχουν τη μορφή πλέγματος χαρακτηριστική του κρυστάλλου. Η πυρηνοποίηση διακρίνεται στην ομοιογενή (οι πυρήνες σχηματίζονται σε σταθερό και απλό διαλύτη) και στην ετερογενή (οι πουρίνες σχηματίζονται πάνω σε επιθηλιακά κύτταρα, κυλίνδρους, ερυθροκύτταρα και άλλους κρυστάλλους που ήδη υπάρχουν στο διαλύτη) (Μελέκος και συν., 2005).

Ο σχηματισμός των λίθων μπορεί να γίνει είτε με την αύξηση του μεγέθους του αρχικού κρυστάλλου με την καθίζηση επιπλέον άλατος, είτε με την συνένωση κρυστάλλων σε μεγάλες κρυσταλλικές αθροίσεις μέσω χημικών δεσμών ή ηλεκτρικών δυνάμεων. Πιστεύεται ότι αν διατηρείται ακώλητη η ροή των ούρων, οι ελεύθεροι κρύσταλλοι που σχηματίζονται μέσα στο νεφρικό σωληνάριο είναι απίθανο να έχουν τη δυνατότητα να αυξηθούν αρκετά ώστε να αποφράξουν το αποχετευτικό σύστημα. Για να μετασχηματιστούν οι κρύσταλλοι σε λίθους, απαιτείται η συνένωση ή η κατακράτηση κρυστάλλων. Με την κατακράτηση οι κρύσταλλοι με κάποιο τρόπο παραμένουν στο νεφρό κολλημένοι στο επιθήλιο, γεγονός που τους επιτρέπει να μεγαλώνουν σταδιακά όταν τα ούρα γίνονται υπερκορεσμένα, ή όταν εμφανίζεται επιπλέον συνένωση των κρυστάλλων. Ανατομικές ανωμαλίες ή αυξημένη προσκόλληση των κρυστάλλων στο επιθήλιο των σωληναρίων μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση των κρυστάλλων (Μελέκος και συν., 2005).

Το κρυσταλλοποιητικό δυναμικό των ούρων, ως πολυσύνθετο διάλυμα, σχηματίζεται όχι μόνο με τη συγκέντρωση των χημικών στοιχείων των κρυστάλλων, άλλα και με την παρουσία ή απουσία και των άλλων ουσιών, όπως οι αναστολείς, οι επαγωγείς και οι σύμπλοκοι παράγοντες των κρυστάλλων. Οι ουσίες αυτές αποτελούν τους λεγόμενους τροποποιητές του σχηματισμού κρυστάλλων και από αρκετούς ερευνητές πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνες για το ποια άτομα θα σχηματίσουν ή όχι λίθους (Μελέκος και συν., 2005).

Οι πιο γνωστοί αναστολείς είναι το μαγνήσιο, τα πυροφωσφορικά, τα κιτρικά, η νεφροκαλσίνη, η Tamm-Horsfall πρωτεΐνη, τμήματα του RNA και οι γλυκοζαμινογλυκάνες. Η δράση τους συνίσταται στην ενσωμάτωση των αναστολών στις ενεργείς θέσεις ανάπτυξης των κρυστάλλων και την παρεμπόδιση της περαιτέρω ανάπτυξής τους.

Οι σύμπλοκοι παράγοντες είναι ουσίες που σχηματίζουν ευδιάλυτα συμπλέγματα με τα ιόντα που αποτελούν τα συστατικά των αδιάλυτων κρυσταλλικών αλάτων, ελαττώνοντας έτσι τη δραστηριότητα των ελεύθερων ιόντων και, επομένως, το επίπεδο κορεσμού του υπεύθυνου για το σχηματισμό του λίθου ιόντος. Τέτοιες ουσίες είναι τα κιτρικά (για το ασβέστιο) και το μαγνήσιο (για τα οξαλικά).

Οι επαγωγείς της ουρολιθίασης είναι σπάνιοι και πρόκειται για ουσίες όπως οι γλυκοζαμινογλυκάνες και η Tamm-Horsfall πρωτεΐνη που προάγουν κάποιο συγκεκριμένο στάδιο του σχηματισμού κρυστάλλων. Είναι προφανές, ότι οι τροποποιητές είναι ουσίες που μπορεί να παίζουν τόσο το ρόλο του αναστολέα, όσο και του επαγωγέα ανάλογα με το στάδιο του σχηματισμού των κρυστάλλων (Μελέκος και συν., 2005).

Η αναγνώριση κάποιου συγκεκριμένου αιτιολογικού παράγοντας δεν είναι δυνατή σε κάθε περίπτωση λιθίαςης. Είναι γνωστό πάντως, ότι στο σχηματισμό των λίθων συμβάλλει η ύπαρξη ανατομικής ανωμαλίας του ουροποιητικού συστήματος που προκαλεί στάση των ούρων. Οι περισσότεροι λίθοι οφείλονται σε μια (ή περισσότερες) υποκείμενη μεταβολική διαταραχή. Οι μεταβολικοί αυτοί παράγοντες παρουσιάζονται αναλυτικά παρακάτω ανάλογα με το είδος του λίθου (Μελέκος και συν., 2005).

2. Παραθορμόνη

Η παραθυρεοειδής ορμόνη ή παραθορμόνη (PTH) διατηρεί την ομοιόσταση του ασβεστίου με διέγερση απελευθέρωσης ασβεστίου και φωσφορικών από τον σκελετό και προάγοντας την επαναπορρόφηση του ασβεστίου και αναστέλλοντας την επαναπορρόφηση φωσφορικών στα νεφρά. Η PTH ενισχύει επίσης τη σύνθεση της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφορικών από το έντερο (Miller et al., 2007).

Τα καθαρά αποτελέσματα των συνδεδόμενων με την PTH δράσεων είναι αυξημένο ασβέστιο στον ορό και μειωμένες συγκεντρώσεις φωσφορικού στον ορό. Η παρατεταμένη αύξηση των συγκεντρώσεων της PTH, όπως στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, οδηγεί σε μεγαλύτερη οστική επαναρρόφηση και μειωμένη οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD) και σχετίζεται με υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία και νεφρολιθίαση. Αντίθετα, μια ένεση PTH που χορηγείται μία φορά την ημέρα δίνει μια παροδική αύξηση της PTH που προκαλεί αναβολικές οστικές επιδράσεις και αυξάνει την BMD, αν και οι επιδράσεις στην απέκκριση του ασβεστίου με τα ούρα, σε σχέση με τις συγκεντρώσεις ασβεστίου στον ορό, είναι λιγότερο χαρακτηριστικές (Miller et al., 2007).

3. Βιταμίνη D

Το ασβέστιο είναι ένα από τα κύρια δομικά στοιχεία της ανάπτυξης των οστών. Η βιταμίνη D βοηθά τα οστά να απορροφήσουν ασβέστιο. Τα φυσιολογικά υγιή οστά μετατρέπουν συνεχώς το ασβέστιο, αντικαθιστώντας την απώλεια ασβεστίου με το νέο ασβέστιο που λαμβάνεται από τη λήψη με τη διατροφή. Υπάρχουν δύο κύριες πηγές βιταμίνης D στο ανθρώπινο σώμα. Η εργοκαλσιφερόλη ή η βιταμίνη D₂, καταναλώνεται με τη διατροφή, κυρίως με τη μορφή λιπαρών ψαριών. Τα εμπλουτισμένα τρόφιμα, όπως το γάλα, το γιαούρτι και ο χυμός πορτοκαλιού, παρέχουν άλλες διαιτητικές πηγές βιταμίνης D. Η χοληκαλσιφερόλη, ή η βιταμίνη D₃, συντίθεται στο δέρμα με υπεριώδη ακτίνες Β από τον ήλιο. Η βιταμίνη D₃ μετατρέπεται στην ενεργό μορφή της μέσω ενζυματικών διεργασιών στο ήπαρ και τους νεφρούς. Τα περισσότερα κύτταρα περιέχουν συγκεκριμένους υποδοχείς για τη δραστική μορφή της βιταμίνης D. Η διέγερση των υποδοχέων των σκελετικών μυών προάγει τη σύνθεση πρωτεϊνών και η βιταμίνη D έχει ευεργετική επίδραση στη μυϊκή δύναμη και την ισορροπία. Η βιταμίνη D ελέγχει την απορρόφηση ασβεστίου στο λεπτό έντερο, αλληλεπιδρά με την παραθυρεοειδή ορμόνη για να βοηθήσει στη διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου μεταξύ του αίματος και των οστών και είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη των οστών και

τη διατήρηση της πυκνότητας των οστών. Ανεπαρκείς ποσότητες βιταμίνης D που λαμβάνονται μέσω της διατροφής ή της έκθεσης στον ήλιο μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπαρκή επίπεδα της ορμόνης καλσιτριόλης (η ενεργή μορφή της βιταμίνης D), η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου. Στη συνέχεια, το σώμα χρησιμοποιεί ασβέστιο από σκελετικές αποθήκες, πράγμα το οποίο μπορεί να αποδυναμώσει τα οστά (USPSTF, 2016).

Η βιταμίνη D δρα ως ορμόνη στο σώμα. Η βιταμίνη D $1,25(\text{OH})_2$ ελέγχει τη ρενίνη και την έκκριση ινσουλίνης και η ανεπάρκεια σχετίζεται επίσης με το μεταβολικό σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένου του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη και άλλων αυτοάνοσων ασθενειών όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ο συστηματικός ερυθρεματοειδής λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, εκτός από την αύξηση των μολυσματικών ασθενειών και τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του προστάτη, δείχνοντας ότι έχει βιολογικά αποτελέσματα πολύ πέρα από τη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού -γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της θεραπείας σε περιπτώσεις χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D (Ramos et al., 2014).

4. Απέκκριση οξαλικού

Περίπου το 80% των λίθων των νεφρών περιέχει ασβέστιο και η πλειονότητα των λίθων ασβεστίου αποτελείται κυρίως από οξαλικό ασβέστιο. Οι μικρές αυξήσεις στο οξαλικό των ούρων έχουν μείζονα επίδραση στον σχηματισμό κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου και υψηλότερα επίπεδα οξαλικού των ούρων αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για λίθους οξαλικού ασβεστίου στα νεφρά. Παρά τη σπουδαιότητα του οξαλικού των ούρων στην παθογένεση της νεφρολιθίασης ασβεστίου, οι καθοριστικοί παράγοντες της έκκρισης οξαλικού στα ούρα είναι ασαφείς (Taylor and Curhan, 2008).

Επειδή το οξαλικό είναι μεταβολικό τελικό προϊόν και αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα μετά από απορρόφηση στο γαστρεντερικό σωλήνα, οι κλινικοί ιατροί συνιστούν συστηματικά χαμηλή διαίτα οξαλικού σε ασθενείς με νεφρολιθίαση οξαλικού ασβεστίου. Ωστόσο, η επίδραση του διαιτητικού οξαλικού στο οξαλικό των ούρων είναι αμφιλεγόμενη. Μια μεγάλη ποσότητα οξαλικού των ούρων προέρχεται από τον ενδογενή μεταβολισμό της γλυκίνης, της γλυκολάτης, της υδροξυπρολίνης και της βιταμίνης C και οι εκτιμήσεις της αναλογίας του ουρικού οξαλικού που προέρχεται από το διαιτητικό οξαλικό κυμαίνονται ευρέως, από 10% έως 50%. Επίσης, είναι αβέβαιο αν οι ασθενείς που σχηματίζουν λίθους έχουν υψηλότερα επίπεδα απορρόφησης οξαλικού στο έντερο, από ό,τι τα άτομα που δεν σχηματίζουν λίθους (Taylor and Curhan, 2008).

Πρόσθετοι παράγοντες (συμπεριλαμβανομένου του σωματικού μεγέθους και των προσλήψεων ασβεστίου, μαγνησίου, βιταμίνης C και βιταμίνης B6) μπορεί να επηρεάσουν την απέκκριση οξαλικού στα ούρα μέσω της τροποποίησης της ενδογενούς παραγωγής οξαλικού (5,6) ή της απορρόφησης οξαλικού στο έντερο, αλλά η σημασία αυτών των παραγόντων είναι επίσης ασαφής.

Οι Taylor και Curhan (2008) βρήκαν μόνο μια μικρή συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης οξαλικού και των επιπέδων του οξαλικού των ούρων. Είναι δύσκολο να συγκριθούν τα αποτελέσματα της δημογραφικής μελέτης τους με προηγούμενες δημοσιεύσεις κλινικών δοκιμών με χορήγηση

οξαλικού επειδή τα δεδομένα από πολλές τέτοιες μελέτες είναι αντικρουόμενα. Επιπλέον, μερικές μελέτες χορήγησης υποδηλώνουν ότι η απορρόφηση του οξαλικού είναι πολύ υψηλότερη στις χαμηλές δόσεις, ενώ άλλες περιγράφουν μια σταθερή σχέση ή αναφέρουν υψηλότερη απορρόφηση με υψηλότερη πρόσληψη οξαλικού. Μέρος του προβλήματος μπορεί να έγκειται στην ανάλυση που χρησιμοποιήθηκε σε πολλές μελέτες χορήγησης οξαλικού: έχει αναφερθεί μεγάλη ενδοατομική μεταβλητότητα, κυμαινόμενη από 1,7% έως 20% σε φυσιολογικά άτομα που υποβάλλονται σε δοκιμή απορρόφησης ^{13}C -οξαλικού. Επιπλέον, δεν είναι σαφές εάν το παρασκεύασμα οξαλικού νατρίου που χρησιμοποιείται σε μελέτες από του στόματος χορήγησης έχει παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα με το οξαλικό άλας που βρίσκεται στα τρόφιμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Ρόλος του ασβεστίου (Ορμόνες, Βιταμίνη D)

1. Μεταβολισμός ασβεστίου (Θυρεοειδής, παραθυρεοειδείς αδένες, οστά)

Το ασβέστιο είναι το πέμπτο πιο άφθονο στοιχείο στο ανθρώπινο σώμα, με περίπου 1000 gr. στους ενήλικες. Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη σκελετική ανοργανοποίηση, καθώς και σε ένα ευρύ φάσμα βιολογικών λειτουργιών. Το ασβέστιο είναι ένα βασικό στοιχείο που διατίθεται στο σώμα μόνο μέσω διατροφικών πηγών. Οι συστάσεις για ασβέστιο διαφέρουν από 1000 έως 1500 mg/d, ανάλογα με την ηλικία. Σε ορισμένα άτομα, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, μπορεί να χρειαστούν συμπληρώματα ασβεστίου για την επίτευξη της συνιστώμενης πρόσληψης ασβεστίου μέσω διατροφής. Η απαίτηση για ασβέστιο εξαρτάται από την κατάσταση του μεταβολισμού του ασβεστίου, η οποία ρυθμίζεται από τρεις κύριους μηχανισμούς: εντερική απορρόφηση, νεφρική επαναρρόφηση και μεταβολισμό των οστών. Αυτά με τη σειρά τους ρυθμίζονται από ένα σύνολο αλληλεπιδρώντων ορμονών, συμπεριλαμβανομένων της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH), της 1,25-διυδροξυβιταμίνης D [1,25(OH)₂D], του ιονισμένου ασβεστίου και των αντίστοιχων υποδοχέων τους στο έντερο, στους νεφρούς και τα οστά (Peacock, 2010).

Κανονικά, τα ούρα είναι κορεσμένα με άλατα ασβεστίου, αλλά ο σχηματισμός λίθων σε κανονικό νεφρό είναι σχετικά σπάνιος και συνήθως εμφανίζεται σε άτομα με μια νεφρική διαταραχή και μετά από ανισορροπία μεταξύ του αποβαλλόμενου και του συγκρατούμενου ασβεστίου εντός των νεφρών. Οι κύριες μεταβολικές αιτίες των λίθων των νεφρών είναι η υπερασβεστιουρία (30% έως 70%), ακολουθούμενη από μεταβολική υπεροξαλουρία (Heaney, 2008). Έχει αποδειχθεί ότι το οξαλικό των ούρων έχει μεγαλύτερο ρόλο στον σχηματισμό των λίθων ασβεστίου. Στα έντερα, το ασβέστιο που δεν απορροφάται μπορεί να δεσμεύεται με οξαλικό άλας, γεγονός που μειώνει τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων. Παρά τις υψηλότερες συγκεντρώσεις οξαλικού στα ούρα, αυτό μπορεί να εξηγήσει το αίτιο για τον μικρότερο κίνδυνο σχηματισμού λίθων των νεφρών σε αυτές τις μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν ασβέστιο σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων των νεφρών, η χαμηλή πρόσληψη υγρών ως ο συνηθέστερος λόγος και η κατανάλωση τροφών που περιέχουν υψηλά επίπεδα οξαλικού, πρωτεϊνών και αλάτων. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η παχυσαρκία και ο δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερο από 30 kg/m² μπορούν να διπλασιάσουν τον κίνδυνο σχηματισμού νεφρικού λίθου. Τέλος, η υψηλή αρτηριακή πίεση και η μειωμένη πρόσληψη μαγνησίου μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων νεφρών (Haghighi et al., 2013).

Η υψηλότερη επίπτωση της λιθίασης σε μερικές μελέτες μπορεί να προκλήθηκε από την επίδραση του ασβεστίου ή άλλων προδιαθεσικών παραγόντων στους πληθυσμούς που εξετάστηκαν. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης των Haghighi et al. (2013), σε μια ανασκόπηση που κάλυπτε 12 διαφορετικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Heaney, 2008), διερευνώντας την επίδραση των συμπληρωμάτων ασβεστίου στη λιθίαση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μέση

συχνότητα εμφάνισης των λίθων στην ομάδα θεραπείας που έλαβε ασβέστιο ήταν $77,3 \pm 24,7$ ανά 100.000 άτομα, σε σύγκριση με $80,4 \pm 28,7$ ανά 100.000 άτομα στην ομάδα ελέγχου, τα οποία δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά.

Κατανομή ασβεστίου

Το ασβέστιο διαδραματίζει βασικό ρόλο σε ένα ευρύ φάσμα βιολογικών λειτουργιών, είτε με τη μορφή ελεύθερων ιόντων είτε με δεσμευμένα σύμπλοκα. Μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες ως δεσμευμένο ασβέστιο είναι η σκελετική ανοργανοποίηση. Η συντριπτική πλειοψηφία του ολικού ασβεστίου του σώματος (>99%) υπάρχει στον σκελετό ως σύμπλοκα φωσφορικού ασβεστίου, κυρίως ως υδροξυαπατίτης, ο οποίος είναι υπεύθυνος για πολλές από τις υλικές ιδιότητες του οστού. Στα οστά, το ασβέστιο εξυπηρετεί δύο κύριους σκοπούς: παρέχει σκελετική αντοχή και, παράλληλα, παρέχει ένα δυναμικό αποθεματικό για τη διατήρηση των ενδο- και εξωκυττάρων συλλογών ασβεστίου (Peacock, 2010).

