

Nephrolithiasis

Nierensteine als metabolische Störung und kardiovaskuläres Risiko



Harnsäurekristalle

Nephrolithiasis ist eine in den westlichen Zivilisationen weit verbreitete Krankheit. Das Leiden wurde lange Zeit relativ einseitig hauptsächlich als Folge einer ungünstig veränderten Zusammensetzung der im Urin gelösten Ausscheidungssubstanzen verstanden. Epidemiologische Daten machen jedoch Zusammenhänge zwischen Nephrolithiasis und systemischen Funktionsstörungen wie kardiovaskulären Krankheiten und dem metabolischen Syndrom einschließlich seiner einzelnen Komponenten deutlich. Das führt dazu, dass Nephrolithiasis zunehmend als eine systemische Krankheit begriffen wird. Neuere Erkenntnisse sprechen zudem für eine wechselseitige Beeinflussung von Steinkrankheiten und anderen chronischen Erkrankungen. Hieraus entsteht für Urologen bei der Behandlung von Steinpatienten insbesondere im präventiven Bereich die Notwendigkeit, gegebenenfalls in interdisziplinärer Zusammenarbeit auch die kardiovaskuläre Risikobewertung mit zu berücksichtigen.

Die Inzidenz von Nierensteinkrankheiten, insbesondere aber die Anzahl der Rezidive hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Parallel dazu wurde ein nicht minder deutlicher Anstieg von Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 bzw. des metabolischen Syndroms, das durch Insulinresistenz und einen Cluster von Stoffwechselstörungen charakterisiert ist, beobachtet. Eine Reihe epidemiologischer Daten belegt den Zusammenhang zwischen Nephrolithiasis und Adipositas, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie. Ihr verbreitetes Vorkommen bei Nierensteinbildnern ist ein klares Indiz für eine Rolle in der Pathophysiologie von Nephrolithiasis. Die Bildung von Harnsäuresteinen wird offenbar bei Diabetes begünstigt, während bei Adipositas infolge vermehrter renaler Elimination von Kristallisationskeimen eher die Neigung zur Bildung von Kalziumoxalatsteinen besteht [zitiert in 1].

Nephrolithiasis gilt als Prädiktor für die Entwicklung chronischer Nierenkrankheit. Diese steht wiederum im Zusammenhang mit systemischen, metabolischen Deviationen. Diabetes mellitus und Hypertonie sind bei Nierensteinpatienten mit chronischer Nierenkrankheit signifikant häufiger als bei Nierensteinpatienten ohne chronische Nierenkrankheit. Darüber hi-

naus leiden sie häufiger unter Harnwegsinfektion und bilden vermehrt Struvitsteine. In der breiten Bevölkerung sind Diabetes, Hypertonie und Kropfbildung vermehrt bei Nierensteinpatienten mit chronischer Nierenkrankheit anzutreffen [zitiert in 2].

Unzureichende Versorgung mit Vitamin D bei Urolithiasis-Patienten

Weltweit lässt sich der zunehmende Trend zur Unterversorgung mit Vitamin D feststellen. Verbunden damit erhöht sich das allgemeine Krebsrisiko, nimmt die kardiovaskuläre Mortalität zu und schreiten chronische Nierenkrankheiten voran. Bei unzureichender Versorgung mit Vitamin D ist die Aufnahme von Kalzium und Phosphat im Darm gestört und es kann sich ein Hyperparathyreoidismus entwickeln. Zudem wird vermutet, dass durch Vitamin-D-Mangel eine zugrunde liegende Hyperkalziurie maskiert wird. In einer Pilotstudie mit 101 Steinpatienten hatten 81 (80 %) einen unzulänglichen Spiegel an 25-Hydroxyvitamin D, dem maßgeblichen funktionellen Indikator für den Vitamin-D-Status beim Menschen. Im 24-Stundenurin der Steinpatienten mit unzureichendem Vitamin D fand sich bei 93 % der Proben zumindest ein anormaler Pa-

Nephrolithiasis steht in Verbindung mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Krankheiten und dem metabolischen Syndrom

rameter, während das nur bei 40 % der Patienten mit normalem Vitamin-D-Status der Fall war. Am häufigsten wurde ein suboptimales Harnvolumen registriert (**Abb. 1**). Bemerkenswerterweise hatten 33 % der Patienten eine Hypokalziurie, d.h. die Kalziumausscheidung lag unter 100 mg/d [3].

