

Joanna Milart, Katarzyna Jobs, Anna Jung

Hiperkalciuria idiopatyczna

Idiopathic hypercalciuria

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej – Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska.

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Katarzyna Jobs, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej – Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska

Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland.

Head of the Department: Associate Professor Bolesław Kalicki, MD, PhD

Correspondence: Associate Professor Katarzyna Jobs, MD, PhD, Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland

Streszczenie

Hiperkalciuria idiopatyczna jest jednym z najczęściej rozpoznawanych zaburzeń metabolicznych u dzieci i dorosłych z kamicy układu moczowego. Za zwiększone wydalanie wapnia z moczem uważa się wartości powyżej 4 mg/kg masy ciała/dobę. Do oszacowania stopnia hiperkalciurii może również służyć współczynnik wapniowo-kreatyninowy obliczany z porannej porcji moczu. Objawy hiperkalciurii są niecharakterystyczne. Mogą nimi być m.in. bóle brzucha, krwinkomocz, krwimocz, nawracające zakażenia układu moczowego, leukocyturia czy zaburzenia dyzuryczne. Podstawowa konsekwencja zaburzenia to tworzenie złogów w drogach moczowych. Na podstawie testu Paka wyodrębniono trzy typy hiperkalciurii: absorpcyjny, nerkowy i resorpcyjny. Na patogenезę hiperkalciurii idiopatycznej prawdopodobnie składają się zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Możliwe, że choroba ma charakter poligenowy, a ekspresja wielu genów różni się u poszczególnych chorych. Przypuszcza się, że u pacjentów z idiopatyczną hiperkalciurią występuje większa liczba receptorów dla witaminy D lub mogą być oni bardziej wrażliwi na działanie tego związku. Dodatkowym czynnikiem mającym wpływ na stopień hiperkalciurii, a także dynamikę kamicy układu moczowego jest dieta. Wydaje się też, że stosowanie właściwej podaży witaminy D może zmniejszać tendencję do tworzenia złogów zawierających kryształy wapnia. Coraz częściej postuluje się, że hiperkalciuria absorpcyjna, resorpcyjna i nerkowa są różnymi obliczami tej samej choroby, pojawiającymi się naprzemiennie. Podkreślenia wymaga również związek kamicy układu moczowego i hiperkalciurii idiopatycznej z obniżoną gęstością kości, która występuje we wszystkich grupach pacjentów, w tym u dzieci.

Słowa kluczowe: hiperkalciuria, kamica, układ moczowy, witamina D, gęstość kości, dzieci

Abstract

Idiopathic hypercalciuria is one of the most commonly diagnosed metabolic disorders in paediatric and adult patients with urolithiasis. Increased urinary calcium excretion is defined as >4 mg/kg per day. The degree of hypercalciuria can be also estimated based on calcium/creatinine ratio, which is calculated from the morning urine sample. Symptoms of hypercalciuria are nonspecific and may include e.g. abdominal pain, haematuria, recurrent urinary tract infections, leukocyturia or dysuria. The disorder primarily leads to formation of urinary deposits. Three types of hypercalciuria, i.e. absorptive, renal and resorptive, were distinguished based on Pak's test. The pathogenesis of idiopathic hypercalciuria probably involves both genetic and environmental factors. It is likely that the disease is polygenic in nature, with a varying expression of multiple genes among patients. It is believed that patients with idiopathic hypercalciuria have an increased number of vitamin D receptors or show higher susceptibility to this compound. Diet is another factor affecting the degree of hypercalciuria and the dynamics of urolithiasis. It also seems that adequate vitamin D supplementation can reduce the predisposition to form calcium crystal deposits. It is increasingly postulated that absorptive, renal and resorptive types of hypercalciuria represent different, alternately occurring manifestations of the same disease. Furthermore, it should be emphasised that urolithiasis and idiopathic hypercalciuria are associated with decreased bone density, which is observed in all patient populations, including children.