Το μη οστικό ασβέστιο αντιπροσωπεύει <1% του συνολικού ασβεστίου του σώματος (~10 g σε ενήλικα). Ωστόσο, είναι σε σταθερή και ταχεία ανταλλαγή εντός των διαφόρων ομάδων ασβεστίου και είναι υπεύθυνη για ένα ευρύ φάσμα βασικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της εξωκυτταρικής και ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, της μετάδοσης των νευρικών παλμών και της συστολής των μυών. Το μη ιονισμένο ασβέστιο συνδέεται με μια ποικιλία πρωτεϊνών και ανιόντων τόσο στις εξωκυτταρικές όσο και στις ενδοκυτταρικές ομάδες. Οι κυριότερες πρωτεΐνες δέσμευσης ασβεστίου περιλαμβάνουν αλβουμίνη και σφαιρίνη στον ορό και καλμοδουλίνη και άλλες πρωτεΐνες δέσμευσης ασβεστίου στο κύτταρο. Τα κύρια ιονικά σύμπλοκα στον ορό είναι φωσφορικό ασβέστιο, ανθρακικό ασβέστιο και οξαλικό ασβέστιο (Peacock, 2010).

Ισορροπία ασβεστίου

Η ισορροπία του ασβεστίου αναφέρεται στην κατάσταση των αποθεμάτων του ασβεστίου στο σώμα, σε ισορροπία, για κάποια εκτεταμένη χρονική περίοδο (συνήθως ημέρες, εβδομάδες ή μήνες). Αυτό προκύπτει από τις καθарές επιδράσεις της εντερικής απορρόφησης και της απέκκρισης του νεφρού, του εντέρου και του ιδρωτοποιού αδένου στο ασβέστιο των οστών, την κυρίαρχη ομάδα ασβεστίου. Η ισορροπία των οστών αλλάζει σε όλη τη διάρκεια της κανονικής διάρκειας ζωής, ανάλογα με τα σχετικά ποσοστά σχηματισμού οστών και απορρόφησης. Τα παιδιά βρίσκονται σε θετική ισορροπία των οστών (σχηματισμός > επαναρρόφηση), η οποία εξασφαλίζει υγιή σκελετική ανάπτυξη. Οι υγιείς νεαροί ενήλικες βρίσκονται σε ουδέτερη ισορροπία των οστών (σχηματισμός = απορρόφηση) και έχουν επιτύχει μέγιστη οστική μάζα. Τα ηλικιωμένα άτομα είναι συνήθως σε αρνητική ισορροπία των οστών (σχηματισμός < επαναρρόφηση), η οποία οδηγεί σε απώλεια οστού που σχετίζεται με την ηλικία. Παράγοντες που προάγουν τη θετική ισορροπία των οστών στους ενήλικες περιλαμβάνουν την άσκηση, τα αναβολικά και αντι-απορροφητικά φάρμακα και τις συνθήκες που προάγουν τον σχηματισμό οστών πέρα από την οστική απορρόφηση (π.χ., σύνδρομο

«πεινασμένου οστού», οστεοβλαστικός καρκίνος του προστάτη). Αντίθετα, η ακινητοποίηση, και έλλειψη στεροειδών του φύλου, μεταξύ άλλων, προκαλούν αρνητική ισορροπία των οστών (Peacock, 2010).

Η λήψη διατροφικού ασβεστίου αποτελεί βασικό καθοριστικό παράγοντα για την ισορροπία του ασβεστίου, ιδιαίτερα κατά την εφηβεία, την περίοδο μέγιστης αύξησης της οστικής μάζας. Η συμπλήρωση ασβεστίου στη διατροφή των ηλικιωμένων προλαμβάνει την οστική απώλεια που σχετίζεται με την ηλικία και αποτελεί εδραιωμένη θεραπεία για την πρόληψη της σχετιζόμενης με την ηλικία οστεοπόρωσης (Peacock, 2010).

Ομοιοστασία ασβεστίου

Η ομοιοστασία ασβεστίου ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω ενός ολοκληρωμένου ορμονικού συστήματος που ελέγχει τη μεταφορά ασβεστίου στο έντερο, τα νεφρά και τα οστά. Περιλαμβάνει δύο βασικές ρυθμιστικές του ασβεστίου ορμόνες και τους υποδοχείς τους: την PTH και τον υποδοχέα της και την 1,25(OH)₂D και τον υποδοχέα της, VDR (20), όπως και το ιονισμένο ασβέστιο στον ορό και τον υποδοχέα αντίληψης ασβεστίου (CaR) (21).

Η ομοιοσταση ασβεστίου στον ορό έχει εξελιχθεί ώστε να διατηρεί ταυτόχρονα τα εξωκυτταρικά επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου στο φυσιολογικό εύρος, ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει τη ροή ασβεστίου προς και από τα απαραίτητα καταστήματα. Μια μείωση στο ασβέστιο του ορού απενεργοποιεί τον CaR στους παραθυρεοειδείς αδένες για να αυξήσει την έκκριση της PTH, η οποία δρα στην PTHR στα νεφρά για να αυξήσει την επαναρρόφηση του σωληναριακού ασβεστίου και στα οστά για να αυξήσει την καθαρή οστική απορρόφηση. Η αυξημένη PTH διεγείρει επίσης το νεφρό για να αυξήσει την έκκριση 1,25(OH)₂D, η οποία ενεργοποιεί τον VDR στο έντερο για να αυξήσει την απορρόφηση του ασβεστίου, στους παραθυρεοειδείς αδένες για να μειώσει την έκκριση της PTH και για την αύξηση της απορρόφησης. Η μείωση του ασβεστίου του ορού πιθανώς απενεργοποιεί επίσης τον CaR στους νεφρούς για να αυξήσει την επαναρρόφηση του ασβεστίου και να ενισχύσει την επίδραση της PTH. Αυτή η ολοκληρωμένη ορμονική απόκριση αποκαθιστά το ασβέστιο στον ορό και κλείνει τον βρόχο αρνητικής ανάδρασης. Με αύξηση του ασβεστίου ορού, αυτές οι δράσεις αντιστρέφονται και η ολοκληρωμένη ορμονική απόκριση μειώνει το ασβέστιο στον ορό. Μαζί, αυτοί οι μηχανισμοί αρνητικής ανάδρασης συμβάλλουν στη διατήρηση των ολικών επιπέδων ασβεστίου σε υγιή άτομα σε μια σχετικά περιορισμένη φυσιολογική κλίμακα ~10% (Peacock, 2010).

Υπασβεσταιμία και υπερασβεσταιμία

Η υπασβεσταιμία και η υπερασβεσταιμία είναι όροι που χρησιμοποιούνται κλινικά για να αναφέρονται σε ασυνήθιστα χαμηλές και υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου στον ορό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, επειδή περίπου το μισό ασβέστιο του ορού δεσμεύεται σε πρωτεΐνη, το μη κανονικό ασβέστιο του ορού, όπως μετράται μέσω ολικού ασβεστίου στον ορό, μπορεί να προκύψει δευτερογενώς ως προς τις διαταραχές των πρωτεϊνών του ορού και όχι ως επακόλουθο αλλαγών στο

ιονισμένο ασβέστιο. Η υπερασβεστιαμία και η υπασβεστιαμία δείχνουν σοβαρή διατάραξη της ομοιόστασης του ασβεστίου αλλά δεν αντανakλούν από μόνες τους την ισορροπία του ασβεστίου. Μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με το κύριο όργανο που είναι υπεύθυνο για τη διακοπή της ομοιόστασης του ασβεστίου, αν και κλινικά εμπλέκονται πάντα περισσότεροι από ένας μηχανισμοί (Peacock, 2010).

Εντερική απορρόφηση ασβεστίου

Η απορροφητική υπερασβεστιαμία εμφανίζεται από καταστάσεις που προκαλούν αυξημένα επίπεδα ορού 1,25(OH)₂D όπως συμβαίνει στη σαρκοείδωση, αυξημένα επίπεδα ορού 25(OH)D από δηλητηρίαση από βιταμίνη D ή υπερβολική πρόσληψη καλσιτριόλης ή των αναλόγων της. Η απορροφητική υπερασβεστιαμία αναπτύσσεται εύκολα σε παιδιά και ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (CKD) όταν λαμβάνουν ποσότητες διαιτητικού ασβεστίου που υπερβαίνουν την ικανότητα των νεφρών τους να φιλτράρουν και να εκκρίνουν το φορτίο ασβεστίου (Peacock, 2010).

Η απορροφητική υπασβεστιαμία που προκαλείται αποκλειστικά από μια χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου είναι σπάνια, επειδή οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί είναι εξαιρετικά αποτελεσματικοί και διατηρούν το ασβέστιο στον ορό στο χαμηλό φυσιολογικό εύρος σε βάρος των αποθεμάτων ασβεστίου στα οστά. Εντούτοις, η απορροφητική υπασβεστιαμία είναι κοινή σε καταστάσεις χαμηλού ή ανεπαρκώς χαμηλού 1,25(OH)₂D ορού όπως συμβαίνει σε χρόνια ανεπάρκεια βιταμίνης D, οστεομαλακία και ραχίτιδα ή σε διαταραχή της παραγωγής 1,25(OH)₂D όπως συμβαίνει στο CKD (Peacock, 2010).

Νεφρική απέκκριση ασβεστίου

Η απέκκριση του νεφρικού ασβεστίου ρυθμίζεται από δύο κύριους μηχανισμούς: σωληνοειδής επαναρρόφηση ασβεστίου και φορτισμένο ασβέστιο. Η διάσπαση ενός ή και των δύο αυτών μηχανισμών οδηγεί σε ανώμαλη ομοιόσταση ασβεστίου. Στη CKD, οι διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου είναι συχνές και, καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μειώνεται, οι διαταραχές στην ομοιόσταση του ασβεστίου αυξάνονται (Peacock, 2010).

Η σωληναριακή επαναπορροφητική υπερασβεστιαμία προκύπτει από μία παρατεταμένη αύξηση της επαναρρόφησης σωληνοειδούς ασβεστίου όπως συμβαίνει στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, τη μείωση του νατρίου, τα θειαζιδικά φάρμακα και τις αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στον CaR (Peacock, 2010).

Η σωληναριακή επαναπορροφητική υπασβεστιαμία προκύπτει από μια παρατεταμένη μείωση της επαναρρόφησης σωληνοειδούς ασβεστίου όπως συμβαίνει στον μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό, τις ανωμαλίες στο σύμπλεγμα PTHR και την ενεργοποίηση των μεταλλάξεων του CaR (Peacock, 2010).

Η υπερασβεστιαμία του GFR αναπτύσσεται όταν η εισροή ασβεστίου στην κυκλοφορία υπερβαίνει την εκροή του από τον ρυθμό διήθησης των νεφρών ανεξάρτητα από το ρυθμό

επαναρροής του σωληναρίου. Αυτό συμβαίνει εύκολα σε παιδιά και ασθενείς με CKD. Σε καταστάσεις μειωμένου GFR, ακόμη και μια κανονική εισαγωγή ασβεστίου στην κυκλοφορία από το έντερο ή τα οστά μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαμία. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι η ίδια η υπερασβεστιαμία είναι επιβλαβής για τη λειτουργία των νεφρών και ο μειωμένος GFR είναι συχνά ένα σημαντικό συστατικό οποιασδήποτε υπερασβεστιαμίας (Peacock, 2010).

Αλληλεπιδράσεις φωσφορικού ασβεστίου

Το επίπεδο PTH του ορού, το οποίο είναι κεντρικό στοιχείο της ομοιόστασης του ασβεστίου, παίζει βασικό ρόλο στην ομοιόσταση των φωσφορικών. Η αυξημένη PTH ορού που επενεργεί σε νεφρικές συν-μεταφορείς Na/PiII μειώνει την επαναρρόφηση των νεφρικών φωσφορικών αλάτων και το φωσφορικό του ορού, ενώ η μειωμένη PTH αυξάνει την επαναρρόφηση των φωσφορικών νεφρών και το φωσφορικό ορό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η PTH έχει επίδραση στην έκκριση 1,25(OH)2D αντίθετη από εκείνη του FGF-23. Η αυξημένη PTH διεγείρει την έκκριση 1,25(OH)2D, ενώ η αύξηση του FGF-23 μειώνει την έκκριση 1,25(OH)2D. Αντίστροφα, η μειωμένη PTH μειώνει την έκκριση 1,25(OH)2D, ενώ η μειωμένη FGF-23 αυξάνει την έκκριση 1,25(OH)2D (Peacock, 2010).

Έτσι, υπάρχει ένας περίπλοκος συντονισμός μεταξύ ομοιόστασης ασβεστίου και φωσφορικού. Η διακοπή αυτού του συντονισμού από ασθένειες (όπως τη CKD) έχει σημαντικές επιπτώσεις στη ρύθμιση του ασβεστίου και του φωσφορικού ορού και στην τάση για ανάπτυξη ασβεστοποίησης εκτοπικού ιστού (Peacock, 2010).

Καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία και αναπτύσσεται η CKD, η αυξημένη κατακράτηση φωσφορικών αλάτων οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων φωσφορικού και FGF-23 στον ορό. Εν τω μεταξύ, η μείωση της απορρόφησης ασβεστίου που προκαλείται από μειωμένη έκκριση 1,25(OH)2D οδηγεί σε πτώση του ασβεστίου του ορού και αύξηση της PTH. Έτσι, η τάση ανάπτυξης υπερφωσφαταιμίας στη CKD καθυστερεί για κάποιο χρονικό διάστημα από τα υψηλά επίπεδα FGF-23 και PTH, τα οποία αντισταθμίζουν μειώνοντας την απορρόφηση των νεφρικών φωσφορικών και μειώνοντας την απορρόφηση φωσφορικού εντέρου. Τελικά, ωστόσο, καθώς η νεφρική λειτουργία συνεχίζει να μειώνεται, αναπτύσσεται η πραγματική υπερφωσφαταιμία. Ο κίνδυνος εκτοπικής ασβεστοποίησης και αυξημένου προϊόντος φωσφορικού ασβεστίου παραμένει σχετικά χαμηλός όσο το ασβέστιο του ορού παραμένει χαμηλό. Ωστόσο, οποιαδήποτε αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό που προκαλείται από καταστάσεις όπως η ανάπτυξη τριτοταγούς υπερπαραθυροειδισμού ή η υπερβολική θεραπεία με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εκτοπικής ασβεστοποίησης (Peacock, 2010).

2. Ασβέστιο και βιταμίνη D

Η μελέτη των Haghghi et al. (2013) εξέτασε την επίδραση της συμπλήρωσης ασβεστίου και βιταμίνης D στη συχνότητα εμφάνισης νεφρικών λίθων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα

αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση 1000 mg/d διαιτητικού ασβεστίου και βιταμίνης D είχε ασθενή σχέση με το σχηματισμό λίθων νεφρών (μόνο 1,9% των 53 ασθενών). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ποσότητας ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα μεταξύ πριν και μετά την 1 έτους πορεία της παρατήρησης, κατά την οποία δεν παρατηρήθηκαν άλλα συμπτώματα ή κλινικά συμπτώματα νεφρών. Άλλες παράμετροι ορού και ούρων, συμπεριλαμβανομένου του νατρίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος, παρέμειναν αμετάβλητες πριν και μετά τη θεραπεία. Υπάρχει μια διαμάχη σχετικά με τη σχέση μεταξύ του περιεχομένου του διαιτητικού ασβεστίου και της λιθίασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μελέτη των Jackson et al. (2006), 36.282 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 50 έως 79 ετών, υποβλήθηκαν σε αγωγή με 1000 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D ημερησίως, ενώ στην ομάδα που υποβλήθηκε σε αγωγή παρατηρήθηκε αύξηση κατά 17% μετά από 7 χρόνια παρακολούθησης.

Άλλες μελέτες έρχονται σε αντίθεση με αυτό το αποτέλεσμα, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ασβεστίου και βιταμίνης D και του σχηματισμού των λίθων των νεφρών (Diaz-Lopez and Cannata-Andia, 2006).

Ένας μεγάλος αριθμός γυναικών λαμβάνουν πόσιμο ασβέστιο για να μειώσουν την εξέλιξη της οστεοπόρωσης. Αρκετές μελέτες συνέστησαν τουλάχιστον 1 g/d διαιτητικού ασβεστίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ασβεστίου και της πυκνότητας των οστών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η μελέτη των Haghghi et al. (2013) έδειξε ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ του διαιτητικού συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D και των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα και τα ούρα. Τα ευρήματα των Haghghi et al. (2013) αντιτίθενται στα αποτελέσματα των Jackson et al. (2006). Η διαφορά μεταξύ των δύο μελετών μπορεί να οφείλεται στις διαφορές στο μέγεθος του δείγματος ή στην περίοδο παρακολούθησης της μελέτης. Όπως φαίνεται στη μελέτη των Haghghi et al. (2013), οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D είχαν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης λίθων στους νεφρούς.

Ωστόσο, η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών με τη χρήση μεγαλύτερου μεγέθους δείγματος και μεγαλύτερης περιόδου παρακολούθησης μπορεί να προσφέρει καλύτερη γνώση σχετικά με τα οφέλη από τη χρήση ασβεστίου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση (Haghghi et al., 2013).

Τα ευρήματα των Haghghi et al. (2013) έδειξαν ότι η λήψη από του στόματος του ασβεστίου και της βιταμίνης D μετά από ένα χρόνο, δεν έχει καμία επίδραση στο ρυθμό απέκκρισης ασβεστίου με τα ούρα και στον σχηματισμό λίθων στους νεφρούς σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Συμπληρώματα

A) Οφέλη

1. Συμπλήρωση με ασβέστιο και βιταμίνη D

Συμπλήρωση με ασβέστιο

Οι διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς, που αναπτύχθηκαν το 1997, συνιστούν πρόσληψη ασβεστίου 1000 έως 1500 mg/d σε υγιή άτομα, ανάλογα με την ηλικία. Αυτές οι τιμές αντιπροσωπεύουν το ελάχιστο στις μελέτες ισορροπίας ασβεστίου σε διάφορες ηλικιακές ομάδες. Θεωρήθηκε ότι η επίτευξη μέγιστης συγκράτησης θα πρέπει να βελτιστοποιεί την οστική μάζα κατά τη διάρκεια της αιχμής της οστικής ανάπτυξης στην παιδική ηλικία, να προάγει την οστική παγίωση στην ενηλικίωση και να ελαχιστοποιεί την οστική απώλεια στην ηλικία. Οι επικρατούσες πεποιθήσεις είναι ότι οποιοδήποτε ασβέστιο που υπερβαίνει τη μέγιστη πρόσληψη κατακράτησης δεν επιτυγχάνει αύξηση στην κατακράτηση, δεν προσφέρει κανένα πρόσθετο όφελος και δεν θα ήταν επιβλαβές (Peacock, 2010).

Τα συμπληρώματα ασβεστίου με ή χωρίς βιταμίνη D έχουν χρησιμοποιηθεί από καιρό για να επιβραδύνουν την οστική απώλεια και την ανάπτυξη οστεοπόρωσης σε ενήλικες. Αυτό είναι ιδιαίτερα συχνό στους ηλικιωμένους, των οποίων οι δίαιτες είναι συχνά ανεπαρκείς για να ανταποκριθούν στις προσλήψεις αναφοράς για τη διατροφή. Η συμπλήρωση με ασβέστιο που αντιστρέφει την ανεπάρκεια ασβεστίου μειώνει την οστική απώλεια σε ηλικιωμένα άτομα. Στο CKD-MBD (The chronic kidney disease - Mineral bone disorder, χρόνια νεφρική νόσος διαταραχής οστών και μετάλλων), τα συμπληρώματα ασβεστίου που χρησιμοποιούνται ως δεσμευτικά φωσφορικών θεωρούνται επίσης ωφέλιμα για την υγεία των οστών. Ωστόσο, υπάρχουν λίγες μετρήσεις από κλινικές μελέτες ή μελέτες ισορροπίας ασβεστίου, που δείχνουν ότι το συμπληρωματικό ασβέστιο βελτιώνει την οστική μάζα σε ασθενείς με CKD-MBD. Τέτοιες μελέτες είναι απαραίτητες για τον προσδιορισμό των επιδράσεων του αυξημένου διαιτητικού ασβεστίου ειδικά σε αυτούς τους ασθενείς (Peacock, 2010).

