

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**Faculdade de Medicina**  
**Pós-Graduação em Ciências Médicas**  
**Nível Doutorado**

**PACIENTES COM NEFROLITÍASE E HIPERTENSÃO  
ARTERIAL TEM MAIOR CALCIÚRIA DO QUE AQUELES COM  
NEFROLITÍASE OU HIPERTENSÃO ISOLADAS**

**Maria Mouranilda Tavares Schleicher**

**Brasília-DF**  
**Março/2009**

**PACIENTES COM NEFROLITÍASE E HIPERTENSÃO  
ARTERIAL TEM MAIOR CALCIÚRIA DO QUE AQUELES COM  
NEFROLITÍASE OU HIPERTENSÃO ISOLADAS**

**Maria Mouranilda Tavares Schleicher**

Orientador: Luiz Augusto Casulari da Motta

Tese submetida ao Curso de Pós-Graduação em  
Ciências Médicas da Universidade de Brasília  
para obtenção do grau de doutor em Ciências  
Médicas.

**Brasília-DF  
Março/2009**

Schleicher, Maria Mouranilda Tavares.

Pacientes com nefrolitíase e hipertensão arterial tem maior calciúria do que aqueles com nefrolitíase ou hipertensão isoladas./.. Maria Mouranilda Tavares Schleicher. -- 2009.

xiii, 90 f.

Tese (Doutorado) – Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Ciências Médicas, 2009.

1. Hipertensão arterial. 2. Litíase renal. 3. Cálcio. 4. Ácido úrico. 5. Resistência à insulina. 6. Sódio. I. Título

Aos meus filhos, Rafael e Arthur.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, força maior do universo!

Este trabalho é fruto da colaboração de muitas pessoas. Externo minha gratidão a todas, em especial:

- À minha família, em especial a Carlos Cesar, pelo incentivo.
- Aos meus voluntários participantes dessa pesquisa.
- Ao Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari da Motta, pelo estímulo e compreensão.
- Ao Prof. Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues, pela paciência e apoio.
- Ao Dr. Rômulo Marocolo e equipe do Serviço de Urologia do HUB, em especial a auxiliar de enfermagem Angélica, pela inestimável colaboração.
- Ao Dr. Marinaldo Ferreira da Silva, da Unidade de Urologia do HBDF.
- À Dra. Sandra Santana Soares Costa e a toda a equipe do Laboratório Sabin de Brasília, onde foram realizadas as avaliações laboratoriais dessa pesquisa.
- Ao Instituto Sabin, através do Núcleo de Apoio à Pesquisa, pelo incentivo para a realização dessa pesquisa.

“É melhor tentar e falhar, que se preocupar em ver a vida passar.  
É melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final.  
Prefiro na chuva caminhar que, em dias tristes, em casa me esconder.  
Prefiro ser feliz, embora louco, que na conformidade viver.”

Martin Luther King

## RESUMO

*Introdução:* Tem sido descrito aumento do risco de hipertensão arterial em presença de litíase renal. Alterações nas excreções renais de cálcio, ácido úrico e sódio e resistência à insulina são comuns às duas condições o que levou à sua avaliação em pessoas com as duas doenças isoladas e associadas.

*Objetivo:* Determinar os níveis de excreção urinária de cálcio, ácido úrico e sódio e avaliar a resistência à insulina em indivíduos com nefrolitíase e hipertensão arterial, isoladas e em associação, e em indivíduos controles sadios na ausência de obesidade e *diabetes mellitus*.

*Métodos:* O estudo incluiu 83 pacientes (38 homens e 45 mulheres; idade de  $36,6 \pm 7,8$  anos) não obesos e não diabéticos divididos em quatro grupos: 17 pacientes com nefrolitíase e hipertensão (Grupo D); 25 pacientes com nefrolitíase (grupo C); 17 pacientes com hipertensão (Grupo B) e 24 indivíduos sem nefrolitíase e sem hipertensão, considerados grupo controle normal (Grupo A). Foram medidas as excreções urinárias de 24 horas de cálcio, ácido úrico e sódio e avaliada a resistência à insulina pelo índice HOMA-IR.