Key words: hypercalciuria, urolithiasis, urinary tract, vitamin D, bone density, children

Hiperkalciuria idiopatyczna (HI) jest jednym z najczęściej rozpoznawanych zaburzeń metabolicznych u osób z kamicą układu moczowego. Szacuje się, że występuje w 30–60% dorosłych i 40% dzieci obciążonych tą chorobą^(1,2). Obserwacje dotyczące nadmierne go wydalania wapnia z moczem poczynił już w 1939 roku Flocks, a termin „hiperkalciuria idiopatyczna” po raz pierwszy został użyty w 1953 roku przez Albrighta i wsp. w celu wyodrębnienia grupy pacjentów z kamicą układu moczowego, hiperkalciurią i normokalcemią, u których nie stwierdzono innych możliwych przyczyn tego stanu (np. pierwotnej nadczynności przytarczyc, nadczynności tarczycy czy zatrucia witaminą D)^(3,4). W 1975 roku Pak i wsp. opracowali test obciążenia wapniem, na którego podstawie zaproponowali podział hiperkalciurii na trzy typy: absorpcyjną, nerkową i resorpcyjną⁽⁴⁾.

Za zwiększone wydalanie wapnia z moczem uważa się wartości powyżej 4 mg/kg masy ciała/dobę u dzieci lub u dorosłych 300 mg/dobę (7,5 mmol/dobę) u mężczyzn i 250 mg/dobę (6,25 mmol/dobę) u kobiet. Do oszacowania stopnia hiperkalciurii może również służyć współczynnik wapniowo-kreatyninowy (Ca/Kr), obliczany z porannej porcji moczu. Jednak z uwagi na dużą rozpiętość dostępnych w literaturze norm, zależnych od wieku, masy ciała, a także szerokości geograficznej, interpretacja wskaźnika Ca/Kr może sprawiać pewną trudność, szczególnie u najmłodszych pacjentów (tab. 1–3). Z tego powodu niektórzy autorzy podają, że wskazane jest korzystanie z norm ustalonych w populacji zamieszkującej jak najbardziej zbliżony obszar geograficzny⁽⁵⁾.

Normy wydalania wapnia z moczem w zależności od wieku:

- według Hoppego⁽⁶⁾ (tab. 1);
- według Dobrzańskiej⁽⁷⁾ (tab. 2);
- według Mayo Clinical Laboratories⁽⁸⁾ (tab. 3).

Objawy hiperkalciurii są niecharakterystyczne. Mogą nimi być m.in. bóle brzucha, krwinkomocz, krwiomocz, nawracające zakażenia układu moczowego, leukocyturia czy zaburzenia dyzuryczne^(1,9). Podstawową konsekwencją hiperkalciurii jest tworzenie złożeń w drogach moczowych.

Na podstawie testu obciążenia wapniem, stworzonego przez Paka, a zmodyfikowanego przez Stapletona, wyróżnia się

| Wiek Age | Wskaźnik Ca/Kr Ca/Kr ratio | |
|----------------------------|-------------------------------|------|
| | mol/mol | g/g |
| <12 miesięcy <12 months | <2,2 | 0,8 |
| 1–3 lata 1–3 years | <1,5 | 0,53 |
| 3–5 lat 3–5 years | <1,1 | 0,4 |
| 5–7 lat 5–7 years | <0,8 | 0,3 |
| >7 lat >7 years | <0,6 | 0,21 |

Tab. 1. Normy według Hoppego i wsp.⁽⁶⁾

Tab. 1. Standards according to Hoppe et al.⁽⁶⁾

Idiopathic hypercalciuria (IH) is one of the most commonly diagnosed metabolic disorders in patients with urolithiasis. It is estimated that IH affects 30–60% of adults and 40% of children with this condition^(1,2). Observations related to an increased urinary calcium excretion were already made in 1939 by Flocks, and the term “idiopathic hypercalciuria” was first used in 1953 by Albright *et al.* to distinguish a group of patients with urolithiasis, hypercalciuria and normocalcaemia, in whom no other cause could be identified (e.g. primary hyperparathyroidism, hyperthyroidism or vitamin D intoxication)^(3,4). In 1975, calcium load test was developed by Pak *et al.*, which allowed to distinguish three types of hypercalciuria: absorptive, renal and resorptive⁽⁴⁾.