Η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των λίθων των νεφρών, αλλά λίγα είναι γνωστά για την επίδραση της γήρανσης στη συσχέτιση μεταξύ ειδικών διαιτητικών παραγόντων και νεφρολιθίασης. Στο παρελθόν, προοπτικές μελέτες που αξιολόγησαν διατροφικές επιδράσεις στον σχηματισμό νεφρικών λίθων περιελάμβαναν μόνο μικρό αριθμό παλαιότερων συμμετεχόντων. Οι πρώτες μελέτες παρατήρησης για να αποδειχθεί μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ τού διατροφικού ασβεστίου και των λίθων των νεφρών, ανέλυν άτομα που σχημάτιζαν λίθους, τα οποία ως ομάδα ήταν κατά κύριο λόγο νεότερα από 60 έτη. Η μέση ηλικία των ατόμων στην ελεγχόμενη, τυχαίοποιημένη μελέτη που υποστήριζε τα αποτελέσματα αυτών των μελετών ήταν 45 έτη. Η σχέση μεταξύ δίαιτας και νεφρών μπορεί να είναι διαφορετική στους ηλικιωμένους. Η εντερική απορρόφηση πολλών θρεπτικών συστατικών που επηρεάζουν τον σχηματισμό λίθων, όπως το ασβέστιο, μπορεί να

μειωθεί. Στους άνδρες, η συχνότητα εμφάνισης νεφρικών λίθων μειώνεται αισθητά μετά από ηλικία 60 ετών, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παθοφυσιολογία της νεφρολιθίασης είναι διαφορετική στους ηλικιωμένους. Ως ομάδα, τα πιο ηλικιωμένα άτομα που σχημάτιζαν λίθους, απεκκρίνουν λιγότερο ασβέστιο από τα νεότερα ομολογά τους άτομα και μπορεί να παρουσιάζουν ελλείψεις στους αναστολείς της κρυστάλλωσης στα ούρα (Taylor et al., 2004).

Συμπλήρωση με βιταμίνη D

Η χρήση του 1,25(OH)₂D και των αναλόγων του σε CKD-MBD είναι καλά εδραιωμένη στη διαχείριση του δευτερογενούς υπερπαραθυρεοειδισμού και του συστατικού οστεομαλάκυνσης της μεταβολικής οστικής νόσου. Πρόσφατα, αυξάνεται το ενδιαφέρον για τη διατήρηση των επιπέδων βιταμίνης D ορού 25(OH) πάνω από το εύρος ανεπάρκειας (δηλ., 10 έως 30 ng/ml) για την πρόληψη απώλειας οστικής μάζας στον υγιή ηλικιωμένο πληθυσμό. Επειδή οι ασθενείς με CKD-MBD είναι πιθανό να βρίσκονται στην περιοχή ανεπάρκειας της βιταμίνης D από την έλλειψη ηλιακού φωτός και την κακή λήψη διατροφικής βιταμίνης D, υπήρξε μεγάλο ενδιαφέρον από τους νεφρολόγους για τη συμπλήρωση αυτού του πληθυσμού με από του στόματος βιταμίνη D, και τη γενική υγεία (Barreto et al., 2009). Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστες μελέτες για την υποστήριξη αυτής της προσέγγισης. Έτσι, υπάρχει μια πιεστική ανάγκη να διαπιστωθεί η αναγκαιότητα και ο βαθμός για τη συμπλήρωση βιταμίνης D σε ασθενείς με CKD-MBD (Peacock, 2010).

2. Θεραπευτικά σκευάσματα για λίθους ασβεστίου

Το συμπλήρωμα ασβεστίου με γεύμα ή συνδυασμένο συμπλήρωμα ασβεστίου με θεραπεία με οιστρογόνα, δεν συσχετίζεται με σημαντικό αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού πέτρας οξαλικού ασβεστίου στην πλειοψηφία των μετεμμηνοπαυσιακών οστεοπορωτικών ασθενών. Ο προσδιορισμός του κορεσμού ούρων για το οξαλικό ασβέστιο μετά από συμπληρώματα ασβεστίου και οιστρογόνων, ειδικά στην αρχική φάση της θεραπείας, μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή της νεφρολιθίασης (Domrongkitchaiporn et al., 2002).

Διφωσφονικά

Η οστεοπόρωση σχετίζεται με την παθογένεση και τον κίνδυνο ουρολιθίασης, η οποία είναι υψηλότερη μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (σε αντίθεση με τις προεμμηνοπαυσιακές). Τα διφωσφονικά εν δυνάμει αναστέλλουν την οστική απορρόφηση και χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της οστικής νόσου (Yasui et al., 2009).

Μελετήθηκαν 12 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (63,8 +/- 7,3 έτη) που δεν έλαβαν θεραπεία οστεοπόρωσης και είχαν λίθους που αποτελούνται από φωσφορικό ασβέστιο (CaPn = 3) και οξαλικό ασβέστιο (CaOx, n = 3) και CaP + CaOx (n = 6). Οι Yasui et al. (2009) μέτρησαν την οστική

πυκνότητα (BMD), τις τιμές στον ορό και στα ούρα σε δείγματα ούρων 24 ωρών, πριν και 3 μήνες μετά την από του στόματος χορήγηση 5 mg/ημέρα αλενδρονάτης (ALN). Οι δείκτες του προϊόντος ιονικής δραστηριότητας του οξαλικού ασβεστίου, AP (CaOx) και του φωσφορικού ασβεστίου, AP (CaP), εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Tiselius (Yasui et al., 2009).

Η ALN μείωσε σημαντικά τον δείκτη AP (CaP) (1,53 +/- 1,37 έως 0,89 +/- 0,81, $p < 0,05$). Το ασβέστιο, το οξαλικό, το φωσφορικό ασβέστιο και ο δείκτης AP (CaOx) δεν άλλαξαν σημαντικά. ΟΒΜD βελτιώθηκε σε 11 από τις 12 ασθενείς. Ουρόλιθοι δεν αναπτύχθηκαν στις ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ALN όχι μόνο βελτιώνει την BMD και την οστεοπόρωση, αλλά επίσης μειώνει τον κίνδυνο σχηματισμού λίθου φωσφορικού ασβεστίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Yasui et al., 2009).

Θεραπεία οιστρογόνου/προγεσταγόνου

Οι επιδράσεις τεσσάρων διαφορετικών θεραπειών για την οστεοπόρωση συγκρίθηκαν σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, τριετή μελέτη σε 74 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και συντριπτικό κάταγμα της σπονδυλικής στήλης. Οι ασθενείς έλαβαν τυχαία κυκλική θεραπεία οιστρογόνου/προγεσταγόνου (ομάδα 1, $n = 20$), ημερήσια δόση ασβεστίου 2 g (ομάδα 2, $n = 17$), διαλείπουσα κυκλική θεραπεία με ετιδρονάτη (ομάδα 3, $n = 19$), ή μια θεραπεία ADFR με τριϊωδοθυρονίνη ως ενεργοποιητή και ετιδρονάτη ως καταστολέα (ομάδα 4, $n = 18$). Η περιεκτικότητα σε οστό της σπονδυλικής στήλης και του αντιβραχίου μετρήθηκε πριν την είσοδο και κάθε 30 εβδομάδες. Μελέτες για τη συνδυασμένη ισορροπία ασβεστίου και ^{47}Ca πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά από 1 και 3 χρόνια θεραπείας. Το συμπέρασμα είναι ότι η θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με οιστρογόνο/προγεσταγόνο για 3 χρόνια έχει ως αποτέλεσμα καθαρό κέρδος για τη σπονδυλική στήλη και θετική επίδραση στην ισορροπία του ασβεστίου, ελαφρώς καλύτερη από εκείνη του διαλειπόμενου ετιδρονικού. Αυτές οι επιδράσεις ήταν κατώτερες στις ομάδες που έλαβαν ένα μεγάλο συμπλήρωμα ασβεστίου ή στην ομάδα ADFR, όπου δεν βρέθηκε καμία αλλαγή στην ισορροπία του ασβεστίου ή στην οστική μάζα (Hasling et al., 1994).

Επίδραση του συμπληρώματος ασβεστίου στην οστική πυκνότητα (BMD) σε υγιείς ηλικιωμένους άνδρες

Η συμπλήρωση ασβεστίου θεωρείται ευρέως ως θεμελιώδες συστατικό της πρόληψης και θεραπείας της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Αν και τα αποδεικτικά στοιχεία για την πρόληψη απώλειας οστού από συμπληρώματα ασβεστίου έχουν παραχθεί σχεδόν εξ ολοκλήρου σε μελέτες μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, έχει υποθεθεί ότι το ασβέστιο παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην πρόληψη άλλων μορφών οστεοπόρωσης, συμπεριλαμβανομένης της οστεοπόρωσης των αρρένων. Για παράδειγμα, η πρόσφατη έκθεση του «Γενικού Χειρουργού των ΗΠΑ» (US Surgeon General) συνέστησε αυξήσεις στις προσλήψεις ασβεστίου σε ολόκληρο τον πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων των ανδρών. Με την αύξηση της ανδρικής μακροβιότητας, το πρόβλημα των καταγμάτων σε

ηλικιωμένους άνδρες αυξάνεται και μαζί με αυτό, η ανάγκη για βασισμένες σε τεκμήρια παρεμβάσεις για την πρόληψη της οστεοπόρωσης (Reid et al., 2008).

Λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση του συμπληρώματος ασβεστίου στην BMD σε ηλικιωμένους άντρες και δεν υπάρχουν ουσιαστικά δεδομένα κλινικών δοκιμών που να αξιολογούν τις επιδράσεις του στους αριθμούς κατάγματος σε άρρενες. Η μεγαλύτερη μελέτη για την αξιολόγηση της συμπλήρωσης ασβεστίου μόνο στους άνδρες ήταν αυτή των Orwoll et al, (1990) που τυχαιοποίησε 86 υγιείς άνδρες σε ασβέστιο, 1g, συν χολεκαλσιφερόλη, 1000 U ημερησίως και ακολούθησαν μετρήσεις BMD στη σπονδυλική στήλη και στο αντιβράχιο σε διάστημα 3 ετών. Δεν υπήρχαν ενδείξεις οποιουδήποτε θεραπευτικού οφέλους σε κανένα από τα αξιολογηθέντα σκελετικά σημεία. Αντίθετα, οι Dawson-Hughes et al. (1997) έδειξαν ευεργετικά αποτελέσματα στην BMD στο υποσύνολο των ανδρών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη τους για ασβέστιο συν χοληκαλσιφερόλη, σε υγιείς ηλικιωμένους ενήλικες. Ωστόσο, η νεότερη δοκιμή των Daly et al. (2006) που χρησιμοποίησε ένα γαλακτοκομικό προϊόν υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο για την παροχή επιπλέον 1g ασβεστίου και 800 IU χοληκαλσιφερόλης ημερησίως σε διάστημα 2 ετών, προκάλεσε διαφορούμενα αποτελέσματα χωρίς κλινικά σημαντικά οφέλη στην BMD, στη σπονδυλική στήλη ή στο **ισχίο**.

Είναι κρίσιμο να καθοριστεί αν η εκτεταμένη χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου σε ηλικιωμένους άνδρες είναι μια αξιόλογη επένδυση επειδή το 30% των ηλικιωμένων ανδρών εμφανίζει κάταγμα ευθραυστότητας και οι άνδρες αντιπροσωπεύουν το ένα τέταρτο του συνόλου των καταγμάτων του ισχίου. Επιπλέον, αυτή η παρέμβαση μπορεί να μην είναι εντελώς ακίνδυνη, διότι υπάρχουν ενδείξεις αυξημένων ρυθμών σχηματισμού νεφρικών λίθων και ενδεχομένως εμφράγματος του μυοκαρδίου σε γυναίκες που λαμβάνουν συμπληρώματα ασβεστίου. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη για μια επαρκώς τροφοδοτούμενη μελέτη για να ελεγχθεί εάν η συμπλήρωση ασβεστίου σε ηλικιωμένους άνδρες έχει κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στην απώλεια οστικής μάζας. Η παρούσα μελέτη αντιμετωπίζει αυτή την ανάγκη (Reid et al., 2008).

3. Ομάδες ασθενών που γρήζουν θεραπείας Χωρίς παθολογία στο μεταβολισμό Ca^{2+}

Η Teriparatide (TPTD) [ανασυνδυασμένη ανθρώπινη PTH(1-34); Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN], χορηγούμενη ως μία εφάπαξ ένεση 20 g/d, έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε ορισμένες χώρες, σε άνδρες υψηλού κινδύνου για κάταγμα. Σε κλινικές δοκιμές, η TPTD σε 20 g/d (TPTD20) ή 40 g/d (TPTD40) έχει σημαντικά μειωμένο κίνδυνο κατάγματος και αυξημένη BMD και βιοχημικούς δείκτες σχηματισμού οστού και απορρόφησης/επαναρρόφησης (Miller et al., 2007). Μετά τη χορήγηση της TPTD20, οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό αυξάνονται παροδικά αρχίζοντας 2 ώρες μετά την ένεση, κορυφώνονται μεταξύ 4 και 6 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης και επιστρέφουν στις τιμές αναφοράς στις 16-24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (Miller et al., 2007).

Οι επιδράσεις της TPTD στην απέκκριση ασβεστίου με τα ούρα, ανεξάρτητα από το αν αυτές διατηρούνται με τη θεραπεία και αντανακλούν αλλαγές στο ασβέστιο στον ορό, δεν είναι γνωστές. Ορισμένες κλινικές μελέτες έχουν παρατηρήσει αυξημένη απέκκριση ασβεστίου με θεραπεία με TPTD, αλλά δεν έχουν δημοσιευθεί λεπτομερείς αναλύσεις σχετικά με την εμφάνιση υπερασβεστιουρίας με TPTD. Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της ανάλυσης είναι να εξεταστεί η περαιτέρω απέκκριση ασβεστίου με τα ούρα και η επίπτωση της υπερασβεστιουρίας [300 mg/d (7,5 mmol/d)] σε 12 μήνες, σε 2074 συμμετέχοντες που έλαβαν TPTD από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, στις οποίες τα δεδομένα απέκκρισης ασβεστίου συλλέχθηκαν ως ένα προκαθορισμένο τελικό σημείο ασφάλειας. Επιπλέον, αναφέρθηκαν περιπτώσεις ουρολιθίασης που προέκυψαν από αναλύσεις αυτών των δοκιμών (Miller et al., 2007).

Συνοπτικά, παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις από την έναρξη της απέκκρισης ασβεστίου με τα ούρα κατά τη διάρκεια 12 μηνών θεραπείας με TPTD20. Το TPTD40 δεν αύξησε σταθερά την έκκριση ασβεστίου στα ούρα. Καμία από τις δόσεις του TPTD δεν αύξησε σημαντικά την εμφάνιση υπερασβεστιουρίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TPTD δεν είχαν υπερβολική ουρολιθίαση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Λιγότερο από 1% των συμμετεχόντων συνολικά και στις δύο μελέτες απαιτούσε προσαρμογές της δόσης ασβεστίου ή φαρμάκου της μελέτης λόγω υπερασβεστιουρίας. Ο γιατρός μπορεί να παρακολουθήσει το ουρικό ασβέστιο σε συγκεκριμένους ασθενείς, όπως αυτούς με ιστορικό ουρολιθίασης (Miller et al., 2007).

Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η παρακολούθηση του ουρικού ασβεστίου δεν είναι απαραίτητη για την πλειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν TPTD (Miller et al., 2007).

Σε μια μελέτη παρατήρησης κοόρτης (προοπτική), η οξαλουρία μειώθηκε σημαντικά μετά από μία εβδομάδα θεραπείας με ασβέστιο 1g ημερησίως σε άτομα που σχηματίζουν λίθους, τα οποία ακολουθούσαν συνήθως κανονική διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο (<500 mg/ημέρα), αλλά δε μειώθηκε σε άτομα με εξαρτώμενη από τη διαίτα υπερασβεστιουρία. Με παρόμοιο πειραματικό σχεδιασμό σε ασθενείς με υπερασβεστιουρία, η ίδια ομάδα δεν παρουσίασε σημαντική πρόσθετη αύξηση ασβεστίου των ούρων. Σε μια μη ελεγχόμενη διαχρονική προοπτική μελέτη σε ιδιοπαθή άτομα με υπερασβεστιουρία, που σχηματίζουν λίθους, μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο για 5-6 ημέρες, μείωσε το οξαλικό των ούρων και την πιθανότητα να σχηματιστούν λίθοι σύμφωνα με τον δείκτη PSF. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 4 εβδομάδων (RCT) σε απορροφητικά άτομα με υπερασβεστιουρία που σχηματίζουν λίθους, μια διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (<500 mg/ημέρα) και φυσιολογικής πρωτεΐνης και αλατιού, δεν τροποποίησε σημαντικά το προφίλ κινδύνου για σχηματισμό λίθων, ενώ πιθανώς προκάλεσε αυξημένο οστικό μεταβολισμό. Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 4 εβδομάδων σε σχηματισμούς λίθων ασβεστίου, μια διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (440 mg/ημέρα) μείωσε την ασβεστιουρία αλλά αύξησε τον υπερκορεσμό των ούρων για οξαλικό ασβέστιο, επίσης σε ασθενείς με υπερασβεστιουρία. Σε μια μη ελεγχόμενη διαμήκη προοπτική μελέτη για την ιδιοπαθή

υπερασβεστιουρία, μια συνδυασμένη δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, χαμηλής περιεκτικότητας σε οξαλικά, δεν μείωσε σημαντικά τον PSF. Μια RCT έχει δείξει ότι σε υπερασβεστιουρικά άτομα που σχηματίζουν λίθους, με πρόσληψη νερού 2-3 λίτρων ημερησίως, μια δίαιτα με ασβέστιο 1200 mg/ημέρα, μαζί με μειωμένη πρωτεΐνη (λιγότερο από 15% θερμιδική πρόσληψη) και αλάτι (<50 mmol/ημέρα), ήταν ανώτερη ως προς τη μείωση των υποτροπών δημιουργίας λίθου έναντι μιας διαίτας χαμηλού ασβεστίου 400 mg/ημέρα. Στη μελέτη των Prezioso et al. (2015) ωστόσο, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί ο προληπτικός ρόλος των διαφόρων συστατικών των διαιτών (φυσιολογικό ασβέστιο έναντι χαμηλής πρωτεΐνης έναντι χαμηλού αλατιού).