In letzter Zeit mehren sich die Indizien für einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und kardiovaskulären Krankheiten wie auch dem metabolischen Syndrom. Insbesondere wird eine inverse Korrelation von Vitamin D und Insulinresistenz beobachtet, durch die auch eine Verbindung von Vitamin D und Nephrolithiasis nahe liegt.

Metabolisches Syndrom und das Risiko für Harnsäuresteine

Harnsäure entsteht im Organismus hauptsächlich bei der Verstoffwechslung von Nukleinsäuren aus DNA und RNA sowie als Abbauprodukt des Adenosintriphosphats (ATP). Aufgrund fehlender Urikase (Uratoxidase) ist der Serum-Harnsäurespiegel beim Menschen nur schlecht regulierbar, so dass er relativ hoch ist und ernährungsbedingten Einflüssen unterliegt. Zudem findet sich eine beträchtliche Schwankungsbreite der Harnsäurespiegel im Serum, die sich meist zwischen 2,5 mg/dl und 12 mg/dl bewegt oder sogar darüber hinausgehen kann. Der Verlust des Enzyms Urikase bei Primaten wird entwicklungsgeschichtlich auf Überlebensvorteile bei Nahrungsknappheit während globaler Kälteperioden im Miozen zurückgeführt. Im Gegenzug handelte sich der Mensch durch gestiegene Serum-Harnsäurespiegel ein erhöhtes Risiko für Adipositas, das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus, Fettleber, Bluthochdruck sowie kardiovaskuläre und renale Krankheiten ein. Befunde jüngerer Datums weisen auf eine Rolle der Harnsäure in der Pathologie vorgenannter Krankheiten hin [zitiert in 4].

Geringes Harnvolumen, Hyperurikosurie und niedriger pH des Urins spielen in der Pathophysiologie der Bildung von Harnsäuresteinen eine Rolle. Als maßgeblicher Pathomechanismus bei der Präzipitation von Harnsäure gilt aber ein zu saurer Urin, denn Hyperurikosurie führt im Allgemeinen nur bei niedrigem pH zu Nephrolithiasis [5]. Bei der Mehrzahl der Harnsäuresteinbildner wird im 24-Stunden-Urin ein pH <5,5 gemessen. Die Säureausscheidung im Urin ist das Produkt von Mechanismen, die zur Azidifizierung des Harns führen wie insbesondere der Na^+/H^+ -Austausch, und Puffern, die Protonen neutralisieren wie Citrat, Phosphat, Kreatinin und Ammonium. Niedrige

Konzentrationen dieser Puffer begünstigen die Kristallisation von Zystin und Harnsäure im Urin. Hierin liegt die Neigung zur Bildung von Harnsäuresteinen bei Patienten mit metabolischem Syndrom begründet. Diese Konstellation wie auch die bei Diabetes mellitus Typ 2 und Harnsäurenephrolithiasis ist durch Urin mit normalem Harnsäurespiegel bei niedrigem pH und einem deutlich abgesenkten Spiegel an Ammonium gekennzeichnet [6].

Strohmaier et al. (2011) untersuchten bei 167 aufeinander folgenden reinen Harnsäuresteinbildnern die Prävalenz verschiedener Komponenten des metabolischen Syndroms und ihre Bedeutung für den natürlichen Verlauf dieses Typs der Nierensteinkrankheit. Zahlreiche ihrer Patienten wiesen Übergewicht, arterielle Hypertonie und/oder Diabetes mellitus auf. In zwei Drittel der Fälle ließ sich anhand der Komponenten des metabolischen Syndroms ein Bezug zur Pathophysiologie der Harnsäuresteinbildung herstellen. Es fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Body Mass Index (BMI) und der Harnstoffausscheidung, sowie eine negative Korrelation zwischen BMI und systolischem wie auch diastolischem Blutdruck. Hingegen stand der BMI in keinem signifikanten Zusammenhang mit urinärem pH, Citrat und Ammonium sowie auch nicht mit der Harnsäure im Urin und Serum. Bei zwei Dritteln der Patienten mit Harnsäuresteinen fand sich eine Hyperurikosurie mit übermäßiger Azidität. Hyperurikämie wurde bei 37 % und eine verringerte Ausscheidung von Ammonium bei weniger als 25 % der Patienten registriert. Keiner der ermittelten Parameter war mit der Anzahl der Steinepisoden signifikant korreliert. Die Schwere der Steinkrankheit wie auch die Rezidivneigung bleibt durch die metabo-