Increased urinary calcium excretion is defined as >4 mg/kg of body weight per day in children, 300 mg/day (7.5 mmol/day) in adult men and 250 mg/day (6.25 mmol/day) in adult women. The degree of hypercalciuria can be also estimated based on calcium/creatinine (Ca/Kr) ratio, which is calculated from the morning urine sample. However, the interpretation of Ca/Kr ratio may prove difficult, especially in younger patients, due to the large range of standards available in the literature, which depend on age, body weight and latitude (Tabs. 1–3). Therefore, some authors claim that it is advisable to apply standards for a population in the closest geographical region⁽⁵⁾.

Age-related standard range of urinary calcium excretion:

- according to Hoppe⁽⁶⁾ (Tab. 1);
- according to Dobrzańska⁽⁷⁾ (Tab. 2);
- according to Mayo Clinical Laboratories⁽⁸⁾ (Tab. 3).

The symptoms of hypercalciuria are nonspecific and may include e.g. abdominal pain, haematuria, recurrent urinary tract infections, leukocyturia or dysuria^(1,9). The disorder primarily leads to formation of deposits in the urinary tract. Three types of hypercalciuria can be distinguished based on the calcium load test developed by Pak and modified by Stapleton, and these include: 1) absorptive hypercalciuria with dominant, increased gastrointestinal calcium adsorption, transient increase in serum calcium levels and a resultant suppression of the parathyroid gland; 2) renal hypercalciuria, where the impaired calcium reabsorption in renal tubules with resultant hypercalciuria leads to an increased synthesis of parathyroid hormone and vitamin D metabolites, and 3) resorptive hypercalciuria with an increased

| Wiek Age | Wskaźnik Ca/Kr Ca/Kr ratio | |
|----------------------------|-------------------------------|-------|
| | mol/mol | mg/mg |
| 0–6. m.ż. 0–6 months | <2,24 | <0,8 |
| 7.–12. m.ż. 7–12 months | <1,68 | <0,6 |
| >2. r.ż. >2 years | <0,56 | <0,2 |

Tab. 2. Normy według Dobrzańskiej i wsp.⁽⁷⁾

Tab. 2. Standards according to Dobrzańska et al.⁽⁷⁾

trzy typy hiperkalciurii: 1) absorpcyjny, w którym dominuje zwiększone wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym, przejściowe zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, a w efekcie supresja przytarczyc; 2) nerkowy, w którym defekt reabsorpcji wapnia w kanalikule nerkowym z następczą hiperkalciurią prowadzi do zwiększenia syntezy parathormonu i metabolitów witaminy D, oraz 3) resorpcyjny, w którym problem stanowi nadmierna produkcja parathormonu, prowadząca do zwiększonego uwalniania wapnia z kości, ale również do zwiększenia syntezy witaminy D i zwiększonej reabsorpcji wapnia w jelitach^(1,9-11).

Test polega na wykonaniu dwóch czterogodzinnych zbiórek moczu, w którym oznacza się stężenie wapnia i kreatyniny, a następnie wylicza wskaźnik wapniowo-kreatyninowy. Pierwszą zbiórkę rozpoczyna się rano, po oddaniu pierwszej porcji moczu. Drugą – po doustnym obciążeniu wapniem (w dawce 1000 mg wapnia/1,73 m² powierzchni ciała). Przed rozpoczęciem badania pacjenci powinni pozostawać przez 7 dni na diecie bez wapnia i z ograniczeniem sodu^(9,10). Po stwierdzeniu absorpcyjnego typu zaburzenia w przypadku normalizacji calciurii po tygodniowym stosowaniu diety z ograniczeniem wapnia rozpoznawana jest hiperkalciuria absorpcyjna typu II, natomiast bez normalizacji calciurii – typu I. Typ III, pierwotnie spowodowany defektem wchłaniania zwrotnego fosforanów w cewce nerkowej, występuje najrzadziej. Jeżeli wynik testu wskazuje na hiperkalciurię nerkową, a poziom parathormonu jest prawidłowy, należy wykonać przedłużony test głodzenia (pacjent od godziny 18:00 w dniu poprzedzającym badanie nie przyjmuje posiłków). W dniu badania od rana wykonuje się trzy jednogodzinne zbiórki moczu. Utrzymywanie się w nich podwyższonych wartości wskaźnika wapniowo-kreatyninowego wyklucza przedłużone wchłanianie wapnia z jelit, co potwierdza nerkowy charakter defektu^(9,10).