Επιπλέον, είναι δύσκολο να κατανοηθεί εάν τα θετικά αποτελέσματα οφείλονται στις ευνοϊκές επιδράσεις αυτής της τελευταίας διαίτας και μόνο, ή αν τα αποτελέσματα μεγεθύνθηκαν από μια ιδιαίτερα δυσμενή διατροφή, όπως η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (Prezioso et al., 2015).

Οι Reid et al. (2006) επιβεβαιώνουν με τη μελέτη τους τα ευεργετικά αποτελέσματα της συμπλήρωσης ασβεστίου στην οστική πυκνότητα σε υγιείς ηλικιωμένες γυναίκες. Τα οφέλη αυτά υπάρχουν σε ολόκληρο τον σκελετό, είναι ανεξάρτητα από την ηλικία και εντοπίζονται σε άτομα τόσο με υψηλή, όσο και χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν παρόμοια ευρήματα σε αρκετές μελέτες με μικρότερο δείγμα, αλλά το μέγεθος της μελέτης των Reid et al. (2006) επιτρέπει την επίτευξη αυτών των συμπερασμάτων με πολύ μεγαλύτερη βεβαιότητα. Συγκεκριμένα, οι ευεργετικές επιδράσεις του συμπληρώματος ασβεστίου στην οστική πυκνότητα είναι σαφώς στατιστικά σημαντικές όταν αναλύονται με μια αυστηρή προσέγγιση πρόθεσης για θεραπεία. Οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες για τη συμπλήρωση με ασβέστιο έχουν δημοσιεύσει μόνο δεδομένα από άτομα που ήταν συμβατά με το πρωτόκολλο και τη φαρμακευτική αγωγή. Η μελέτη των Reid et al. (2006) έχει το περαιτέρω πλεονέκτημα ότι η διάρκειά της είναι μεγαλύτερη από αυτή σχεδόν όλων αυτών των μελετών στο παρελθόν. Αυτό επιτρέπει την ακριβέστερη εκτίμηση της χρονικής πορείας της επίδρασης του ασβεστίου στην οστική πυκνότητα. Αν και το μεγαλύτερο μέρος της ευεργετικής επίδρασης του ασβεστίου στην οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη και στην ολόσωμη σάρωση εμφανίζεται τους πρώτους 30 μήνες στην ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία, υπάρχουν σωρευτικά οφέλη στο εγγύς μηριαίο οστό. Η ανάλυση ανά πρωτόκολλο, ωστόσο, παρουσιάζει ένα σωρευτικό όφελος με την πάροδο του χρόνου τόσο στο εγγύς μηριαίο, όσο και στο σύνολο του σώματος. Οι ίδιοι ερευνητές μιλούν όμως και για προφανή «οροφοποίηση» (plateauing) του αποτελέσματος, ένα σημείο πέρα από το οποίο το ασβέστιο ως συμπλήρωμα δεν ωφελεί περισσότερο, αλλά υποδηλώνεται έτσι ότι η μείωση της συμμόρφωσης αποτελεί σοβαρό παράγοντα που συνεισφέρει στην εμφάνιση αυτού του ορίου. Αυτό σημαίνει ότι η χρήση συμπληρώματος ασβεστίου για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα είναι πιθανό να οδηγεί σε ακόμη μεγαλύτερες επιδράσεις στην οστική πυκνότητα. Οι Reid et al. (2006) χαρακτηρίζουν ως σημαντική και παρατεταμένη τη μείωση στον οστικό μεταβολισμό που παρέχει το συμπλήρωμα ασβεστίου, και τις επιδράσεις στην πυκνότητα ως μέτρια θετικές.

4. Οφέλη από τη χορήγηση κιτρικού ασβεστίου

Οι Reinwald et al. (2008) έχουν ασχοληθεί με άλλο ένα συμπλήρωμα, το κιτρικό ασβέστιο (CCM) και αξιόλογες έρευνες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με τα οφέλη του CCM για την υγεία, από την πρώτη κατοχύρωσή του με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας στα τέλη της δεκαετίας του 1980. Το CCM έχει αποδειχθεί ότι διευκολύνει τη συγκράτηση και τη συσσώρευση του ασβεστίου στα οστά σε παιδιά και εφήβους. Στους ενήλικες, προάγει αποτελεσματικά την παγίωση και τη διατήρηση της οστικής μάζας. Σε συνδυασμό με τη βιταμίνη D, το CCM μειώνει επίσης τον κίνδυνο κατάγματος των οστών στους ηλικιωμένους, επιβραδύνει την απώλεια οστικής μάζας με την ηλικία και συμβάλλει στην υγεία και την ευζωία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Το CCM είναι εξαιρετικό επειδή προσφέρει πολλά μοναδικά οφέλη που υπερβαίνουν αυτά για την υγεία των οστών. Σε αντίθεση με άλλες πηγές ασβεστίου που απαιτούν συμπλήρωση μαζί με ένα γέυμα για να εξασφαλιστεί ένα αξιοσημείωτο όφελος, το CCM μπορεί να καταναλωθεί με ή χωρίς τροφή. Η χημεία του CCM το καθιστά μια ιδιαίτερα ωφέλιμη πηγή ασβεστίου για άτομα με υποχλωριδρία ή αχλωρυδρία, τα οποία γενικά είναι ηλικιωμένα και εκείνα που λαμβάνουν φάρμακα που μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος. Το CCM αναγνωρίζεται επίσης ως πηγή ασβεστίου που δεν αυξάνει τον κίνδυνο δημιουργίας νεφρικών λίθων και στην πραγματικότητα προστατεύει από το δυναμικό σχηματισμού πέτρας. Το CCM ως άλας ασβεστίου προσαρμόζεται για χρήση σε υγρά τρόφιμα και ποτά. Ο κύριος παράγοντας που μπορεί να αποκλείσει την επιλογή του CCM ως προτιμώμενη πηγή ασβεστίου, είναι το υψηλότερο κόστος σε σύγκριση με άλλες πηγές που χρησιμοποιούνται συνήθως για ενίσχυση (π.χ. ανθρακικό ασβέστιο και φωσφορικό τριασβέστιο). Ωστόσο, ο σχηματισμός CCM απευθείας στο περιεχόμενο ποτών ή άλλων ρευστών τροφίμων ή/και παρασκευασμάτων και η προσθήκη συμπυκνωμένου διαλύματος ή πολτού CCM, είναι σχετικά οικονομικά αποδοτικές μέθοδοι με τις οποίες το CCM μπορεί να ενσωματωθεί σε τελικά προϊόντα τροφίμων και ποτών (Reinwald et al., 2008).

B) Συστηματικές επιδράσεις

1. Οστική πυκνότητα - κατάγματα

Στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην BMD μεταξύ της ομάδας των 600 mg/d και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια 2 ετών μελέτης. Αντίθετα, η ομάδα των 1200 mg/d έδειξε αύξηση της BMD κατά περισσότερο από 1% τους πρώτους 6 μήνες και διατήρησε αυτή τη διαφορά μέχρι το τέλος της μελέτης των Reid et al. (2008).

Επειδή το ασβέστιο πιστεύεται ότι επηρεάζει τη BMD μειώνοντας τα επίπεδα στην κυκλοφορία ορμονών του παραθυρεοειδούς και μειώνοντας έτσι τον οστικό μεταβολισμό, αυτές οι παράμετροι αξιολογήθηκαν σε δείγματα αίματος πρωινού νηστείας. Τα επίπεδα των παραθυρεοειδών ορμονών έδειξαν μια μείωση που σχετίζεται με τη δόσολογία, η οποία διατηρήθηκε στο τέλος της μελέτης. Ο οστικός μεταβολισμός, ο οποίος εκτιμήθηκε τόσο από τη συνολική δραστηριότητα αλκαλικής

φωσφατάσης στον ορό όσο και από το επίπεδο P1NP (serum procollagen type 1 N-terminal propeptide, τύπου 1 N- τελικό προπεπτίδιο προ-κολλαγόνου ορού) στον ορό, έδειξε το ίδιο μοτίβο της δοσοεξαρτώμενης, παρατεταμένης αλλαγής σε ανταπόκριση στο ασβέστιο. Αυτές οι διαφορές μεταξύ των ομάδων εικονικού φαρμάκου και 1200 mg/d σε 2 χρόνια, αντιπροσωπεύουν αναλογίες αρχικών τιμών 25% για παραθορμόνη, 20% για P1NP και 8% για αλκαλική φωσφατάση. Η απέκκριση ασβεστίου με τα ούρα, σε νηστεία, έδειξε μια μικρή ανοδική τάση στην ομάδα των 600 mg/d, αλλά μια αύξηση της τάξης του 57% στην ομάδα 1200 mg/d στα 2 χρόνια, υπερβαίνοντας το εύρος αναφοράς του εργαστηρίου σε 0%, 3% και 4,5% των ομάδων με placebo, 600 mg/d και 1200 mg/d, αντίστοιχα (Reid et al., 2008).

Ένα σύνολο 22 κλινικών καταγμάτων (6 στην ομάδα των 1200 mg/d, 5 στην ομάδα 600 mg/d και 11 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) παρουσιάστηκε σε 17 άτομα (4 στην ομάδα 1200 mg/d, 5 στην ομάδα 600 mg/d και 8 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, $P = 0,43$) κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι θέσεις θραύσης περιελάμβαναν μικρά οστά των ποδιών, των πλευρών, της λεκάνης, του κρανίου, της κλείδωσης, του βραχίονα, του αστραγάλου και της κνήμης. Εκτός από τα κατάγματα σε δάχτυλα του ποδιού, όλα συνέβησαν μετά από σημαντικό τραύμα. Δεν βρέθηκαν κατάγματα στη σπονδυλική μορφομετρική ανάλυση. Η απώλεια ύψους, μια αντανάκλαση των σπονδυλικών καταγμάτων, δεν εμφάνισε διαφορές μεταξύ των ομάδων κατά τη διάρκεια της μελέτης ($P = .84$ για αλληλεπίδραση χρόνου θεραπείας) (Reid et al., 2008).

Τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι 1,2g ασβεστίου που δίδονται σε διαιρεμένη δόση παράγουν ένα σημαντικό όφελος στην BMD σε ολόκληρο τον σκελετό σε επαρκείς για τη βιταμίνη D άνδρες. Αυτό το όφελος συμβαίνει ανεξάρτητα από την ηλικία και τη λήψη διαιτητικού ασβεστίου. Οι αυξήσεις της BMD είναι ταχύτερες στην σπονδυλική στήλη απ' ό,τι στο συνολικό ισχίο, πιθανόν επειδή η υψηλότερη περιεκτικότητα δοκιδωτού οστού της σπονδυλικής στήλης έχει ως αποτέλεσμα έναν πιο προφανή παροδικό μετασχηματισμό. Η ξεχωριστή αξιολόγηση του δοκιδωτού και του φλοιώδους οστού με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας CT θα ήταν απαραίτητη για να είναι σίγουρη αυτή η εξήγηση. Τα δεδομένα παρέχουν πολύ μεγαλύτερη βεβαιότητα ως προς τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων ασβεστίου στη BMD στους άνδρες, σε σύγκριση με αυτά που ήταν διαθέσιμα στο παρελθόν (Reid et al., 2008).

Η αποτυχία της παρέμβασης χαμηλής δοσολογίας στη μελέτη των Reid et al. (2008) για να ασκηθεί επιρροή στην BMD είναι εκπληκτική. Όποια και αν είναι η εξήγηση, η σαφής επιρροή από τη μελέτη των Reid et al. (2008) είναι ότι μια ημερήσια δοσολογία ασβεστίου στην περιοχή του 1g είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί ένα όφελος της BMD στους άνδρες και φαίνεται προτιμότερο να δοθεί αυτό ως τουλάχιστον 2 δόσεις. Η σαφής αποσυσχέτιση του οστικού μεταβολισμού και των μεταβολών της BMD απαιτεί προσοχή στη χρήση των δεικτών ως υποκατάστατων στην αξιολόγηση των συμπληρωμάτων ασβεστίου (Reid et al., 2008).

Η πτωτική τάση των καταγμάτων είναι σύμφωνη με μια μετα-ανάλυση που δείχνει μια μέτρια μείωση των ρυθμών κατάγματος χάρη στη χρήση του ασβεστίου. Το ασβέστιο είναι ένα σημαντικό

ίόν σηματοδότησης στους μύες και υπήρξαν κάποιες προτάσεις ότι η συμπλήρωση ασβεστίου αλληλεπιδρά με τη βιταμίνη D για τη βελτίωση της μυϊκής λειτουργίας. Εξετάστηκε πρόσφατα αυτό σε μια μελέτη μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και διαπιστώθηκε ότι το ασβέστιο τείνει να έχει αρνητική επίδραση στην δύναμη λαβής, αλλά δεν έχει επίδραση στις πτώσεις. Στην μελέτη των Reid et al. (2008) φαίνεται να υπάρχει ευεργετική επίδραση του ασβεστίου στις πτώσεις, αν και αυτό επηρεάζεται ανεξάρτητα από ένα μικρό αριθμό ανδρών με υψηλά ποσοστά πτώσης, ($P = 0.16$). Αυτή η ερμηνεία συνάδει με την απουσία επίδρασης του συμπληρώματος του ασβεστίου στη δύναμη λαβής ή στη συχνότητα ή τη σοβαρότητα μιας κράμπας στην παρούσα μελέτη. Μια προηγούμενη μελέτη (Reid et al., 2006) είχε δείξει ότι το ασβέστιο και η χοληκαλσιφερόλη μείωσαν την απώλεια των δοντιών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η πρωτοβουλία Women's Health Initiative (Hsia et al., 2007) ανέφερε ότι η συμπλήρωση ασβεστίου (με χοληκαλσιφερόλη) δεν είχε επίδραση στα αγγειακά συμβάματα, αν και οι δυσμενείς τάσεις ήταν επίσης παρούσες σε αυτή τη μελέτη. Πρόκειται για μια περιοχή μεγάλης αβεβαιότητας που θα απαιτήσει περαιτέρω μελέτες, με πιθανό τελικό σημείο (endpoint) την ασβεστοποίηση στεφανιαίας αρτηρίας ή με μετα-ανάλυση υφιστάμενων βάσεων δεδομένων. Σε αντίθεση με τη χρήση του ίδιου παρασκευάσματος ασβεστίου στις γυναίκες, στους άνδρες δεν υπήρχαν ενδείξεις ότι η δυσκοιλιότητα ήταν συχνότερη στους χρήστες ασβεστίου (Reid et al., 2008).

2. Διαιτητική πρόσληψη στους ηλικιωμένους

Οι διαιτητικές συμβουλές για την πρόληψη του σχηματισμού νεφρικών λίθων στους ηλικιωμένους, πρέπει να λάβει υπόψη ορισμένες ιδιαίτερες πτυχές της γήρανσης.

Σχετικά με την πρόσληψη νατρίου, είναι γνωστό ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο εκθέτουν ασθενείς με λίθους στα νεφρά, ιδιαίτερα σε άτομα υπέρβαρα και υπερασβεστιουρικά, σε αύξηση της έκκρισης ασβεστίου στα ούρα (Taylor et al., 2009) που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο δημιουργίας λίθου και τον κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης και αφαλάτωσης των οστών. Ωστόσο, θα πρέπει να θεωρηθεί ότι ο ηλικιωμένος ασθενής είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην πρόσληψη νατρίου, από αιμοδυναμική άποψη. Συνεπώς, τα αποτελέσματα οποιασδήποτε άλλης ταυτόχρονα χορηγούμενης θεραπείας πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά σε σχέση με αυτή την πτυχή (Prezioso et al., 2015).

Είναι γνωστό ότι μια δίαιτα με υψηλότερη περιεκτικότητα σε κάλιο, μαγνήσιο και κιτρικό άλας είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, όχι μόνο για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης παραγόντων κινδύνου για σχηματισμό λίθων στο ουροποιητικό σύστημα (υπερασβεστιουρία, υποκιτρικουρία), αλλά και για την πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας και την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης (προοπτική μελέτη, Ettinger 1997, στοιχεία L). Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες πρόσθετες δυσκολίες στην υιοθέτηση μιας τέτοιας δίαιτας από ηλικιωμένο ασθενή (Prezioso et al., 2015).

Μια σημαντική πτυχή που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η περιεκτικότητα σε ασβέστιο στη διατροφή. Στο παρελθόν, οι ασθενείς με νεφρολιθίαση εξαιτίας του ασβεστίου έλαβαν συμβουλές για την αποφυγή τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν συγκεντρωθεί περισσότερα δεδομένα που δείχνουν ότι μια δίαιτα με φυσιολογική περιεκτικότητα σε ασβέστιο, αλλά με μειωμένη πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης (Taylor and Curhan, 2006) θα ήταν πιο προστατευτική για τον κίνδυνο λιθογένεσης, σε σύγκριση με μια δίαιτα με μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και οξαλικού, ιδιαίτερα σε άτομα με υπερασβεστιουρία. Η μειωμένη διαθεσιμότητα ασβεστίου στο έντερο θα ευνοούσε πράγματι την αύξηση της εντερικής απορρόφησης του οξαλικού (Messa, 1997 προοπτική μελέτη, στοιχεία L). Επιπλέον, μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο εκθέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης. Αυτός ο κίνδυνος είναι σίγουρα υψηλότερος στους ηλικιωμένους, ειδικά στις γυναίκες. Δεν υπάρχει γενική ένδειξη στον ασθενή με νεφρολιθίαση για δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, ούτε στους ηλικιωμένους. Επομένως, μια διατροφή πλούσια σε ασβέστιο (1200 mg/ημέρα) θα ήταν χρήσιμη για τη σωστή συντήρηση τόσο της καλής κατάστασης του μυοσκελετικού, όσο και της πρόληψης της νεφρολιθίασης. Αντίθετα, μια περαιτέρω συμπλήρωση μπορεί να συνεπάγεται αύξηση του κινδύνου, τόσο για τον σχηματισμό λίθων στα νεφρά, όσο και για καρδιαγγειακές παθήσεις (Ross et al., 2011; Prezioso et al., 2015).

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Τα συμπληρώματα διατροφής ασβεστίου και βιταμίνης D (CaD) έχουν προταθεί για την πρόληψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα συμπληρώματα για τη βελτίωση της υγείας των οστών χρησιμοποιούνται από εκατομμύρια ανθρώπους. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για τις μακροπρόθεσμες δυσμενείς επιπτώσεις αυτών των συμπληρωμάτων (Wallace et al., 2011).