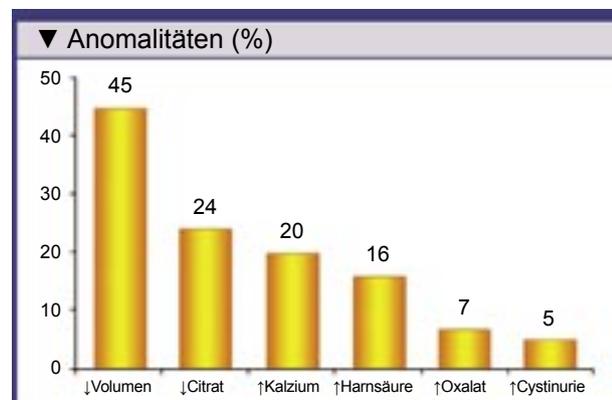


Abb. 1: Anomalitäten im 24-Stunden-Urin bei Patienten mit nicht adäquatem Spiegel an Vitamin D im Serum (Elkoushy, et al. 2011).

Nephrolithiasis wird zunehmend als systemische Krankheit begriffen

lischen Störungen unbeeinflusst. Die Autoren folgern, dass das metabolische Syndrom kein prognostischer Faktor für Harnsäuresteinbildner sei [7].

Die Azidifizierung des Urins unterliegt einem zirkadianen Rhythmus. Hierfür sollen periodische Spitzen der Magensäuresekretion verantwortlich sein. Zur Untersuchung des zirkadianen Musters der Azidifizierung des Urins erhielten zehn Harnsäuresteinbildner und neun gesunde Probanden ein festgelegtes metabolisches Ernährungsregime. Die zirkadiane Azidifizierung wurde bei allen Studienteilnehmern beobachtet. Allerdings wurde der Rhythmus in keinem Fall durch Inhibitoren der ventrikulären Protonenpumpen beeinträchtigt. Harnsteinbildner und Kontrollen wiesen zwar ähnliche zirkadiane Muster der Azidifizierung auf, doch bei ersteren war der Urin jederzeit stärker angesäuert. Die vermehrte Säureausscheidung bei Steinbildnern konnte in erster Linie auf titrierbare Säure und in geringerem Maße auf Ammonium zurückgeführt werden. Da zugleich die Eliminierung von Basen mit dem Urin bei Harnsäuresteinbildnern geringer war als bei den Kontrollen, ist davon auszugehen, dass die verstärkte Netto-Säureexposition der Nieren bei vornehmlich nicht durch Ammonium bewirkter Pufferung mit einer erhöhten Konzentration an undissoziierter Harnsäure und somit dem erhöhten Risiko zur Harnsäuresteinbildung verbunden ist [8].

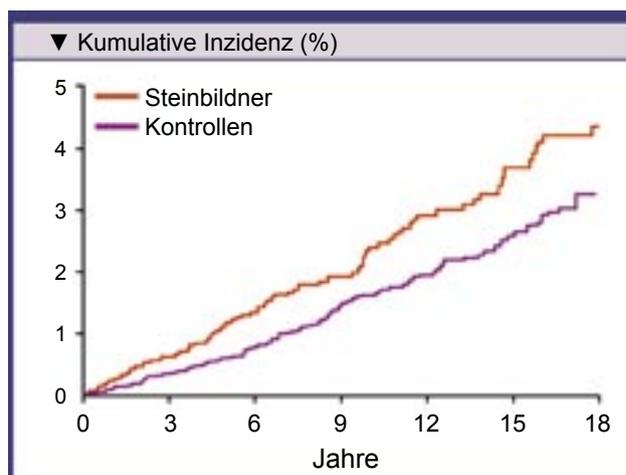


Abb. 2: Erhöhtes Myokardinfarktisiko für Steinbildner gegenüber Kontrollen unter den Einwohnern des Olmsted County, Minnesota (Rule, 2010).