Hiperkalciuria idiopatyczna jest zaburzeniem, na którego patogenezę prawdopodobnie składają się zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Wśród czynników środowiskowych mających wpływ na występowanie kamicy moczowej podnosi się ostatnio znaczenie ocieplenia klimatu, które może stanowić przyczynę zwiększenia liczby chorych z kamicią. Udowodniono większą częstość występowania hiperkalciurii i kamicy układu moczowego u krewnych osób z tymi zaburzeniami, co sugeruje genetyczne podłoże choroby⁽¹⁾. Nieznany jest natomiast konkretny gen lub geny predysponujące do ujawnienia się zaburzeń. Możliwe, że choroba ma charakter poligenowy, a ekspresja wielu genów może się różnić u poszczególnych chorych. Za geny predysponujące uważa się: *VDR*, *sAC*, *CaSR* oraz *CLDN16* – dla receptora witaminy D (*vitamin D receptor*, *VDR*), dla rozpuszczalnej cykazy adenylowej (*soluble adenylyl cyclase*, *sAC*), dla receptora wapniowego (*calcium-sensing receptor*, *CaSR*) oraz dla kładyny-16 (*claudin-16*, *CLDN16*) w jelitach, nerkach i kościach, które odpowiadają za gospodarkę wapniem^(11,12). Istnieją hipotezy, że pacjenci z HI mogą mieć więcej *VDR* lub być bardziej wrażliwi na działanie witaminy D, w związku z czym stwierdza się u nich wyższe

synthesis of parathyroid hormone leading both to an increased release of calcium from bones as well as to an increased vitamin D synthesis and gastrointestinal calcium reabsorption^(1,9-11).

The test involves collection of two 4-hour urine samples, which are assayed for calcium and creatinine levels. Then, calcium/creatinine ratio is calculated. The first urine collection begins in the morning, after passing the first portion of urine. The second urine collection is initiated after an oral calcium administration (at a dose of 1000 mg calcium/1.73 m² body surface area). Patients should avoid calcium-containing products and limit their sodium intake for 7 days before the test^(9,10). Type II absorptive hypercalciuria is diagnosed if calciuria normalisation is achieved after a 7-day calcium-limited diet, while the absence of normalisation indicates type I absorptive hypercalciuria. Type III absorptive hypercalciuria, which is primarily caused by an impaired renal phosphate reabsorption, is the least common. If the test indicates renal hypercalciuria, and the parathyroid hormone levels are within normal limits, prolonged fasting test should be performed (no meals from 6.00 p.m. the day before the test). On the test day, three one-hour urine samples are collected from morning. An increased calcium/creatinine ratio in these samples excludes long-term intestinal calcium absorption, which confirms the renal nature of the disorder^(9,10).

Genetic and environmental factors probably contribute to the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Among the environmental factors affecting the development of urolithiasis, more importance has been recently attached to global warming, which may account for the increased number of patients with urolithiasis. It was shown that the incidence of hypercalciuria and urolithiasis is higher among relatives, which indicates that the disorder has a genetic aetiology⁽¹⁾. However, the specific gene(s) predisposing to the development of the disorder remains unknown. It is possible that the disease is polygenic in nature, and the expression of multiple genes can vary among different patients. The following genes are considered predisposing factors: *VDR*,

| Wiek Age | Wskaźnik Ca/Kr Ca/Kr ratio | |
|---|-------------------------------|-------|
| | mg/g | mg/mg |
| 0.–12. m.ż. 0–12 months | <2100 | 2,1 |
| 13.–24. m.ż. 13–24 months | <450 | 0,45 |
| 25. m.ż. – 5 lat 25 months – 5 years | <350 | 0,35 |
| 6–10 lat 6–10 years | <300 | 0,3 |
| 11–18 lat 11–18 years | <260 | 0,26 |
| ≥19 lat ≥19 years | <220 | 0,22 |