Πολλοί παράγοντες κινδύνου, διατροφικοί, ανατομίας, μεταβολισμού και ενδοκρινικοί έχουν σχετιστεί ποικιλόμορφα με τον κίνδυνο εμφάνισης λίθων. Όσον αφορά το ασβέστιο και τη βιταμίνη D, ο βασικά υγιής πληθυσμός των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είχε υπολογισμένη συνολική πρόσληψη ασβεστίου ≈ 1150 mg και λήψη διαιτητικής βιταμίνης D ≈ 365 IU πριν από την έναρξη της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των διαιτητικών και συμπληρωματικών πηγών, έτσι ώστε η προσθήκη περαιτέρω διαιτητικού ασβεστίου να μπορεί ενδεχομένως να προάγει την υπερασβεστιουρία στην ενεργό ομάδα λήψης φαρμάκων. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση της ολικής πρόσληψης ασβεστίου με τον συνολικό κίνδυνο εμφάνισης λίθων και ο κίνδυνος προσβολής από λίθους δεν ήταν υπερβολικά αυξημένος σε εκείνους που έλαβαν ασβέστιο ως ένα συμπλήρωμα μόνο στην αρχική/βασική κατάσταση (baseline). Οι περισσότεροι λίθοι της ουροφόρου οδού περιέχουν οξαλικό ασβέστιο και πολλοί παράγοντες σχηματισμού λίθων έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις ασβεστίου και οξαλικού. Στη μελέτη των Wallace et al. (2011), δεν πραγματοποιήθηκαν βιοχημικοί προσδιορισμοί ουρολοίμωξης, ούτε έχουμε πληροφορίες σχετικά με τη χημική ανάλυση των λίθων. Στις γυναίκες, η συμπληρωματική πρόσληψη ασβεστίου έχει

συσχετιστεί με μια αύξηση 17-20% του κινδύνου σχηματισμού λίθων σε μελέτες παρατήρησης, ανεξάρτητα από τη σχέση με τα γεύματα. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτή η μελέτη δεν θα μπορούσε να κάνει διάκριση μεταξύ των σχετικών επιδράσεων του ασβεστίου και της βιταμίνης D σε σχέση με την εμφάνιση λίθων της ουροφόρου οδού (Wallace et al., 2011).

Η πρόσληψη ασβεστίου σε διάστημα άνω των 12 ετών αξιολογήθηκε σε 91.731 γυναίκες (ηλικίας 34-59 ετών κατά την είσοδο) χωρίς ιστορικό λίθων της ουροφόρου οδού στη Μελέτη Υγείας των Νοσηλευτών (Nurses' Health Study) για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης συμπτωματικών λίθων. Μετά την προσαρμογή για πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου στη διατροφή συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης λίθων (μείωση κατά 35% στο υψηλότερο πεμπτημόριο, 1098 mg/d), ενώ η πρόσληψη συμπληρώματος όλων των ποσοτήτων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο του 20%. Οι περισσότερες γυναίκες έλαβαν συμπληρωματικό ασβέστιο είτε μεταξύ γευμάτων είτε με γεύματα που ενδέχεται να είχαν χαμηλή περιεκτικότητα σε οξαλικά, βάσει ερωτηματολογίων συχνότητας-τροφίμων. Οι προσλήψεις μαγνησίου και φωσφόρου δεν συσχετίστηκαν με μεταβολή του κινδύνου εμφάνισης λίθων. Δεν ήταν σαφές εάν οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή πήραν επίσης βιταμίνη D, όπως και οι γυναίκες στην κλινική μελέτη WHI, στην οποία οι συμμετέχοντες είχαν επίσης την εντολή να λαμβάνουν φάρμακα μελέτης με γεύματα. Εκτός από την ενίσχυση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου, η βιταμίνη D μπορεί να αυξήσει την νεφρική σωληναριακή απορρόφηση του ασβεστίου (Wallace et al., 2011).

Σε μία μελέτη ανδρών ηλικίας κάτω των 60 ετών, το υψηλό διαιτητικό ασβέστιο συσχετίστηκε με μειωμένο σχηματισμό λίθων, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στους άνδρες ηλικίας άνω των 60 ετών, ούτε η συμπληρωματική διαιτητική λήψη >500mg Ca συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης λίθων. Όπως και στην τρέχουσα μελέτη, έτσι και σε άλλη μελέτη, η χρήση ορμονών στο παρελθόν ή η τρέχουσα, στις γυναίκες σε εμμηνόπαυση δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό λίθων, ανεξάρτητα από τον τύπο της εμμηνόπαυσης (Wallace et al., 2011).

Οι διαιτολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με τους λίθους της ουροφόρου οδού, εκτός από το ασβέστιο και τη βιταμίνη D, περιλαμβάνουν οξαλικό, σακχαρόζη, νάτριο, ζωικές πρωτεΐνες και υγρά, με μερικές διαφορές να παρατηρούνται μεταξύ ανδρών και γυναικών. Επειδή οι περισσότεροι λίθοι περιέχουν οξαλικό ασβέστιο, ο ρόλος των οξαλικών είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον για τους ερευνητές. Η απορρόφηση οξαλικού από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι κανονικά χαμηλή, εκτός από όσους σχηματίζουν λίθους, στους οποίους φαίνεται να είναι αυξημένη. Ο ρυθμός απορρόφησης μπορεί να σχετίζεται με το ποσότητα που ιονίζεται και είναι διαθέσιμη σε χαμηλότερες δόσεις οξαλικού, ενώ υψηλότερες προσλήψεις μπορεί να οδηγήσουν σε πιο πολύπλοκες μορφές που δεν απορροφώνται εύκολα. Το διαιτητικό ασβέστιο μπορεί να ασκεί προστατευτική επίδραση στο σχηματισμό λίθων αυξάνοντας τη δέσμευση του οξαλικού ασβεστίου στο γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που μειώνει την απορρόφησή του. Πολλά πρέπει ακόμη να μάθουμε για την περιεκτικότητα των τροφών σε οξαλικά, μερικά από τα οποία καταναλώνονται κατά τρόπο τυχαίο, και για τους παράγοντες που

επιρεάζουν την απορρόφηση και το μεταβολισμό. Η γονιδιακή παραλλαγή και έκφραση μπορούν επίσης να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην απορρόφηση και / ή στην απέκκριση του οξαλικού (Wallace et al., 2011).

Συνοπτικά, σε αυτή την πειραματική παρέμβαση σε γενικά υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρατηρήθηκε αυξημένος κατά 17% κίνδυνος για αυτοαναφερόμενους λίθους ουροφόρου οδού. Αυτή η διαπίστωση γενικά δεν αλλοιώνεται από άλλους αποδεδειγμένους ή δυνητικούς παράγοντες κινδύνου για τέτοιους λίθους. Έχει διαπιστωθεί αυξημένος κίνδυνος αυτοαναφερόμενων λίθων ουροφόρου οδού στις γυναίκες της ομάδας παρέμβασης, ο οποίος θα μπορούσε να έχει σημαντικές επιπτώσεις στον πληθυσμό λόγω του μεγάλου αριθμού των γυναικών που καταναλώνουν αυτά τα συμπληρώματα και των αλλαγών στις διαθέσιμες δόσεις. Η απόλυτη διαφορά στην εμφάνιση των λίθων ουροφόρου οδού μεταξύ των ομάδων ήταν μικρή: το 0,35% των γυναικών στην ομάδα παρέμβασης και το 0,30% των γυναικών στην ομάδα ελέγχου ανέφεραν λίθους. Επιπλέον, <10% των γυναικών που ανέφεραν λίθους ουροφόρου οδού είχαν σχετικές νοσηλείες. Σημειώστε ότι έχουν περιγραφεί άλλες ανεπιθύμητες επιδράσεις των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, συμπεριλαμβανομένης της υπερασβεστιαμίας, των ανωμαλιών της νεφρικής λειτουργίας και της οξείας τοξικότητας της βιταμίνης D. Επιπλέον, υπάρχει η πιθανότητα, η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου (χωρίς συμπλήρωση βιταμίνης D) να συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (Wallace et al., 2011).

3. Δοσολογία ασβεστίου και βιταμίνης D

Μεταξύ άλλων πτυχών αυτής της διερεύνησης, υπάρχει και το πρόβλημα της δοσολογίας ασβεστίου και βιταμίνης D, γιατί όπως συμβαίνει με τα περισσότερα φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής ή όποια άλλη ουσία χορηγείται στα πλαίσια κάποιας θεραπείας, είτε μικρότερη είτε μεγαλύτερη από την ωφέλιμη δόση, ενδέχεται να βλάψει τον οργανισμό. Στην περίπτωση που ενδιαφέρει, στα πλαίσια αυτής της εργασίας, η μεγαλύτερη δόση, η διάρκειά της, οι ηλικίες στις οποίες χορηγείται, μπορούν να οδηγήσουν σε ουρολιθίαση.

Τα κατάγματα, ιδίως τα κατάγματα του ισχίου, συνδέονται με χρόνια πόνο και αναπηρία, απώλεια ανεξαρτησίας, μειωμένη ποιότητα ζωής και αυξημένη θνησιμότητα. Το ήμισυ όλων των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών θα έχουν κατά τη διάρκεια της ζωής τους κατάγματα που σχετίζονται με την οστεοπόρωση (USPSTF, 2016).

Η ημερήσια συμπλήρωση με CaD (Calcium plus vitamin D) για 7 έτη συσχετίστηκε με αύξηση του αριθμού των αυτοαναφερόμενων λίθων της ουροφόρου οδού. Αυτά τα ευρήματα έχουν επιπτώσεις στη χρήση συμπληρώματος CaD (Wallace et al., 2011).

Σε χρόνο λίγο περισσότερο από μια δεκαετία, οι συστάσεις των αρμόδιων οργανισμών έχουν αλλάξει από την ενθάρρυνση της ευρείας χρήσης των συμπληρωμάτων ασβεστίου, στο να δηλώνουν ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πρωτογενή πρόληψη των καταγμάτων. Αυτή η ουσιαστική μετατόπιση των συστάσεων έχει συμβεί ως αποτέλεσμα συσσωρευμένων αποδεικτικών στοιχείων

περιθωριακής αποτελεσματικότητας κατά των καταγμάτων και σημαντικών ανεπιθύμητων επιδράσεων, από μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ασβεστίου ή συν-χορηγούμενα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (Wallace et al., 2011).

Η επίδραση του ασβεστίου με συμπλήρωση βιταμίνης D στη μείωση του κατάγματος μπορεί να απαιτεί υψηλότερες δόσεις βιταμίνης D από ό,τι χρησιμοποιήθηκε στην WHI. Αυτή η αντίληψη δόσης-απόκρισης³³ υποστηρίζεται από μελέτες που δείχνουν ότι η συμπλήρωση με 400 IU βιταμίνης D έχει μικρή επίδραση ή καμία επίδραση στον κίνδυνο κατάγματος, ενώ η πλειονότητα των μελετών που υποστηρίζουν ένα όφελος από το ασβέστιο με συμπληρώματα βιταμίνης D, αξιολόγησαν τη βιταμίνη D σε δόσεις που ισοδυναμούσαν με 600 IU ή υψηλότερες (Jackson et al., 2006).

Η επίδραση του ασβεστίου με τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί επίσης να διαφέρει ανάλογα με τα αρχικά επίπεδα βιταμίνης D. Οι Charuy et al. είχαν ήδη από το 1992 αναφέρει ότι το ασβέστιο με βιταμίνη D (1000 mg ασβεστίου και 800 IU βιταμίνης D ημερησίως) μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου και μη σπονδυλικών, σε ηλικιωμένες γυναίκες που πιστεύεται ότι είναι ανεπαρκείς σε βιταμίνη D (με βάση τη χαμηλή βιταμίνη D σε μια ανάλυση υποομάδων κατά την έναρξη). Μελέτες που αφορούσαν άτομα που ήταν δυνητικά λιγότερο ανεπαρκή στη βιταμίνη D, απέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυτό το όφελος (Jackson et al., 2006).

Η θεραπεία ανεπάρκειας της βιταμίνης D είναι ασφαλής ακόμα και σε υψηλές δόσεις, 24 εφόσον δεν φτάνει τα τοξικά επίπεδα ορού 25(OH) βιταμίνης D, δηλ. μεγαλύτερη από 150 ng/ml, με αποτέλεσμα την υπερασβεστιαμία και την υπερφωσφαταιμία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρολιθίαση. Οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο συνδέονται με τον κίνδυνο καταγμάτων οστών λόγω οστεοπόρωσης και νεφρικών λίθων. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την πρόληψη των νεφρικών λίθων προσφέρουν οι δίαιτες που περιέχουν 1.200 mg ημερησίως ασβεστίου, ενώ συνοδεύονται από περιορισμό ζωικής πρωτεΐνης, άλατος και οξαλικού (Ramos et al., 2014).

Η πρόσληψη ασβεστίου περίπου 1.500 mg/ημέρα σε άνδρες και γυναίκες μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο νεφρολιθίασης. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες με στοιχεία από την WHI δείχνουν ότι οι ημερήσιες από του στόματος δόσεις έως 2.150 mg ασβεστίου με βιταμίνη D, αυξάνουν κατά 17% τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικών λίθων (Ramos et al., 2014).

Η θεραπεία με χαμηλό επίπεδο βιταμίνης D και συμπληρώματος ασβεστίου σε ασθενείς που αναπτύσσουν λίθους στα νεφρά πρέπει να εξεταστεί, καθώς η υπερασβεστιαμία και η υπερασβεστιουρία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νεφρολιθίασης (Ramos et al., 2014).

Πρέπει να αναφερθούν και νεότερες εκτιμήσεις, όπως αυτή της USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force, Ομάδα Εργασίας Προληπτικών Υπηρεσιών των ΗΠΑ), η οποία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία του 2016 είναι ανεπαρκή για να εκτιμηθεί η ισορροπία οφελών-βλαβών της συνδυασμένης συμπλήρωσης βιταμίνης D και ασβεστίου για την πρωτογενή πρόληψη

καταγμάτων σε γυναίκες που βρίσκονται πριν από την εμμηνόπαυση, αλλά και σε άνδρες (USPSTF, 2016).

Τα αποδεικτικά στοιχεία είναι επίσης ανεπαρκή για να εκτιμηθεί η ισορροπία οφελών-βλαβών της ημερήσιας συμπλήρωσης με περισσότερες από 400 IU βιταμίνης D και μεγαλύτερης από 1.000 mg ασβεστίου, για την πρωτογενή πρόληψη καταγμάτων σε μη νοσηλευόμενες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (USPSTF, 2016).

Οι Bolland et al. (2013), έχουν τη γνώμη ότι λόγω του δυσμενούς προφίλ κινδύνου/οφέλους, πρέπει να εγκαταλειφθεί η εκτεταμένη συνταγογράφηση συμπληρωμάτων ασβεστίου για την πρόληψη καταγμάτων. Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο κατάγματος πρέπει να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν παράγοντες με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα ως προς την πρόληψη σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων (Bolland et al., 2013).

Η USPSTF δεν συνιστά την καθημερινή συμπλήρωση με 400 IU ή λιγότερη ποσότητα βιταμίνης D3 και 1.000 mg ή λιγότερου ασβεστίου, για την πρωτογενή πρόληψη καταγμάτων σε μη νοσηλευόμενες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (USPSTF, 2016).

Η USPSTF έχει προηγουμένως καταλήξει σε ξεχωριστή σύσταση, ότι η συμπλήρωση με βιταμίνη D είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των πτώσεων σε ενήλικες, ηλικίας 65 ετών και άνω, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πτώσεων (USPSTF, 2016).

Οι Ramos et al. (2014) αναφέρουν ότι στη δική τους μελέτη, η χορήγηση βιταμίνης D3 σε μια ομάδα επίμυων μείωσε τον σχηματισμό λίθων κατά 50%, αλλά όχι με στατιστική σημασία ($p = 0,138$). Όταν χρησιμοποιήθηκε μόνο συμπλήρωμα ασβεστίου σε άλλη ομάδα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 50% ($p = 0,05$) σε σχηματισμό λίθου, η οποία μειώθηκε περαιτέρω στο 17% σε τρίτη ομάδα, με την προσθήκη βιταμίνης D3, με $p = 0,005$.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα στη βιβλιογραφία για τη θεραπεία χαμηλού επιπέδου βιταμίνης D και νεφρολιθίασης. Μια πρόσφατη δημοσίευση μιας μελέτης σε ανθρώπους από την NHANES III (Tang et al., 2012) δεν δείχνει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού της νεφρολιθίασης και των επιπέδων 25(OH)D στον ορό, μεταξύ εκείνων που αναπτύσσουν πέτρες και εκείνων που δεν έχουν ($p = 0,57$), συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης βιταμίνης D3, οδηγώντας σε επίπεδα ορού μεταξύ 40 και 50 ng/ml. Τα επίπεδα ορού του 25(OH)D δεν συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο (oddsratio, OR) λίθων σε ασθενείς που αναπτύσσουν πέτρες [OR = 0.99; 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,99-1,01], με προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό, το ιστορικό υπέρτασης ή διαβήτη, τον δείκτη σωματικής μάζας και τη χρήση διουρητικών. Οι Koul et al. (2011) ανέφεραν 10 περιπτώσεις δηλητηρίασης σε ανθρώπους στην Ινδία. Οι ασθενείς που έλαβαν υψηλές δόσεις βιταμίνης D3 για 2 έως 4 μήνες εμφάνισαν υπερασβεστιαϊμία, υπερασβεστιουρία και μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης, αλλά κανένας δεν εμφάνισε νεφρολιθίαση κατά την εξέταση με υπερήχους (Ramos et al., 2014).

Αν και η πρόσληψη 1200-1500 mg ασβεστίου ημερησίως μπορεί να μειώσει τη συχνότητα της λιθίασης, η θεραπεία της χαμηλής βιταμίνης D σε δόσεις υψηλότερες από τη φυσιολογική απαιτεί

παρακολούθηση της δόσης βιταμίνης D(25OH), ιδιαίτερα σε ασθενείς που αναπτύσσουν λίθους. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες σχετικά με αυτό, ιδίως για την συσχέτιση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου, νεφρολιθίασης και χαμηλής βιταμίνης D στον ορό (Ramos et al., 2014).

Επισημαίνεται ότι οι Ramos et al. (2014) χορήγησαν υψηλές δόσεις βιταμίνης D3 που σχετίζεται με τη συμπλήρωση ασβεστίου σε επίμυες και διαπίστωσαν σημαντική μείωση της ανάπτυξης νεφρικών λίθων και σημαντική μείωση του ασβεστίου του ορού, γεγονός που υποδηλώνει προστασία ως προς την παθοφυσιολογία των λίθων των νεφρών σε επίμυες. Η θεραπεία χαμηλής βιταμίνης D με βιταμίνη D3 και συμπλήρωση ασβεστίου σε κατάλληλες δόσεις, μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς που αναπτύσσουν πέτρες.

Η κατάλληλη πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου είναι απαραίτητη για τη γενική υγεία. Το Ινστιτούτο Ιατρικής (Institute of Medicine) δημοσίευσε τις συνιστώμενες διαιτητικές δόσεις. Ωστόσο, τα οφέλη και οι βλάβες από την ημερήσια συμπλήρωση με ποσότητες άνω των 400 IU βιταμίνης D3 και άνω των 1.000 mg ασβεστίου για την πρόληψη καταγμάτων δεν είναι σαφώς κατανοητές.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες, υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για τον προσδιορισμό της επίδρασης συνδυασμένης βιταμίνης D3 και συμπληρώματος ασβεστίου στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι η καθημερινή συμπλήρωση με 400 IU βιταμίνης D3 σε συνδυασμό με 1.000 mg ασβεστίου δεν έχει καμία επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων. Ωστόσο, υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία σχετικά με την επίδραση υψηλότερων δόσεων συνδυασμένης βιταμίνης D και συμπληρώματος ασβεστίου στη συχνότητα εμφάνισης κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δε ζουν σε ίδρυμα/οίκο ευγηρίας (USPSTF, 2016).