Metabolisches Syndrom und das Risiko für Kalziumsteine

Sakhaee et al. (2012) verglichen in zwei Studienkohorten (einer aus Dallas, Texas und einer aus Bern, Schweiz) den Einfluss des metabolischen Syndroms auf die Bildung von Kalziumsteinen bei Patienten, die als Nicht-Steinbildner galten, und steinbildenden Patienten, die wiederholt unter Kalziumsteinen litten: Bei ersteren lag die Menge des ausgeschiedenen Kalziums im Urin zwischen $3,6 \pm 1,8$ und $6,0 \pm 2,9$ mmol/d, wobei die Menge mit der Anzahl von Komponenten des metabolischen Syndroms anstieg. Parallel zu der Veränderung wurde eine signifikante Erhöhung der relativen Übersättigung (Supersaturation; RSS) des Kalziumoxalats (CaOx) beobachtet ($2,76 \pm 1,21$ zu $4,45 \pm 1,65$; $p < 0,0001$; null bis vier Komponenten). Die Signifikanz blieb auch nach Korrekturen für Harnvolumen, Alter, Geschlecht sowie Natrium und Sulfat im Urin bestehen. Bei den Kalziumsteinbildnern aus Dallas stieg das Kalzium im Urin nur geringfügig mit der Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms an. Nach Korrekturen für Störfaktoren ergab sich auch für CaOx keine signifikante Erhöhung. Bei den Steinbildnern aus Bern wurde für das Kalzium im Urin und der RSS CaOx keine Abhängigkeit von Stoffwechselparametern des metabolischen Syndroms festgestellt. Das Risiko für die Bildung von CaOx-Steinen steigt demnach bei so genannten Nicht-Steinbildnern mit der Anzahl der Komponenten des metabolischen Syndroms deutlich an, während die ohnehin erhöhte Neigung zu CaOx-Ausfällungen bei den Kalziumsteinbildnern vom metabolischen Syndrom unabhängig ist [9].

Niedriger Urin-Citrat Spiegel

Bei niedrigem Urin-Citrat Spiegel steigt die Neigung zur Präzipitation von Kalziumoxalat- und Kalziumphosphatsteinen. Denn durch die verringerte Bildung von Kalziumcitrat erhöht sich das Risiko einer Übersättigung des Urins mit Kalziumoxalat und Kalziumphosphat. Als erniedrigter Spiegel an Citrat im Urin gilt eine Menge von weniger als 500 mg im 24-Stundenurin. In der Mehrzahl der Fälle ist Hypocitraturie idiopathisch. Andererseits wurden zahlreiche mögliche Ursachen identifiziert:

- Systemische Azidose,
- Renale Azidose,
- Harnwegsinfektion,
- Vitamin-D-Mangel,
- Chronische Diarrhoen,
- Ileostomie,
- Thiazid-induzierte Hypokaliämie und
- Glukokortikoidüberschuss.

Unter den Kalziumoxalat-Steinbildnern findet sich bei Frauen häufiger als bei Männern ein erniedrig-

ter Spiegel an Citrat im Urin. Andererseits liegt der Urin-Citrat Spiegel bei nicht-steinbildenden Frauen höher als bei Männern (600 mg/l versus 400 mg/l), worin möglicherweise eine Erklärung für die insgesamt geringere Neigung zur Steinbildung bei Frauen zu suchen ist. Im Urin von steinbildenden und nicht steinbildenden Männern werden vergleichbare Citrat Spiegel vorgefunden. Ihre Höhe entspricht etwa der bei steinbildenden Frauen.

Eine Hypocitraturie kann durch mehrmaliges Einnehmen von Kaliumcitrat pro Tag korrigiert werden. Durch die vermehrte Ausscheidung von Citrat lässt sich der Übersättigung des Urins mit Kalziumoxalat entgegenwirken und somit das Risiko der Bildung von Kalziumoxalatsteinen verringern.

Erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Krankheiten bei Nierensteinbildnern

Eine Reihe epidemiologischer Daten belegt einen Zusammenhang zwischen Nephrolithiasis und systemischen Störungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Hypertonie bzw. deren Manifestation im Rahmen eines metabolischen Syndroms. Verschiedene dieser Zusammenhänge gehen in beide Richtungen. Die Gründe für die Assoziationen sind noch nicht abschließend geklärt. Wahrscheinlich sind Faktoren wie die Begünstigung eines der Steinbildung förderlichen Harnmilieus durch metabolische Reaktionen, Ernährungseinflüsse, oxidativer Stress und Entzündung sowie molekulare Veränderungen, die den Molekültransport im Urin beeinflussen, beteiligt [10]. Nierensteine sind ein Risikofaktor für chronische Nierenkrankheiten, die wiederum das Myokardinfarktrisiko erhöhen. Unlängst wurde in Untersuchungen anhand größerer Bevölkerungsquerschnitte die Verbindung von Nierensteinen zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten bestätigt.

Unter den Einwohnern des Olmsted County, Minnesota, wurden 4 564 Steinbildnern 10 860 nach Alter und Geschlecht zusammenpassende Kontrollpersonen zugeordnet. Während einer Beobachtungszeit von neun Jahren ergab sich für die Steinbildner gegenüber den Kontrollen ein um 38 % höheres Myokardinfarktrisiko. Auch nach Korrektur für chronische Nierenkrankheit blieb die Risikoerhöhung mit 31 % signifikant (Abb. 2). Die Autoren schließen auf eine gemeinsame Pathophysiologie von Myokardinfarkt und der Bildung von Nierensteinen, wobei fehlende Inhibitoren der Kalzifizierung im Blut und im Urin eine Rolle spielen dürften [11].

In der IV Portuguese National Health Survey standen für die Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen Nephrolithiasis und kardiovaskulären Krank-

heiten Daten aus 23 349 beantworteten Fragebögen zur Verfügung [1]. Die Prävalenz von Nierensteinkrankheiten lag in der erwachsenen Bevölkerung bei 7,3 %. Der Anteil adipöser Personen war unter den Steinbildnern 30 % höher als unter den Nicht-Steinbildnern. Bei Hypertonikern waren es 84 %, wobei der Bluthochdruck bei den Steinbildnern früher in Erscheinung trat als bei Nicht-Steinbildnern. Erstere entwickelten auch 50 % häufiger einen Diabetes mellitus. Der signifikante Zusammenhang zwischen Nephrolithiasis und Diabetes bestand bei therapierten und nicht therapierten Steinbildnern gleichermaßen. Nach Korrekturen für Alter und BMI resultierte bei Steinbildnern ein 34 % höheres Myokardinfarktrisiko und ein 33 % höheres Apoplexrisiko als bei Nicht-Steinbildnern. Bei Patienten mit Nephrolithiasis und anderen chronischen Krankheiten ging die erstmalige Manifestation der Steinkrankheit der Diagnose anderer Krankheiten in den meisten Fällen um mehrere Jahre voraus (Abb. 3).

Anhand von Daten aus der Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)-Studie wurden weitere Indizien für die Ansicht gewonnen, dass Nephrolithiasis und Atherosklerose gemeinsame systemische Risikofaktoren und/oder

Zusammenhänge zwischen Nephrolithiasis und metabolischen Störungen gehen in beide Richtungen