Tab. 3. Normy według Mayo Clinical Laboratories⁽⁸⁾

Tab. 3. Standards according to Mayo Clinical Laboratories⁽⁸⁾

niż w populacji ogólnej stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽¹³⁾. Jak dotąd liczba badań u pacjentów z HI dotyczących roli zmienionego metabolizmu i działania witaminy D oraz jej wpływu na hiperkalciurię jest ograniczona. U około 30% chorych z HI stwierdzono zwiększone stężenie krążącego metabolitu nerkowego $1,25\text{OH}_2\text{D}$, ale powód jego zwiększonej produkcji pozostaje nieznan. Nie zaobserwowano także wpływu podwyższonego poziomu $1,25\text{OH}_2\text{D}$ na stężenie PTH. W badaniach na zwierzętach (model szczura z hiperkalciurią) zwiększona liczba receptorów dla witaminy D była odpowiedzialna za zwiększone wchłanianie wapnia z jelit i zwiększoną resorpcję kostną, jednak wpływ witaminy D i VDR na nerkową utratę wapnia pozostaje niejasny. Przyszłe badania powinny mieć zatem na celu wyjaśnienie tej zależności, ponieważ wiadomo, że w odpowiedzi na witaminę D rośnie reabsorpcja wapnia w cewce dystalnej⁽¹⁴⁾.

Dodatковым czynnikiem mającym wpływ na stopień hiperkalciurii oraz dynamikę kamicy układu moczowego jest dieta. Udowodniono, że ograniczenie podaży wapnia i magnezu w diecie prowadzi do zwiększenia puli niezwiązanych szczawianów w jelitach, a tym samym nasila tworzenie złożeń w układzie moczowym⁽¹⁵⁾. Dlatego u chorych z HI i kamicy układu moczowego zaleca się stosowanie diety normowapniowej, z ograniczeniem podaży soli, cukrów prostych i nadmiaru białka zwierzęcego, a także przyjmowanie zwiększonej ilości płynów (najlepiej niskozmineralizowanych), tak aby ciężar właściwy porannego moczu nie przekraczał $1,010\text{--}1,015\text{ g/cm}^3$ ^(13,15). Wydaje się również, że stosowanie odpowiedniej dla wieku podaży witaminy D, poza innymi korzystnymi działaniami szeroko opisywanymi w literaturze, może zmniejszać tendencję do tworzenia złożeń zawierających kryształki wapnia^(13,15). Trzeba jednak zauważyć, że z powodu małej liczby badań dotyczących wpływu podaży tego związku na aktywność tworzenia złożeń u dzieci z kamicy układu moczowego i HI suplementacja u nich witaminy D nie należy do standardów postępowania, a decyzja o jej włączeniu do leczenia powinna być rozpatrywana indywidualnie. Zaleca się też u tych pacjentów monitorowanie parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej i aktywności kamicy układu moczowego⁽¹⁵⁾.

Według aktualnych poglądów na wystąpienie hiperkalciurii idiopatycznej ma wpływ współistnienie trzech opisanych wcześniej mechanizmów: wzrost wchłaniania wapnia w jelitach, uwalnianie wapnia z kości i nieprawidłowa reabsorpcja wapnia w kanaliku nerkowym⁽¹⁶⁾.