Επαρκή αποδεικτικά στοιχεία δείχνουν ότι η συμπλήρωση με 400 IU ή λιγότερο βιταμίνης D3 και 1.000mg ή λιγότερο ασβεστίου αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης νεφρικών λίθων. Η USPSTF αξιολόγησε το μέγεθος αυτής της βλάβης ως μικρό (USPSTF, 2016).

Για γυναίκες που δε ζουν σε ίδρυμα/οίκο ευγηρίας, μετά την εμμηνόπαυση, σε τοπικές κοινωνίες, η USPSTF καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με το όφελος της καθημερινής συμπλήρωσης με περισσότερες από 400 IU βιταμίνης D3 και μεγαλύτερη από 1.000 mg ασβεστίου για την πρωτογενή primary πρόληψη των καταγμάτων και δε μπορεί να προσδιοριστεί η ισορροπία μεταξύ οφελών και βλαβών.

Η USPSTF καταλήγει με μέτρια βεβαιότητα ότι η ημερήσια συμπλήρωση με 400 IU ή λιγότερη βιταμίνη D3 και λιγότερα από 1.000 mg ασβεστίου δεν έχει καθαρό όφελος για την πρωτογενή πρόληψη των καταγμάτων.

Για άνδρες και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η USPSTF καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις σχετικά με το όφελος από την συμπλήρωση βιταμίνης D με ή χωρίς ασβέστιο για την πρωτογενή πρόληψη καταγμάτων και δε μπορεί να καθοριστεί η ισορροπία μεταξύ οφελών και βλαβών (USPSTF, 2016).

Η βιταμίνη D και η συμπλήρωση ασβεστίου συνιστώνται συχνά στις γυναίκες, ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, για την πρόληψη των καταγμάτων, αν και η πραγματική χρήση είναι αβέβαιη. Οι έρευνες εκτιμούν ότι το 56% των γυναικών ηλικίας 60 ετών και άνω λαμβάνουν συμπληρωματική βιταμίνη D και το 60% λαμβάνει συμπλήρωμα που περιέχει ασβέστιο. Η ακριβής δοσολογία δεν είναι γνωστή (USPSTF, 2016).

Η USPSTF συνιστά την εξέταση για ανίχνευση screening της οστεοπόρωσης σε γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω και σε νεότερες γυναίκες των οποίων ο κίνδυνος κατάγματος είναι ίσος ή μεγαλύτερος από εκείνον μιας λευκής γυναίκας 65 ετών που δεν διατρέχει επιπλέον παράγοντες κινδύνου. Αυτή η δήλωση συστάσεων διατίθεται στην ιστοσελίδα της USPSTF (www.uspreventiveservicestaskforce.org).

Η αναφορά των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων/εκβάσεων στις κλινικές μελέτες και στις μελέτες παρατήρησης της βιταμίνης D και της συμπλήρωσης ασβεστίου είναι περιορισμένη. Στην WHI9 αναφέρθηκε αυξημένος κίνδυνος νεφρολιθίασης (αναλογία κινδύνου 1,17 [95% CI, 1,02 έως 1,34]). Ο απόλυτος κίνδυνος ήταν 2,5% στην ομάδα παρέμβασης και 2,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, με αριθμό που χρειάστηκε για να προκαλέσει βλάβη, στα 273 άτομα. Δεν είναι βέβαιο εάν αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίζεται σε πληθυσμούς με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Μια μετα-ανάλυση του συμπληρώματος ασβεστίου¹⁰ προτείνει μια συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ασβεστίου και του αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, αλλά η σύνδεση δεν έχει αποδειχθεί με συνέπεια. Το αποτέλεσμα παρατηρήθηκε κυρίως σε άτομα που έλαβαν ασβέστιο μόνο και όχι σε συνδυασμό με βιταμίνη D. Καμία από τις μελέτες που εξετάστηκαν από την USPSTF δεν ανέφερε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια (USPSTF, 2016).

Εκτός από τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για την εκτίμηση των οφελών από τη βιταμίνη D ή του συμπληρώματος ασβεστίου για την πρόληψη καταγμάτων σε ενήλικες που δε ζουν σε ιδρύματα. Λόγω της έλλειψης επίδρασης στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων και της αυξημένης συχνότητας νεφρολιθίασης στην ομάδα παρέμβασης της μελέτης WHI, η USPSTF καταλήγει με μέτρια βεβαιότητα ότι η καθημερινή συμπλήρωση με 400 IU βιταμίνης D3 και 1.000mg ασβεστίου δεν έχει καθαρό όφελος για το πρωτογενή πρόληψη καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δε ζουν σε ιδρύματα. Παρόλο που οι γυναίκες που συμμετείχαν στο WHI ήταν κυρίως λευκές, ο μικρότερος κίνδυνος για κατάγματα σε μη λευκές γυναίκες καθιστά πολύ απίθανο να υπάρξει όφελος σε αυτόν τον πληθυσμό (USPSTF, 2016).

Γ) Πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις

1. Κίνδυνοι συμπλήρωσης με ασβέστιο

Παρά τα μικρά αλλά σαφή οφέλη της συμπλήρωσης με ασβέστιο και βιταμίνη D στην οστική μάζα στους ηλικιωμένους, είναι σκόπιμο να εξεταστούν οι ενδεχόμενες δυσμενείς επιπτώσεις τους. Οι κίνδυνοι ασβεστοποίησης αγγειακών και μαλακών μορίων που σχετίζονται με τη συμπλήρωση ασβεστίου και βιταμίνης D δεν έχουν τεκμηριωθεί επαρκώς. Μια μεγάλη κλινική μελέτη σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ανέφερε πρόσφατα μια συσχέτιση μεταξύ του συμπληρώματος ασβεστίου και των αυξημένων ποσοστών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η ανάγκη για μελέτες είναι ακόμη πιο πειστική στους ασθενείς με CKD που διατρέχουν κίνδυνο υπερασβεσταιμίας και υπερφωσφαταιμίας και στους οποίους η ασβεστοποίηση των μαλακών μορίων αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα. Πολυάριθμες μελέτες των συνδετικών με φωσφορικά που περιέχουν ασβέστιο έναντι ασβεστίου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια υποδηλώνουν τη σχέση μεταξύ χρήσης ασβεστίου και ασβεστοποίησης μαλακών μορίων, ιδιαίτερα της στεφανιαίας αγγειακής ασβεστοποίησης. Επιπλέον, η επιλογή του συνδετικού υλικού φωσφορικών ενώσεων συνεχίζει να προκαλεί συνεχή συζήτηση και απαιτούνται περισσότερες αποδείξεις από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση των καρδιαγγειακών κινδύνων που συνδέονται με το ασβέστιο που χρησιμοποιείται ως συνδετικό υλικό φωσφορικών σε ασθενείς με CKD (Peacock, 2010).

Η αποτελεσματικότητα χορήγησης ασβεστίου και βιταμίνης D

Η έρευνα των Haghghi et al. (2013), αναγνωρίζει την σπουδαιότητα του ασβεστίου και της βιταμίνης D ως δομικών στοιχείων του σκελετικού συστήματος και ως στοιχείο πρόληψης της οστεοπόρωσης μετά την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, γεννάται το ερώτημα σχετικά με το αν η λήψη συμπληρωμάτων αυξάνει τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων στους νεφρούς στις μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η έρευνα δείχνει ότι μετά από έναν χρόνο λήψης των συμπληρωμάτων δεν επαληθεύτηκε καμία τέτοια άποψη.

Στον αντίποδα βρίσκεται η έρευνα των Bolland et al. (2011), οι οποίοι διερεύνησαν το αν η χρήση συμπληρωμάτων του ασβεστίου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα δεδομένα της μετα-ανάλυσης δείχνουν ότι τα συμπληρώματα ασβεστίου με ή χωρίς βιταμίνη D, αυξάνουν μερικώς τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, κυρίως εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, εύρημα το οποίο δεν μπορεί φυσικά να παραβλεφθεί.

Οι Bolland et al. (2015), σε πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, μελετώντας δεδομένα των τελευταίων 15 ετών σε περισσότερα από 50.000 ηλικιωμένα άτομα, δείχνουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων με ή χωρίς βιταμίνη D έχει ασαφές όφελος στα κατάγματα και ότι η βιταμίνη D χωρίς ασβέστιο δεν έχει καμία απολύτως επίδραση σ' αυτά. Το όφελος των συμπληρωμάτων ήταν θετικό μόνο στην

περίπτωση των γυναικών οι οποίες ήταν μεγάλες σε ηλικία και είχαν δίαιτα χαμηλή σε λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Ωστόσο, θεωρείται ότι υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σε συνδυασμό με τη δυσκοιλιότητα, θεωρούνται ότι μειώνουν το όφελος της λήψης συμπληρωμάτων στα άτομα με οστεοπόρωση.

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση των Kozysakis et al. (2017), φαίνεται ότι τα συμπληρώματα του ασβεστίου σε συνδυασμό με θεραπεία για την οστεοπόρωση δεν προδιαθέτουν στο σχηματισμό λίθων, τόσο σε γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση όσο και σε άντρες μεγαλύτερης ηλικίας που δεν πάσχουν από οστεοπόρωση.

Επίσης, σύμφωνα με τους Prezioso et al. (2015), ο περιορισμός του διαιτητικού ασβεστίου δεν συνιστάται για όσους και όσες σχηματίζουν λίθους και έχουν νεφρολιθίαση. Οι δίαιτες με περιεκτικότητα σε ασβέστιο $\geq 1\text{g}/\text{ημέρα}$ (και χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο και πρωτεΐνες) θα μπορούσαν να προστατεύσουν από τον κίνδυνο σε ενήλικες που σχηματίζουν υπερασβεστιουρικούς λίθους. Παλαιότερη συγχρονική μελέτη σε παράγοντες σχηματισμού λίθων είχε δείξει ότι υψηλότερες προσλήψεις ασβεστίου, σε επίπεδα που παρατηρούνται συνήθως σε άτομα που ζουν χωρίς περιορισμούς, συσχετίζονται μόνο με μικρές αυξήσεις ασβεστιουρίας. Μια προηγούμενη προοπτική μελέτη παρατήρησης κοόρτης (προοπτική μελέτη σε προκαθορισμένες ομάδες πληθυσμού που σχετίζονται με τη νόσο και το αντικείμενο της μελέτης) σε υγιείς άνδρες, είχε αποκαλύψει ότι μια υψηλή πρόσληψη ασβεστίου με τη διατροφή μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικών λίθων στους νεφρούς. Σε μια μη ελεγχόμενη περιγραφική μελέτη, στο 50% των ασθενών που ήταν υπερασβεστιουρικοί στα πλαίσια ελεύθερης διαίτας, η απόρριψη του ασβεστίου έπεσε αξιοσημείωτα ή ομαλοποιήθηκε, όταν έλαβαν δίαιτα με 1000 mg/d ασβεστίου (υψηλότερη περιεκτικότητα από ό,τι στην ελεύθερη διατροφή). Μια μη ελεγχόμενη, διαχρονική, προοπτική μελέτη έδειξε ότι, σε μια δίαιτα χαμηλή σε ασβέστιο, οι απορροφητικοί υπερασβεστιουρικοί ασθενείς είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην ανάπτυξη υπεροξαλουρίας (Prezioso et al., 2015).

Ανησυχίες σχετικά με την υψηλή πρόσληψη ασβεστίου για την καρδιαγγειακή υγεία

Η πρόσληψη ασβεστίου ενθαρρύνεται λόγω του προτεινόμενου οφέλους για την υγεία των οστών, ιδιαίτερα μεταξύ του πληθυσμού σε μεγαλύτερες ηλικίες. Ωστόσο, έχουν διατυπωθεί ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις της υψηλής πρόσληψης ασβεστίου στην καρδιαγγειακή υγεία (Xiao et al., 2013).

Με βάση τις αξιολογήσεις της εσωτερικής εγκυρότητας, της ακρίβειας των εκτιμήσεων κινδύνου και της συνέπειας των αποτελεσμάτων από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και προοπτικές μελέτες κοόρτης, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η πρόσληψη ασβεστίου (από πηγές τροφής ή συμπληρώματος) σε επίπεδα εντός της συνιστώμενης ανεκτής ανώτερης κλίμακας εισροής 2000 έως 2500 mg/d δεν σχετίζονται με τους κινδύνους για CVD σε γενικά υγιείς ενήλικες. Παρ' όλο που μερικές δοκιμές και μελέτες κοόρτης ανέφεραν αυξημένους κινδύνους με υψηλότερη πρόσληψη ασβεστίου, οι εκτιμήσεις κινδύνου στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες ήταν μικρές ($\pm 10\%$

σχετικός κίνδυνος) και δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές, ακόμη και αν ήταν στατιστικά σημαντικές (Chung et al., 2016).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να μεταβάλλει τον κίνδυνο για CVD ή εγκεφαλικό επεισόδιο μεταξύ γενικά υγιεινών ενηλίκων είναι ασαφείς. Πολύ υψηλή πρόσληψη ασβεστίου είναι δύσκολη, αν όχι αδύνατη, από τις διαιτητικές πηγές μόνο. Συνεπώς, οι ανησυχίες σχετικά με τους ενδεχόμενους δυσμενείς καρδιαγγειακούς κινδύνους σχετίζονται με τη χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου, η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για λίθους στα νεφρά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η αγγειακή ασβεστοποίηση είναι ένας προτεινόμενος μηχανισμός για συμβάντα CVD που παρατηρούνται στις κλινικές μελέτες συμπληρωμάτων ασβεστίου, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα για την ασβεστοποίηση αγγειακών ιστών που σχετίζονται με τη συμπλήρωση ασβεστίου προέρχονται από άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία, όχι από τον γενικό πληθυσμό (Chung et al., 2016).

Η βιβλιογραφική αναζήτηση εντόπισε αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις για το ίδιο θέμα, αλλά κανένας δεν συνέθεσε κλινικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης. Τα ευρήματα των Chung et al. (2016) μας είναι συνεπή με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κλινικών μελετών) και με μια μετα-ανάλυση προοπτικών κλινικών μελετών και ένθετων ή εμφωλεασμένων μελετών ασθενών-μαρτύρων. Ωστόσο, δεν είναι συνεπή με εκείνες αρκετών παλαιότερων μετα-αναλύσεων κλινικών δοκιμών και μελετών κοόρτης. Οι διαφορές στις μεθόδους σύνθεσης δεδομένων μπορεί να οφείλονται στα φαινομενικά ασυμβίβαστα αποτελέσματα και συμπεράσματα. Προηγούμενες μετα-αναλύσεις των κλινικών δοκιμών δεν αξιολόγησαν τον κίνδυνο μεροληψίας. Ορισμένες συνδυασμένες κλινικές δοκιμές συμπληρωμάτων ασβεστίου χρησιμοποιήθηκαν μόνο με αυτές των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D. Μια εμπειρική αξιολόγηση των μετα-αναλυτικών προσεγγίσεων για τα δεδομένα δόσης-απόκρισης και θρεπτικών ουσιών, έδειξε ότι δεν πρέπει να συμπεριληφθούν εκείνες που χρησιμοποιούν μόνο δεδομένα από κατηγορίες ακραίων καταστάσεων έκθεσης, επειδή τα αποτελέσματα είναι προκατειλημμένα όταν απομακρύνονται από τη μηδενική υπόθεση. Ελλείψει άμεσων αποδεικτικών στοιχείων από κλινικές μελέτες, η σύνθεση μελετών πληθυσμιακής κοόρτης σε μεγάλο πληθυσμό μπορεί να βελτιώσει τη δύναμη των αποδεικτικών στοιχείων και να παράσχει συμπληρωματικά στοιχεία για την λήψη κλινικών ή πολιτικών αποφάσεων (Chungetal., 2016).

Οι Xiao et al. (2013) αναφέρονται σε ένα ακόμη θέμα που δημιουργείται από τις διαιτητικές και συμπληρωματικές προσλήψεις ασβεστίου. Μια εκτεταμένη αξιολόγηση έγινε σε 388.229 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-71 ετών στο Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH)-AARP Diet and Health Study (<https://dietandhealth.cancer.gov/>) με έναρξη (γραμμική βάση) τα έτη 1995-96. Η συμπληρωματική πρόσληψη ασβεστίου περιελάμβανε ασβέστιο από πολυβιταμίνες και μεμονωμένα συμπληρώματα ασβεστίου. Οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) διαπιστώθηκαν χρησιμοποιώντας τον εθνικό δείκτη θανάτου. Με μέσο όρο παρακολούθησης 12 ετών, εντοπίστηκαν 7904 και 3874 θάνατοι από CVD σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Τα συμπληρώματα που περιέχουν ασβέστιο χρησιμοποιήθηκαν από το 51% των ανδρών και το 70% των γυναικών. Το εύρημα δείχνει ότι η υψηλή

πρόσληψη συμπληρωματικού ασβεστίου συνδέεται με υπερβολικό κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες. Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για τη διερεύνηση της επίδρασης της χρήσης συμπληρωματικού ασβεστίου πέρα από την χρήση του στην υγεία των οστών (Xiao et al., 2013).

Στην ανασκόπησή τους οι Bolland et al. (2013), συζητούν και αυτοί με ιδιαίτερη έμφαση τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο από συμπληρώματα ασβεστίου, τον οποίο αναφέρουν ότι περιέγραψαν για πρώτη φορά πριν από 5 χρόνια. Τα συμπληρώματα ασβεστίου με ή χωρίς βιταμίνη D μειώνουν οριακά τα συνολικά κατάγματα, αλλά δεν εμποδίζουν τα κατάγματα του ισχίου σε άτομα που κατοικούν στην κοινότητα. Επίσης προκαλούν πέτρες στα νεφρά, οξεία γαστρεντερικά συμβάματα και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου. Οποιοδήποτε πλεονέκτημα των συμπληρωμάτων ασβεστίου στην πρόληψη των καταγμάτων, αντισταθμίζεται από τα αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα. Παρ' όλο που υπάρχουν λίγα αποδεικτικά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η λήψη διαιτητικού ασβεστίου σχετίζεται με καρδιαγγειακό κίνδυνο, υπάρχουν εξίσου λίγα αποδεικτικά στοιχεία ότι σχετίζεται με κίνδυνο κατάγματος. Επομένως, για την πλειοψηφία των ανθρώπων, η λήψη διαιτητικού ασβεστίου δεν απαιτεί στενό έλεγχο (Bolland et al., 2013).

2. Η επίδραση του ασβεστίου στα ποσοστά καταγμάτων

Τα θετικά ευρήματα ως προς την πυκνότητα στη μελέτη των Reid et al. (2006), έρχονται σε αντίθεση με την έλλειψη σαφούς επίδρασης του ασβεστίου στα ποσοστά κατάγματος. Η ανάλυση της πρόθεσης για θεραπεία θα ήταν σύμφωνη με μια μικρή ευεργετική επίδραση στο συνολικό αριθμό των συμπτωματικών καταγμάτων. Όταν οι ερευνητές διακόπτουν τη συμμετοχή ατόμων στην έρευνα από τη στιγμή που ανέπτυξαν σημαντικές παραβιάσεις πρωτοκόλλων ή δεν συμμορφώθηκαν με τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης, οι τάσεις για μείωση των καταγμάτων καθίστανται πιο έντονες, αλλά δεν είναι ακόμα καθοριστικές. Ωστόσο, η μείωση κατά 10% έως 20% του συνολικού ποσοστού θραύσης που προτείνεται από τη μελέτη των Reid et al. (2006), θα ήταν χρήσιμη στον μεγάλο πληθυσμό οστεοπενικών γυναικών, γιατί σε αυτές εντοπίζεται η πλειοψηφία των περιστατικών μετεμμηνοπαυσιακών καταγμάτων. Τα δεδομένα αυτά αυξάνουν τα διαθέσιμα δεδομένα για τα κατάγματα, για μελλοντική μετα-ανάλυση, διότι περιλαμβάνει περισσότερες γυναίκες-έτη (women-years, έτη αναπαραγωγικής ικανότητας της γυναίκας) από ό,τι το σύνολο της ανασκόπησης των Shea et al. (2002).