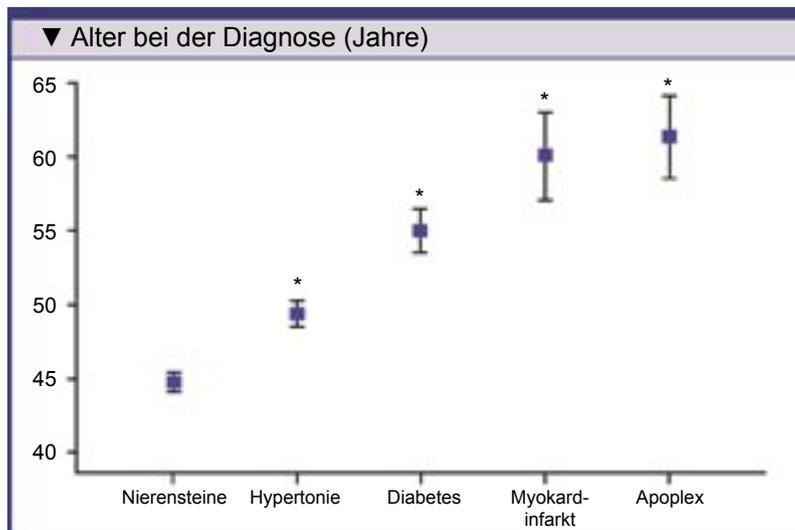


Abb. 3: Durchschnittlicher Altersunterschied zwischen der ersten Manifestation von Nephrolithiasis und dem Auftreten anderer chronischer Krankheiten. * $p < 0,001$ (Domingos und Serra, 2011).

Patienten mit Nierensteinen haben ein erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheiten

eine gemeinsame Pathophysiologie haben. Von den 5 115 Teilnehmern der Studie im Alter zwischen 15 und 30 Jahren berichteten 3,9 %, bereits mit Nierensteinen Bekanntschaft gemacht zu haben. Bei symptomatischen Nierensteinen bestand ein signifikanter positiver Zusammenhang mit der Dicke der Carotiswand, der auch nach Korrekturen für wesentliche atherosklerotische Risikofaktoren Bestand hatte [12].

Fazit

Nephrolithiasis wird heute weitgehend als renale Manifestation eines systemischen Krankheitsgeschehens begriffen. Sie tritt verbreitet in Verbindung mit dem metabolischen Syndrom auf, was auf die Beteiligung von Insulinresistenz an der Pathophysiologie von Steinkrankheiten hinweist.

Harnsäuresteine bilden sich vorwiegend bei übermäßig saurem pH des Urins und unzureichender Pufferung mit Ammonium. Die Bildung von Kalziumoxalatsteinen bei Patienten mit metabolischem Syndrom ist indes durch Hypocitraturie gekennzeichnet. Alle Typen von Nierensteinen sind ein Risikofaktor für chronische Nierenkrankheit, durch die wiederum das Myokardinfarktrisiko erhöht ist. Bei Steinbildnern wurden deutlich erhöhte Inzidenzen von Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Myokardinfarkt und Apoplex beobachtet.

jfs ◀

Literatur:

[1] Domingos F, Serra A, 2011. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 26: 864-868.
 [2] Cupisti A, 2011. Update on nephrolithiasis: beyond symptomatic urinary tract obstruction. *J Nephrol* 24:S25-S29.

[3] Elkoushy MA, Sabbagh R, Unikowsky B, Andonian S, 2011. Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic. *Urology* [Epub ahead of print].

[4] Johnson RJ, Lanaspas MA, Gaucher EA, 2011. Uric acid: a danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome, and cardiorenal disease: evolutionary considerations. *Sem Nephrol* 31:394-399.

[5] Maalouf NM, 2011. Metabolic syndrome and the genesis of uric acid stones. *J Ren Nutr* 21:128-131.

[6] Wagner CA, Mohebbi N, 2010. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol* 23:S165-S169.

[7] Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G, 2011. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res* Aug 25. [Epub ahead of print].

[8] Cameron M, Maalouf NM, Poindexter J, et al. 2012. The diurnal variation in urine acidification differs between normal individuals and uric acid stone formers. *Kidney Int* Feb 1. [Epub ahead of print].

[9] Sakhaee K, Capolongo G, Maalouf NM, et al. 2012. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones. *Nephrol Dial Transplant* Jan 13. [Epub ahead of print].

[10] Lange JN, Mufarrij PW, Wood KD, et al. 2012. The association of cardiovascular disease and metabolic syndrome with nephrolithiasis. *Curr Opin Urol* [Epub ahead of print].

[11] Rule AD, Roger VL, Melton III LJ, et al. 2010. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 21:1641-1644.

[12] Reiner AP, Kahn A, Eisner BH, et al. 2011. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: the CARDIA study. *J Urol* 185:920-925.