W środowiskach naukowych toczy się dyskusja dotycząca patogenezы hiperkalciurii idiopatycznej. Już w 1983 roku Coe postulował, że hiperkalciurie absorpcyjna, nerkowa i resorpcyjna stanowią w istocie spektrum jednego zaburzenia. Do tej teorii powraca ostatnio coraz większa liczba badaczy^(10,12). Dowodem mogą być doniesienia o równoczesnym występowaniu hiperkalciurii absorpcyjnej i nerkowej w rodzinach dzieci z hiperkalciurią idiopatyczną oraz obserwacje dotyczące wpływu podaży metabolitów witaminy D i wapnia na typ hiperkalciurii (absorpcyjna, resorpcyjna). Obserwacje kliniczne wykazały, że powtarzając w dłuższych

sAC, *CaSR* and *CLDN16* – for vitamin D receptor (VDR), soluble adenyl cyclase (sAC), calcium-sensing receptor (CaSR) and claudin-16 (CLDN16) in the intestines, kidneys and bones, which are responsible for calcium metabolism^(11,12). It is hypothesised that IH patients can have more VDRs or show higher sensitivity to vitamin D, and therefore they have higher $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels compared to general population⁽¹³⁾. The number of studies in IH patients investigating the role of vitamin D altered metabolism and activity as well as its effects on hypercalciuria is limited. Increased levels of circulating renal metabolite $1,25\text{OH}_2\text{D}$ were found in about 30% of IH patients, but the causes of its increased production remain unknown. Furthermore, no effects of increased $1,25\text{OH}_2\text{D}$ levels on PTH concentration were found. Animal studies (hypercalciuric rat model) showed that the increased number of vitamin D receptors accounted for an increased intestinal calcium absorption, however, the effects of vitamin D and VDR on renal calcium loss remain unclear. Future research should therefore aim to explain this relationship since it is known that there is a vitamin D-mediated increase in calcium absorption in the distal tubule⁽¹⁴⁾. Diet is an additional factor affecting the degree of hypercalciuria and the dynamics of urolithiasis. It was shown that limited calcium and magnesium intake increases the pool of unbound oxalates in the intestines, and thus enhances the formation of urinary deposits⁽¹⁵⁾. Therefore, IH patients with urolithiasis are recommended to use diet with normal amount of calcium with limited intake of salt, monosaccharides and excess animal proteins as well as to increase their intake of fluids (preferably low-mineralised) so that the specific gravity does not exceed $1.010\text{--}1.015\text{ g/cm}^3$ ^(13,15). It also seems that age-appropriate vitamin D supplementation can, in addition to other beneficial effects extensively described in the literature, reduce the tendency to form deposits containing calcium crystals^(13,15). It should be noted, however, that due to the limited research on the effects of vitamin D intake on deposit formation in children with urolithiasis and IH, supplementation of this compound has not been included in the standard management in this group of patients, and its inclusion in the treatment should be considered individually. These patients should be also monitored for calcium/phosphate metabolism parameters and the activity of urolithiasis⁽¹⁵⁾.

According to the current opinion, the occurrence of idiopathic hypercalciuria is associated with the coexistence of the three above described mechanisms: an increased intestinal calcium absorption, calcium release from bones and an impaired renal calcium reabsorption⁽¹⁶⁾.

There is an ongoing debate among researchers related to the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. It was suggested already in 1983 by Coe that absorptive, renal and resorptive types of hypercalciuria in fact represent a spectrum of a single disorder. An increasing number of researchers have recently returned to this theory^(10,12). This is evidenced by reports on the simultaneous occurrence of absorptive and renal hypercalciuria in the families of children

odstępach czasu (co 3–7 lat) test Paka, można uzyskać różniące się wyniki, co również może być argumentem wskazującym na prawdziwość powyższej teorii⁽¹²⁾.