Η εμφανής αύξηση της επίπτωσης του κατάγματος του ισχίου στη μελέτη των Reid et al. (2006) είναι εκπληκτική, ιδιαίτερα υπό το πρίσμα των ευεργετικών αποτελεσμάτων της συμπλήρωσης ασβεστίου στην πυκνότητα, στο σύνολο του ισχίου και τον αυχένα του μηριαίου οστού. Αυτή η τάση στα κατάγματα του ισχίου είναι αντίθετη με αυτή που παρατηρείται αλλού στον σκελετό. Υπό το πρίσμα αυτό και τα σαφή αποδεικτικά στοιχεία στη βιβλιογραφία, ότι το ασβέστιο σε συνδυασμό με τη βιταμίνη D εμποδίζει τα κατάγματα του ισχίου, είναι πιθανό ότι το αποτέλεσμα των Reid et al.

(2006) είναι ένα τυχαίο εύρημα που προκύπτει από τους μικρούς αριθμούς περιστατικών αυτού του συγκεκριμένου κατάγματος.

Οι Jackson et al. (2006) βρήκαν ότι τα στοιχεία παρακολούθησης των ασθενών και τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν ότι συμπληρώματα ασβεστίου ή βιταμίνης D ή και τα δύο μπορεί να επιβραδύνουν την απώλεια οστικής μάζας και να μειώσουν τον κίνδυνο πτώσης σε μετεμμηνοπαυσιακές και ηλικιωμένες γυναίκες. Εντούτοις, τα στοιχεία από κλινικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D όσον αφορά το ισχίο και άλλα κατάγματα, είναι περιορισμένα. Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες, τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (1000 mg ασβεστίου και 800 IU βιταμίνης D3) δεν μείωναν τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων μεταξύ ηλικιωμένων γυναικών (Jackson et al., 2006).

Όταν σχεδιάστηκε η κλινική δοκιμή ασβεστίου και βιταμίνης D της πρωτοβουλίας για την υγεία των γυναικών (Women's Health Initiative, WHI, <https://www.nhlbi.nih.gov/whi/>), στις αρχές της δεκαετίας του 1990, οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούσαν ημερήσια λήψη 800 έως 1200 mg ασβεστίου με 400 IU βιταμίνης D για την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Πολλές Αμερικανίδες λάμβαναν μικρότερη ποσότητα. Η μελέτη WHI για ασβέστιο και βιταμίνη D ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που σχεδιάστηκε για να ελέγξει κατά πόσο η συμπλήρωση με ασβέστιο και βιταμίνη D μείωσε τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου σε μεγάλο πληθυσμό υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η κλινική δοκιμή έδειξε ότι το ασβέστιο με συμπληρώματα βιταμίνης D μειώνει την απώλεια οστικής μάζας στο ισχίο, αλλά η παρατηρούμενη μείωση κατά 12% της συχνότητας του κατάγματος του ισχίου (ήταν η πρωτεύουσα έκβαση) δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν υπήρξαν σημαντικές μειώσεις της συχνότητας εμφάνισης κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων, καταγμάτων του κάτω βραχίονα ή του καρπού ή ολικών καταγμάτων. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε, ήταν μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση του ποσοστού των γυναικών με νεφρικούς λίθους (Jackson et al., 2006).

Υπάρχουν αρκετές πιθανές εναλλακτικές εξηγήσεις για τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στις αναλύσεις πρόθεσης για θεραπεία. Είναι κατανοητό ότι το ασβέστιο με βιταμίνη D, στις δόσεις που μελετήθηκαν στην WHI, δεν έχει σημαντική επίδραση στη μείωση των καταγμάτων. Η παρατηρούμενη έλλειψη αποτελεσματικότητας στη μείωση των κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων είναι ασυμβίβαστη με τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων κλινικών δοκιμών που υποδηλώνουν τάση προς μια μικρή μείωση στα σπονδυλικά κατάγματα μόνο με ασβέστιο και σημαντική μείωση κατά 37% των σπονδυλικών καταγμάτων με συμπληρώματα βιταμίνης D (Jackson et al., 2006).

Η έλλειψη μείωσης του κινδύνου καταγμάτων ισχίου ή ολικών καταγμάτων, θα ήταν σύμφωνη με τα ευρήματα νεότερων μελετών, που δεν έδωσαν ενδείξεις μείωσης των μη σπονδυλικών καταγμάτων σε υγιείς και ηλικιωμένες γυναίκες (Jackson et al., 2006).

Είναι επίσης πιθανό ότι υπήρχε ένα όφελος μόνο μεταξύ των γυναικών που τήρησαν τη θεραπεία της μελέτης. Παρ' όλο που το 76% των γυναικών σε αυτή την κλινική δοκιμή εξακολούθησαν να παίρνουν χάπια όπως ορίζει η μελέτη στο τέλος της δοκιμής, μόνο το 59% πήρε

την προβλεπόμενη δόση. Στις αναλύσεις ευαισθησίας, υπήρξε μείωση του κινδύνου καταγμάτων ισχίου μεταξύ συνεπών συμμετεχόντων, αποκομίζοντας απόλυτο όφελος, με τέσσερα λιγότερα κατάγματα ισχίου ανά 10.000 γυναίκες ή σημαντική, 29% σχετική μείωση. Το εύρημα είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα άλλων κλινικών δοκιμών, που έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα της μείωσης των καταγμάτων ενισχύεται μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν με συνέπεια ασβέστιο με συμπληρώματα βιταμίνης D11, ή είναι παρούσα μόνο σε αυτή την ομάδα (Jackson et al., 2006).

Αυτή η κλινική δοκιμή δε μπορεί να διαχωρίσει τις ανεξάρτητες επιδράσεις του ασβεστίου και της βιταμίνης D. Ο πληθυσμός της μελέτης δεν επιλέχθηκε ως ανεπαρκής σε ασβέστιο και βιταμίνη D, δεδομένου ότι οι συμμετέχουσες είχαν τη δυνατότητα να παίρνουν πολυβιταμίνες καθώς και ασβέστιο και βιταμίνη D μέχρι τα καθορισμένα επίπεδα κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Η μέση ημερήσια συνολική πρόσληψη ασβεστίου κατά την τυχαίοποίηση εκτιμήθηκε ότι είναι 1100 έως 1200 mg. Μόνο το 7,2% των συμμετεχόντων είχε πρόσληψη λιγότερων από 400 mg (Jackson et al., 2006).

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των επιπέδων βάσης 25-υδροξυβιταμίνης D στο ορό και του αποτελέσματος θεραπείας με ασβέστιο και βιταμίνη D. Τέλος, είναι επίσης πιθανό το συμπλήρωμα ασβεστίου με βιταμίνη D να έχει πραγματική, αλλά μικρή επίδραση στη μείωση του κινδύνου καταγμάτων ισχίου μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, αλλά η κλινική δοκιμή WHI ασβεστίου με βιταμίνη D δεν ήταν επαρκώς τροφοδοτούμενη για να ανιχνεύσει ένα τόσο μικρό αποτέλεσμα, ακόμη και με 36.282 γυναίκες εγγεγραμμένες (Jackson et al., 2006).

Κάποια υποστήριξη παρέχεται από αναλύσεις υποομάδων που υποδηλώνουν ότι μεταξύ των γυναικών ηλικίας άνω των 60 ετών που είχαν υψηλότερο απόλυτο κίνδυνο κατάγματος ισχίου, το ασβέστιο με συμπληρώματα βιταμίνης D μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου. Η τάση προς μείωση της συχνότητας εμφάνισης καταγμάτων ισχίου, χωρίς όφελος σε άλλες σκελετικές θέσεις, θα μπορούσε να συμβαδίζει με την παθοφυσιολογία του κατάγματος του ισχίου σε σχέση με άλλα οστεοπορωτικά κατάγματα. Έως και το 60% των ασθενών με κατάγματα ισχίου έχουν έναν ή περισσότερους βιοδείκτες που συνάδουν με αρνητική ισορροπία ασβεστίου, όπως δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, χαμηλά επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D ή χαμηλή απέκκριση ασβεστίου. Αυτές οι διαταραχές στον μεταβολισμό του ασβεστίου που σχετίζονται με κάταγμα ισχίου ίσως θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπείες που θα βελτιώναν την ισορροπία του ασβεστίου (Jackson et al., 2006).

Η κλινική δοκιμή απέδωσε αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με το κάταγμα του ισχίου και την αλληλεπίδραση μεταξύ χρήσης ορμονών και ασβεστίου με συμπληρώματα βιταμίνης D. Αν και δεν είναι στατιστικά σημαντική, η παρατηρούμενη αλληλεπίδραση μεταξύ δραστικού ασβεστίου με βιταμίνη D και ορμονοθεραπείας μπορεί να αντικατοπτρίζει έναν συνεργικό ρόλο αυξημένης ισορροπίας ασβεστίου και ορμονοθεραπείας. Αυτή η πιθανότητα είναι σύμφωνη με τις προηγούμενες αναφερθείσες επιπρόσθετες επιδράσεις του ασβεστίου με τη βιταμίνη D και την ορμονοθεραπεία στην οστική πυκνότητα των οστών. Όταν όμως χρησιμοποιήθηκε η θεραπεία ορμονοθεραπείας εκτός της

κλινικής δοκιμής, δεν υπήρξε αλληλεπίδραση και παρατηρήθηκε μείωση κατά 17% της συχνότητας εμφάνισης καταγμάτων ισχίου με ασβέστιο με βιταμίνη D στους συμμετέχοντες που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ ορμονική θεραπεία (λόγος κινδύνου ή σχετικός κίνδυνος, hazard ratio: 0,83, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,61 έως 1,14) (Jackson et al., 2006).

Επειδή το συμπλήρωμα CaD μπορεί να μεταβάλλει τον μεταβολισμό του ασβεστίου και της βιταμίνης D και την απορρόφηση και έκκριση του ασβεστίου, η πιθανότητα μεταβολής των ποσοστών ουρολιθίασης είναι ένα σημαντικό κλινικό ζήτημα, ιδιαίτερα δεδομένου του προληπτικού χαρακτήρα αυτής της συμπληρωματικής χρήσης (Jackson et al., 2006). Στην κλινική δοκιμή συμπλήρωσης με CaD για την Πρωτοβουλία Υγείας της Γυναίκας (WHI) σε >36.000 γυναίκες, οι λίθοι των ουροφόρων οδών αναφέρθηκε ότι είναι 17% πιο συχνόι σε αυτούς της ομάδας ενεργού συμπληρώματος (λόγος κινδύνου: 1,17, 95% CI: 1,02, 1,34). Αυτό, κατά την άποψη των Jackson et al. (2011), είναι η πρώτη αναφορά αυτής της ανεπιθύμητης επίδρασης σε μια μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένη δοκιμή συμπληρωμάτων CaD. Αυτή η διαπίστωση γενικά δεν μεταβλήθηκε από άλλους αποδεδειγμένους ή δυνητικούς παράγοντες κινδύνου για τέτοιες πέτρες. Έχει διαπιστωθεί αυξημένος κίνδυνος αυτοαναφερόμενου λίθου ουροδόχου κύστης στις γυναίκες της ομάδας παρέμβασης, ο οποίος θα μπορούσε να έχει σημαντικές επιπτώσεις στον πληθυσμό λόγω του μεγάλου αριθμού των γυναικών που καταναλώνουν αυτά τα συμπληρώματα και των αλλαγών στις διαθέσιμες δόσεις. Η απόλυτη διαφορά (absolute difference) στην εμφάνιση λίθων του ουροποιητικού συστήματος μεταξύ των ομάδων ήταν μικρή: το 0,35% των γυναικών στην ομάδα παρέμβασης και το 0,30% των γυναικών στην ομάδα ελέγχου ανέφεραν πέτρες. Επιπλέον, το 10% των γυναικών που ανέφεραν πέτρες ουροφόρων οδών είχαν σχετικές νοσηλείες. Έχουν περιγραφεί και άλλες ανεπιθύμητες επιδράσεις των συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, συμπεριλαμβανομένης της υπερασβεστιαϊμίας, των ανωμαλιών της νεφρικής λειτουργίας και της οξείας τοξικότητας της βιταμίνης D. Επιπλέον, υπάρχει η πιθανότητα αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου (χωρίς συμπλήρωση βιταμίνης D) να συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (Jackson et al., 2006).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το διαιτητικό ασβέστιο συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο σχηματισμού νεφρικών λίθων. Ωστόσο, αυτή η σχέση περιοριζόταν σε άντρες ηλικίας κάτω των 60 ετών. Η αιτία αυτής της συγκεκριμένης διαφοράς ηλικίας είναι ασαφής. Το διαιτητικό ασβέστιο μπορεί να δεσμεύεται με το διαιτητικό οξαλικό στο έντερο, μειώνοντας έτσι την απορρόφηση του οξαλικού και την επακόλουθη συγκέντρωση του οξαλικού στα ούρα. Ακόμη και μια μικρή αύξηση της απέκκρισης οξαλικού με τα ούρα, αυξάνει τον κίνδυνο για λίθους οξαλικού ασβεστίου. Τόσο η έλλειψη βιταμίνης D, όσο και η μειωμένη ικανότητα απορρόφησης του διαιτητικού ασβεστίου, είναι επικρατέστερες στους ηλικιωμένους. Ίσως σε ηλικιωμένα άτομα, ένα μεγαλύτερο ποσοστό διαιτητικού ασβεστίου παραμένει στο έντερο, διαθέσιμο για να δεσμεύσει οξαλικό άλας (Taylor et al., 2004).

Αν και τα υψηλότερα επίπεδα διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου δεν μείωσαν τον κίνδυνο σε ηλικιωμένους άνδρες, δεν φαίνεται και να τον αυξάνουν. Μέχρι σήμερα, κανένα στοιχείο δεν υποδεικνύει ότι ο διαιτητικός περιορισμός του ασβεστίου μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης πραγματικού σχηματισμού νεφρικών λίθων. Πράγματι, αρκετές μελέτες παρατήρησης και μια τυχαίοποιημένη μελέτη δείχνουν ότι οι δίαιτες που περιέχουν χαμηλές ποσότητες ασβεστίου είναι λιγότερο αποτελεσματικές στην πρόληψη των λίθων ασβεστίου των νεφρών, από τις δίαιτες που περιέχουν υψηλότερες ποσότητες ασβεστίου (Taylor et al., 2004).

Η γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων των Taylor et al. (2004) μπορεί να περιορίζεται επειδή αυτή η ομάδα αποτελείται από άρρενες και σε μεγάλο βαθμό λευκούς. Επιπλέον, αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να μην είναι γενικεύσιμα σε άνδρες ηλικίας κάτω των 40 ετών ή σε άνδρες που παρουσιάζουν υποτροπιάζουσα νεφρολιθίαση. Ωστόσο, οι περισσότεροι άνδρες έχουν το πρώτο συμβάν λίθου μετά την ηλικία των 40 ετών, και η παθοφυσιολογία της νεφρολιθίασης δεν είναι γνωστό ότι διαφοροποιείται μετά την δημιουργία ενός μόνο λίθου (Taylor et al., 2004).

Τα διαθέσιμα επιστημονικά αποδεικτικά στοιχεία υποστηρίζουν έναν βασικό ρόλο για το ασβέστιο και τη βιταμίνη D στη σκελετική υγεία, παρέχοντας μια υγιή βάση για τις DRIs (Dietary Reference Intakes, διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς). Τα αποδεικτικά στοιχεία, ωστόσο, δεν παρέχουν ακόμη τόσο μεγάλη βεβαιότητα ότι αυτά τα θρεπτικά συστατικά προσδίδουν οφέλη για, είτε σχετίζονται αιτιωδώς με, εξωσκελετικά αποτελέσματα/εκβάσεις υγείας. Επιπλέον, τα υπάρχοντα αποδεικτικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι σχεδόν όλα τα άτομα πληρούν τις ανάγκες τους σε επίπεδα πρόσληψης (RDA) που παρέχονται στην παρούσα έκθεση και, για τη βιταμίνη D, σε επίπεδα 25OHD τουλάχιστον 20 ng/ml (50 nmol/λίτρο) ακόμη και υπό συνθήκες ελάχιστης έκθεσης στον ήλιο. Επιπλέον, τα υψηλότερα επίπεδα δεν έχει αποδειχθεί ότι προσφέρουν με συνέπεια μεγαλύτερα οφέλη, αμφισβητώντας την έννοια ότι «το περισσότερο είναι καλύτερο». Διαπιστώνεται ότι ο επιπολασμός της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στον πληθυσμό της Βορείου Αμερικής έχει υπερεκτιμηθεί από ορισμένες ομάδες λόγω της χρήσης μη κατάλληλων σημείων αποκοπής που υπερβαίνουν σε μεγάλο

βαθμό τα επίπεδα που προσδιορίζονται στην παρούσα έκθεση. Οι συγκεντρώσεις 25OHD ορού πάνω από 30 ng/ml (75 nmol/λίτρο) δεν συσχετίζονται σταθερά με αυξημένο όφελος και έχουν εντοπιστεί κίνδυνοι για κάποια αποτελέσματα/εκβάσεις σε επίπεδα 25OHD πάνω από 50 ng/ml (125 nmol/λίτρο). Απαιτείται επιπρόσθετη έρευνα, συμπεριλαμβανομένων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών μεγάλης κλίμακας. Εν τω μεταξύ, υπάρχει επείγουσα ανάγκη ως προς την κλινική και δημόσια υγεία για την επίτευξη συναινετικών σημείων αποκοπής για την ανεπάρκεια της 25OHDορού για να αποφευχθούν προβλήματα, τόσο της υποβαθμισμένης όσο και της υπερβολικής θεραπείας (Ross et al., 2011).