Hiperkalciuria idiopatyczna jest, jak wspomniano, najczęstszą przyczyną występowania kamicy układu moczowego, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Podkreślenia wymaga też związek kamicy układu moczowego i HI z obniżoną gęstością kości (osteopenią, a nawet osteoporozą), która występuje we wszystkich grupach pacjentów, również u dzieci^(13,15,16). Brak korelacji między wchłanianiem wapnia w jelitach, uwalnianiem z kości i reabsorpcją w cewkach nerkowych prowadzi nie tylko do nadmiernego wydalania wapnia, lecz także do zmniejszenia gęstości kości. Prawdopodobnie za powstawanie choroby odpowiedzialna jest korelacja czynników środowiskowych (dieta) i genetycznych. Zaobserwowano, że u pacjentów z uporczywą, nawracającą kamicią układu moczowego, u których występują naprzemiennie: hiperkalciuria, zwiększone uwalnianie wapnia z kości, a następnie tworzenie nowych złogów w układzie moczowym, gęstość kości jest znacznie mniejsza niż u pacjentów z niewielką dynamiką tworzenia złogów i pojedynczymi epizodami kamicy. Diagnozując chorych z obniżoną gęstością kości, poza oznaczeniem stężenia wapnia, fosforu, parathormonu i witaminy D w surowicy powinno się również oznaczyć wydalanie wapnia, a także wydalanie cytrynianów i szczawianów w moczu. Pomocne jest wyliczenie wskaźnika wapniowo-kreatyninowego na czczo. Udowodniono, że zwiększenie wartości tego wskaźnika powyżej 0,25 u chorych dorosłych stanowi niezależny czynnik determinujący wystąpienie osteopenii/osteoporozy i koreluje z innymi markerami resorpcji kości, takimi jak np. beta-CrossLaps. Beta-CrossLaps (*carboxy-terminal collagen crosslinks*, CTX) to niedawno odkryty C-końcowy telopeptyd kolagenu I, którego podwyższone wartości w surowicy są wiarygodnym wskaźnikiem występowania zaburzeń mineralizacji kości⁽¹⁷⁾. Do oszacowania przebudowy kości może okazać się przydatne oznaczenie w surowicy fosfatazy alkalicznej i osteokalcyny, jako wskaźników kościotworzenia, oraz hydroksyprowliny i C-końcowego telopeptydu kolagenu I, jako wskaźników resorpcji kości. Poza nadmiernym wydalaniem wapnia z moczem u pacjentów z obniżoną gęstością kości ważną rolę odgrywa hipocytraturia. Wyodrębnienie wśród pacjentów z kamicią układu moczowego i HI tych, którzy są zagrożeni osteopenią i osteoporozą, pozwala wdrożyć odpowiednio wcześniej działania profilaktyczne mogące uchronić chorych przed zwiększonym ryzykiem złamań kości^(14,17).

PODSUMOWANIE

Hiperkalciuria idiopatyczna stanowi najczęstszą, niezależnie od wieku, przyczynę występowania kamicy układu moczowego. Etiopatogeneza HI jest złożona i nie w pełni poznana. Prawdopodobnie na wystąpienie tej choroby wpływa korelacja czynników środowiskowych i genetycznych. Szereg badań z ostatnich lat sugeruje, że wyodrębnione postacie HI – absorpcyjna, nerkowa i resorpcyjna – mogą być naprzemiennie pojawiającą się manifestacją tej samej choroby.

with idiopathic hypercalciuria as well as observations on the effects of vitamin D metabolite and calcium intake on the type of hypercalciuria (absorptive, resorptive). Clinical observations showed that repeating the Pak's test at longer intervals (every 3–7 years) allows to obtain varying results, which may also support the above mentioned theory⁽¹²⁾.

As already mentioned, idiopathic hypercalciuria is the most common cause of urolithiasis, both in adult and paediatric patients. It should also be emphasised that there is a relationship between urolithiasis and IH and a reduced bone density (osteopenia and even osteoporosis), which occurs in all patient populations, including children^(13,15,16). Lack of correlation between intestinal calcium absorption, bone calcium release and renal calcium reabsorption not only leads to increased calcium excretion, but it also results in decreased bone density. The pathogenesis of the disease probably involves a correlation between genetic and environmental (dietary) factors. Patients with persistent, recurring urolithiasis and with alternately occurring hypercalciuria, increased bone calcium release followed by formation of new urinary deposits, have significantly lower bone density compared to those with low dynamics of deposit formation and fewer urolithiasis episodes. The diagnostic process in patients with reduced bone density should assess, apart from calcium, phosphorus, parathyroid hormone and vitamin D levels, calcium excretion as well as urinary excretion of citrates and oxalates. Determination of fasting calcium/creatinine ratio is also helpful. It was shown that an increase in this ratio above 0.25 in adult patients is an independent determinant of osteopenia/osteoporosis and is correlated with other bone resorption markers, such as beta-CrossLaps. Beta-CrossLaps (*carboxy-terminal collagen crosslinks*, CTX) is a recently discovered C-terminal collagen I telopeptide. Its increased serum levels are a reliable indicator of bone mineralisation disorders⁽¹⁷⁾. Determination of serum alkaline phosphatase and osteocalcin levels as indicators of bone formation as well as hydroxyproline and C-terminal telopeptide of type I collagen as indicators of bone resorption may prove helpful in estimating bone remodelling. Apart from excessive urinary calcium excretion, hypocytraturia also plays a major role in patients with lower bone density. Identification of patients at risk of osteopenia and osteoporosis among those with urolithiasis and IH allows to implement early preventive measures to protect patients against an increased risk of bone fractures^(14,17).