Τα αποτελέσματα των Taylor et al. (2004) επιβεβαιώνουν τη σημασία των μεμονωμένων διαιτητικών παραγόντων στην ανάπτυξη συμπτωματικών λίθων στους νεφρούς. Τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο πρέπει να αξιολογούνται ως μέρος μιας δίαιτας για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής νεφρικού λίθου. Αν και η πρόσληψη βιταμίνης C σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λίθου, η υψηλή ποσότητα καλίου σε τροφές πλούσιες σε βιταμίνη C υποδηλώνει ότι ο περιορισμός της πρόσληψης διατροφικής βιταμίνης C σε άνδρες με νεφρολιθίαση οξαλικού ασβεστίου είναι αδικαιολόγητη. Ωστόσο, οι Taylor et al. (2004) συνιστούν οι ασθενείς που σχηματίζουν λίθους από οξαλικό ασβέστιο να απέχουν από την κατανάλωση συμπληρωματικής βιταμίνης C. Τα ευρήματα των Taylor et al. (2004) δείχνουν επίσης ότι η συσχέτιση μεταξύ διαιτητικών παραγόντων και σχηματισμού νεφρικών λίθων ποικίλει ανάλογα με την ηλικία και τον ΔΜΣ. Οι κλινικές μελέτες στο μέλλον πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το μέγεθος και την ηλικία των συμμετεχόντων που σχηματίζουν λίθους και απαιτούνται περισσότερες έρευνες για τον εντοπισμό του μηχανισμού με τον οποίο το μέγεθος του σώματος και η ηλικία επηρεάζουν τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων (Taylor et al., 2004).

Οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ζωικές πρωτεΐνες έχει αναγνωριστεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο σχηματισμού λίθων, πιθανώς αυξάνοντας το όξινο φορτίο (το οποίο μειώνει την έκκριση κιτρικού και αυξάνει την απέκκριση του ασβεστίου, δευτερογενώς ως προς την αυξημένη απομάκρυνση από τα οστά) και την παραγωγή και έκκριση ουρικού οξέος. Αν και δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες που να παρέχουν σαφείς ενδείξεις κλινικών αποτελεσμάτων για την πρόληψη της νεφρολιθίασης και της υπέρτασης, μερικές μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι η υιοθέτηση δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο, με αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών και μειωμένη πρόσληψη λίπους, είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της νεφρολιθίασης Taylor and Curhan (2006). Σε κάθε περίπτωση, μια δίαιτα με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε ζωικές πρωτεΐνες και υψηλότερη πρόσληψη φυτικών προϊόντων, δεν παρέχει ιδιαίτερες αντενδείξεις στον ηλικιωμένο ασθενή με νεφρολιθίαση, αν και η συνολική διατροφική κατάσταση τέτοιων ασθενών πρέπει πάντοτε να αξιολογείται με μεγάλη προσοχή (Prezioso et al., 2015).

Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρησιμότητα της μείωσης της περιεκτικότητας του διαιτολογίου σε οξαλικό είναι χαμηλές Taylor and Curhan (2006). Έτσι, στους ηλικιωμένους, το ζήτημα αυτό παραμένει αμφίβολο. Σε ασθενείς με νεφρολιθίαση με υψηλή δραστηριότητα της νόσου,

όταν η δίαιτα δεν είναι αποτελεσματική, συνιστάται συχνά η χρήση φαρμάκων και συμπληρωμάτων διατροφής (θειαζιδικά διουρητικά, αλλοπουρινόλη, κιτρικά άλατα κ.λπ.). Δεν υπάρχουν διαφορές στη συνταγογράφηση φαρμακολογικής θεραπείας στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς με νεφρική λίθο, αν και θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στη χρήση των διουρητικών (Sonnenblick, μελέτη παρατήρησης 1993, στοιχεία L) για αιμοδυναμικούς λόγους και για τη μεγαλύτερη συχνότητα μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε αυτό το εύρος ηλικίας. Στην περίπτωση ηλικιωμένων ασθενών με νεφρολιθίαση, σε θεραπεία με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, θα πρέπει επίσης να δοθεί προσοχή στη χρήση κιτρικών αλάτων καλίου (Prezioso et al., 2015).

Στο πείραμα των Ramosetal. (2014), η χορήγηση ασβεστίου μείωσε σημαντικά τον σχηματισμό λίθων ασβεστίου. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η συμπλήρωση ασβεστίου στη δίαιτα μειώνει τη συχνότητα της λιθίασης. Οι Sorensen et al. (2012) πραγματοποίησαν μια μελέτη κούρτης 10.000 γυναικών τις οποίες παρακολούθησαν για 20 χρόνια, οι οποίες έλαβαν ραδιενεργό ασβέστιο. Βρήκαν μια μείωση στο σχηματισμό λίθων τουλάχιστον κατά 45% σε ασθενείς που έλαβαν συμπληρώματα ασβεστίου στη διατροφή, περίπου 1.500 mg/ημέρα, σε σύγκριση με ασθενείς με περιορισμό του διαιτητικού ασβεστίου. Ο περιορισμός του διαιτητικού ασβεστίου μειώνει την ικανότητα αυτού του κατιόντος να σχηματίζει άλατα οξαλικού ασβεστίου στον εντερικό αυλό, με αποτέλεσμα αυξημένη απορρόφηση οξαλικού οξέος και αύξηση της οξαλουρίας, 35 αλλά είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η κατανάλωση περισσότερων από 2.150 mg ασβεστίου αυξάνει στα 17% τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικών λίθων (Ramos et al., 2014).

Μέχρις ότου επιτευχθεί συναίνεση των δεδομένων από κλινικές μελέτες, διαπιστώνεται η καταλληλότερη χρήση ασβεστίου τόσο σε ασθενείς με μη CKD όσο και σε ασθενείς με CKD, είναι συνετό να σταθμίζονται προσεκτικά τα σχετικά οφέλη και οι κίνδυνοι υψηλής πρόσληψης ασβεστίου. Έχει προταθεί ότι δεν απαιτούνται αλλαγές στις προσλήψεις ασβεστίου σε παιδιά, εφήβους ή νέους έως μεσήλικες. Ωστόσο, αυτοί οι ερευνητές δίνουν προσοχή στο γεγονός ότι σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (ηλικίας άνω των 70 ετών), η συμπλήρωση ασβεστίου θα πρέπει να περιορίζεται ώστε να αποτρέπεται η συνολική διατροφική πρόσληψη που υπερβαίνει τις διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς (δηλ. από τα συμπληρώματα πρέπει να ληφθούν υπόψη). Είναι σκόπιμο να ληφθούν υπόψη παρόμοιες προφυλάξεις κατά τον προσδιορισμό της πρόσληψης ασβεστίου σε ασθενείς με CKD, αλλά με την πρόσθετη προειδοποίηση ότι πρέπει επίσης να συμπεριληφθούν και άλλες πηγές ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένων των συνδετικών μέσων διατροφής, διαπίδυσης και φωσφορικών (Peacock, 2010).

Σημαντικές πηγές ασβεστίου σε τρόφιμα περιλαμβάνουν τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα επιλεγμένα λαχανικά χαμηλής περιεκτικότητας σε οξαλικά, τα όσπρια, τα καρύδια και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα (fortified foods). Για τη βιταμίνη D, πρωταρχικές πηγές είναι τα ενισχυμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα εμπλουτισμένα τρόφιμα και τα λιπαρά ψάρια. Με βάση τις έρευνες των εθνικών κυβερνήσεων στις ΗΠΑ και τον Καναδά, φαίνεται ότι οι περισσότερες ομάδες έχουν επαρκή

πρόσληψη ασβεστίου (όπως ορίζεται από τις προσλήψεις πάνω από την EAR), με εξαίρεση τα κορίτσια ηλικίας 9-18 ετών που έχουν υψηλές απαιτήσεις. Τα δεδομένα υπογραμμίζουν την ανάγκη αύξησης της πρόσληψης ασβεστίου μεταξύ των κοριτσιών κατά τη μέση έως την ύστερη παιδική ηλικία και την εφηβεία. Αντίθετα, μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, μπορεί να αφορά υψηλή πρόσληψη ασβεστίου από συμπληρώματα. Όσον αφορά τη βιταμίνη D, η μέση πρόσληψη από τα τρόφιμα τείνει να είναι μικρότερη από 400 IU/d, αλλά τα επίπεδα 25OHD ήταν πάνω από 20 ng/ml (50 nmol/λίτρο) σε αντιπροσωπευτικά δείγματα. Έτσι, βάσει αυτών των δεδομένων και ενός επιπέδου 20 ng/ml (50 nmol/λίτρο) που αναγνωρίστηκε ως ικανοποιητικό για τις ανάγκες τουλάχιστον του 97,5% του πληθυσμού σε όλες τις ομάδες σταδίου ζωής, φαίνεται ότι η πλειοψηφία του πληθυσμού της Βορείου Αμερικής ικανοποιεί τις ανάγκες της για βιταμίνη D. Παρ' όλα αυτά, οι υποομάδες ατόμων, ιδιαίτερα εκείνων με κακή διατροφή, εκείνοι που ζουν σε βόρειο γεωγραφικό πλάτος ή σε ιδρύματα, ή εκείνοι με σκοτεινή δερματική χρώση ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να μην καλύψουν τις ανάγκες τους, ιδίως αν τα επίπεδα 25OHD είναι κάτω από 16 ng/ml (40 nmol/λίτρο), το επίπεδο που προσδιορίστηκε ως η μέση απαίτηση όπως συζητήθηκε παραπάνω (Ross et al., 2011).

Τελευταίο αλλά όχι λιγότερο σημαντικό είναι το ζήτημα της διάρκειας μιας μελέτης. Η μελέτη WHI που ευνοεί τη λιθίαση κάλυψε μακρά περίοδο 7 ετών. Ομοίως, η μελέτη NHSI διήρκεσε 12 χρόνια. Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι και οι δύο μελέτες έχουν επαρκές χρονικό διάστημα για τη διάγνωση σημαντικής κλινικής λιθίασης. Οι υπόλοιπες μελέτες, είτε υπέρ είτε κατά της λιθίασης, έχουν πολύ μικρότερη παρακολούθηση (έως 3 χρόνια). Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι αυτή η χρονική περίοδος είναι πολύ μικρή για να διαπιστωθεί η σχετική κλινική ουρολιθίαση (Kozyrakis et al., 2017).

Συνοπτικά, φαίνεται ότι τα συμπληρώματα ασβεστίου, πιθανώς σε συνδυασμό με την αντι-οστεοπορωτική θεραπεία, δεν προδιαθέτουν στο σχηματισμό λιθίασης τόσο στις γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση όσο και στους μη οστεοπορωτικούς ηλικιωμένους άνδρες (Kozyrakis et al., 2017).

Σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές και σε νεότερες γυναίκες, η μακροχρόνια επίδραση των συμπληρωμάτων αντιστρέφεται, προδιαθέτοντας σε σχηματισμό ουρολίθων σε μακροπρόθεσμη βάση. Η κατανάλωση συμπληρωμάτων ασβεστίου με τα γεύματα θα μπορούσε να διαδραματίσει προστατευτικό ρόλο στις γυναίκες και τα νεαρούς άρρενες. Υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι τα συμπληρώματα που περιέχουν κιτρικό μπορεί να έχουν ένα πλεονέκτημα έναντι των υπολοίπων συμπληρωμάτων ασβεστίου, ιδιαίτερα όταν καταναλώνονται κατά τη διάρκεια του γεύματος (Kozyrakis et al., 2017).

Είναι προφανές ότι πρέπει να διεξαχθούν υψηλότερης ποιότητας, καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για να διευκρινιστεί ο ρόλος των συμπληρωμάτων ασβεστίου στην υγεία του ουροποιητικού συστήματος. Η δόση στοιχειακού ασβεστίου, το είδος του χορηγούμενου παράγοντα και η σύνδεσή του με τα γεύματα πρέπει να είναι σαφείς. Η προσεκτική επιλογή του πληθυσμού της μελέτης, συνοδευόμενη από την προσεκτική παρακολούθηση της συνολικής κατανάλωσης ασβεστίου, την σχολαστική καταγραφή της διατροφής, την παρουσία

συννοσηρότητας και την ιατρική περίθαλψη, αποτελούν παράγοντες που έχουν μεγάλη σημασία για να επιτευχθεί ένα σαφές και σταθερό συμπέρασμα. Συνιστάται διάρκεια μεγαλύτερη των 5 ετών. Μέχρι τότε, οι γιατροί που συμβουλεύουν τους ασθενείς τους να λαμβάνουν ασβέστιο με ή χωρίς βιταμίνη D θα πρέπει επίσης να τους ενημερώνουν για τη δυνατότητα ανάπτυξης λιθίασης στα ούρα (Kozyrakis et al., 2017).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, Fournier A, Massy ZA, 2009. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1128–1135.

Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR, 2011. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 342:d2040.

Bolland M, Grey A, Reid I, 2013. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. *Ther Adv Drug Saf* 4(5):199-210.

Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, Reid IR, 2015. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 29;351:h4580.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Meunier PJ, 1992. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327:1637-1642.

Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ, 2016. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 165(12):856-866.

Clark JY, Thompson IM, Optenberg SA, 1995. Economic impact of urolithiasis in the United States. *J Urol* 154(6):2020-4.

Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C, 2006. Calcium- and vitamin D-3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 21(3):397-405.

Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacour B, 2004. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res* 32(3):241-7.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE, 1997. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337(10):670-676.

Diaz-Lopez B, Cannata-Andia JB, 2006. Supplementation of vitamin D and calcium: advantages and risks. *Nephrol Dial Transplant* 21:2375-7.

Domrongkitchaiporn S, Ongphiphadhanakul B, Stitchantrakul W, Chansirikarn S, Puavilai G, Rajatanavin R, 2002. Risk of calcium oxalate nephrolithiasis in postmenopausal women supplemented with calcium or combined calcium and estrogen. *Maturitas* 41(2):149-56.

Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Worcester EM, 2008. Role of interstitial apatite plaque in pathogenesis of the common calcium oxalate stone. *Seminars in nephrology* 28(2):111-119.

Gahche J, Bailey R, Burt V, Hughes J, Yetley E, Dwyer J, Picciano MF, McDowell M, Sempos C, 2011. Dietary supplement use among U.S. adults has increased since NHANES III (1988-1994). *NCHS Data Brief* (61):1-8.

Haghighi A, Samimagham H, Gohardehi G, 2013. Calcium and vitamin D supplementation and risk of kidney stone formation in postmenopausal women. *Iran J Kidney Dis* 7(3):210-3.

Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L, 1994. A comparison of the effects of oestrogen/progestogen, high-dose oral calcium, intermittent cyclic etidronate and an ADFR regime on calcium kinetics and bone mass in postmenopausal women with spinal osteoporosis. *Osteoporos Int* 4(4):191-203.

Heaney RP, 2008. Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J Am Coll Nutr* 27:519-27.

Hsia J, Heiss G, Ren H et al., 2007. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 115(7):846-854.

Hyams ES, Matlaga BR, 2014. Economic impact of urinary stones. *Transl Androl Urol.* 3(3): 278-283.

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al., 2006. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-83. Erratum in: *N Engl J Med* 9;354(10):1102.

Knoll T, 2010. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis. *European Urology Supplement* 9(12):802-806.

Koul PA, Ahmad SH, Ahmad F, Jan RA, Shah SU, Khan UH, 2011. Vitamin D Toxicity in Adults: A Case Series from an Area with Endemic Hypovitaminosis D. *Oman Med J* 26(3):201-204.

Kozyrakis D, Paridis D, Karatzas A, Soukias G, Dailiana Z, 2017. Do Calcium Supplements Predispose to Urolithiasis? *Curr Urol Rep.* (2017)18:17.

Lotan Y, Cadeddu JA, Roerhborn CG, Pak CY, Pearle MS, 2004. Cost-effectiveness of medical management strategies for nephrolithiasis. *J Urol* 172(6 Pt 1):2275-81.

Marickar YM and Vijay A, 2009. Female stone disease: the changing trend. *Urol Res* 37: 337-340.

Μελέκος ΜΔ, Γκράβας Σ, Μπουρόπουλος Κ, Ζαχαρής Γ, 2005. Λιθίαση ουροποιητικού. Στο: Μελέκος Μ.Δ. Σύγχρονη Ουρολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, σελ. 303-310.

Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M, Chen P, Marin F, Krege JH, et al., 2007. Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 92(9):3535-41.

Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR, Deftos LJ, Sexton G, 1990. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann Intern Med* 112(1)29-34.

Peacock M, 2010. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 Suppl 1:S23-30.

Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, 2005. Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 173(3):848-57.

Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, Bianchi G, Borghi L, Caione P, Carini M, Caudarella R, Ferraro M, Gambaro G, Gelosa M, Guttilla A, Illiano E, Martino M, Meschi T, Messa P, Miano R, Napodano G, Nouvenne A, Rendina D, Rocco F, Rosa M, Sanseverino R, Salerno A, Spatafora S, Tasca A, Ticinesi A, Travaglini F, Trinchieri A, Vespasiani G, Zattoni F. CLU Working Group, 2015. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl* 87(2):105-20.

Ramos MF, de Santana LG, Rasvickas CV, Teixeira Vde P, Schor N, 2014. Effect of vitamin D₃ overdose and calcium supplementation in experimental nephrolithiasis model. *J Bras Nefrol* 36(2):132-8.

Reid IR, Ames R, Mason B, et al., 2008. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. *Arch Intern Med* 168(20):2276-82.

Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, et al., 2006. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 119(9):777-85.

Reinwald S, Weaver CM, Kester JJ, 2008. The health benefits of calcium citrate malate: a review of the supporting science. *Adv Food Nutr Res.* 54:219-346.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al., 2011. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 96(1):53-58.

Rowlands C, Zyada A, Zouwail S, Joshi H, Stechman MJ, Scott-Coombes DM, 2013. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 95(7):523-528.

Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR, 2005. Urologic Diseases in America Project. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed population: opportunity for disease management? *Kidney Int* 68(4):1808-14.

Shea B., Wells G., Cranney A. et al., 2002. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 23:552-559.

Siener R, 2006. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res* 34(2):131-3.

Sorensen MD, Eisner BH, Stone KL, et al., 2012. Impact of Calcium Intake and Intestinal Calcium Absorption on Kidney Stones in Older Women: The Study of Osteoporotic Fractures (SOF). *J Urol* 187(4):1287-1292.

Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A, 2007. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50

years and older: a meta-analysis. *Lancet* 370(9588):657-66. Review. Erratum in: *Lancet* 2012 Sep 1;380(9844):806.

Tang J, McFann KK, Chonchol MB, 2012. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-94. *Nephrol Dial Transplant* 27:4385-9.

Taylor EN, Curhan GC, 2006. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis* 48(6):905-15.

Taylor EN, Curhan GC, 2008. Determinants of 24-hour Urinary Oxalate Excretion. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 3(5):1453-1460.

Taylor EN, Fung TT, Curhan GC, 2009. DASH-Style Diet Associates with Reduced Risk for Kidney Stones. *JASN* (10):2253-2259.

Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC, 2004. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 15(12):3225-32.

Trinchieri A, Rovera F, Nespoli R, Currò A, 1996. Clinical observations on 2086 patients with upper urinary tract stone. *Arch Ital Urol Androl* 68(4):251-62.

Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, et al., 2011. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 94(1):270-7.

Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, ChowWH, Park Y., 2013. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med* 173(8):639-46.

Yasui T, Itoh Y, Okada A, Hamamoto S, Hirose M, Kobayashi T, et al., 2009. Alendronate reduces the excretion of risk factors for calcium phosphate stone formation in postmenopausal women with osteoporosis. *Urol Int* 83(2):226-9.

Διαδίκτυο

U.S. Preventive Services Task Force, 2016. Internet Citation: *Final Recommendation Statement: Vitamin D and Calcium to Prevent Fractures: Preventive Medication*. December 2016. Available at:
<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/vitamin-d-and-calcium-to-prevent-fractures-preventive-medication>