SUMMARY

Idiopathic hypercalciuria is, irrespectively of age, one of the most common causes of urolithiasis. The etiopathogenesis of IH is complex and not fully understood. The occurrence of the disease is probably due to a correlation between environmental and genetic factors. A number of recent studies suggest that the distinguished types of IH, i.e. absorptive, renal and resorptive, can represent alternately occurring manifestations of the same disease.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Worcester EM, Coe FL: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28: 120–132.
2. Acar B, Inci Arıkan F, Emeksiz S *et al.*: Risk factors for nephrolithiasis in children. *World J Urol* 2008; 26: 627–630.
3. Vosburgh E, Peters TJ: Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: a review. *J R Soc Med* 1987; 80: 34–37.
4. Albright F, Henneman P, Benedict PH *et al.*: Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. *Proc R Soc Med* 1953; 46: 1077–1081.
5. Sorkhi H, Aahmadi MH: Urinary calcium creatinine ratio in children. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 1055–1056.
6. Hoppe B, Leumann E, Milliner DS: Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood. In: Geary DF, Schaefer F (eds.): *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Elsevier, Philadelphia 2008: 499–525.
7. Dobrzańska A, Czech-Kowalska J: Zaburzenia gospodarki fosforanowo-wapniowej – osteopenia wcześniaków. *Leksykon* 2008: 57–65.
8. Metz MP: Determining urinary calcium/creatinine cut-offs for the paediatric population using published data. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 398–401.
9. Kamińska A, Bieroza I: Hiperkalciuria – najczęstsze zaburzenie metaboliczne u dzieci z kamicą nerkową. *Nowa Pediatria* 2011; 2: 49–52.
10. Kamińska A, Sołtyski J, Roszkowska-Blaim M: Przydatność testu Paka w modyfikacji Stapletona w diagnostyce hiperkalciurii u dzieci. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 24 Suppl. 4: 38–40.
11. Wróblewski T, Wystrychowski A: Hiperkalciuria. *Przegl Lek* 2011; 68: 107–113.
12. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G: Hypercalciuria: one or many conditions? *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 503–506.
13. Gadomska-Prokop K, Jobs K: Kamica układu moczowego u dzieci. *Standardy Medyczne. Pediatria* 2015; 12: 714–724.
14. Zerwekh JE: Vitamin D metabolism and stones. In: Rao NP, Preminger GM, Kavanagh JP (eds.): *Urinary Tract Stone Disease*. Springer, London 2011: 169–179.
15. Jobs K, Jung A: Gęstość kości u pacjentów z hiperkalciurią idiopatyczną – przegląd piśmiennictwa w aspekcie bezpieczeństwa stosowania witaminy D. *Pediatr Med Rodz* 2013; 9: 245–249.
16. Tasca A, Dalle Carbonare L, Nigro F *et al.*: Bone disease in patients with primary hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2009; 74: 22–27.
17. Arrabal-Polo MÁ, Sierra Girón-Prieto M, Orgaz-Molina J *et al.*: Calcium renal lithiasis and bone mineral density. Importance of bone metabolism in urinary lithiasis. *Actas Urol Esp* 2013; 37: 362–367.