*Resultados:* A calciúria apresentou valores médios diferentes entre os grupos: foi maior no grupo D em relação aos grupos A ( $p < 0,01$ ), B ( $p < 0,01$ ) e C ( $p = 0,01$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos A e B ( $p = 0,32$ ), A e C ( $p = 0,10$ ) e B e C ( $p = 0,68$ ). As análises de correlação entre o cálcio urinário e demais parâmetros foram significativas nos seguintes grupos: correlação forte com o ácido úrico no grupo A e regular nos grupos B e C; correlação forte com o

sódio urinário nos grupos B e C. Nenhuma diferença foi detectada na excreção de sódio ou na resistência à insulina entre os grupos.

*Conclusões:* Pacientes com hipertensão arterial e litíase renal apresentam maior excreção urinária de cálcio do que pessoas saudáveis, com hipertensão arterial ou com litíase renal. Além disso, não tem a correlação positiva observada nesses últimos grupos com a excreção renal de ácido úrico e sódio. Esses resultados sugerem que alterações na excreção renal de cálcio em pacientes não obesos e não diabéticos estão envolvidas na associação de hipertensão arterial e litíase renal no mesmo indivíduo.

*Palavras-chave:* Hipertensão arterial; litíase renal; cálcio; ácido úrico; sódio; resistência à insulina.



## ABSTRACT

**Background:** An increased risk of hypertension in the presence of urolithiasis has been described. Changes in renal excretion of calcium, uric acid and sodium and insulin resistance are common to both conditions, which has led to its assessment in people with both isolated and associated diseases.

**Aim:** The aim of this study was to determine urinary excretion of calcium, uric acid and sodium and to evaluate insulin resistance in patients with nephrolithiasis and blood hypertension, isolated and in association, and in healthy controls, in absence of obesity and diabetes.

**Methods:** The study included eighty-three (38 men and 45 women;  $36,6 \pm 7,8$  years) non-obese or diabetic patients: 17 with nephrolithiasis and hypertension (group D); 25 with nephrolithiasis (group C); 17 with hypertension (group B) and 24 healthy controls (group A). Urinary analysis was done in 24-hour urine collection and insulin resistance was evaluated through the HOMA-IR index.

**Results:** Calciuria was higher in group D in relation to groups A ( $p < 0.01$ ), B ( $p < 0.01$ ) and C ( $p = 0.01$ ). There was no significant difference between groups A and B ( $p = 0.32$ ), A and C ( $p = 0.10$ ) and B and C ( $p = 0.68$ ). Correlation analysis between urinary calcium detected strong correlation with uric acid in group A, regular in groups B and C and, strong with sodium in groups B and C. No differences were detected in uric acid and sodium excretion or insulin resistance among groups.

**Conclusions:** Patients with blood hypertension and nephrolithiasis present higher calciuria than healthy people, with hypertension or with lithiasis and do not have the positive correlation observed in these latter groups with renal excretion of uric

acid and sodium. These results suggest that impaired renal calcium reabsorption in non-obese or diabetic individuals is involved in the association between hypertension and urolithiasis.

*Key words: Hypertension; nephrolithiasis; calcium; uric acid; sodium; insulin resistance.*

## LISTA DE TABELAS

|  | Página |
|--|--------|
| Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos quanto ao gênero.....   | 31     |
| Tabela 2 - Características clínicas e dosagens sanguíneas e urinárias<br>em hipertensos e normotensos sem litíase renal e em hipertensos<br>e normotensos com litíase renal..... | 33     |
| Tabela 3 - Coeficientes de correlação da calciúria com parâmetros<br>laboratoriais da amostra e controlados para o IMC e idade.....  | 36     |

## LISTA DE FIGURAS

Página

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 - Calciúria no grupo com nefrolitíase e com hipertensão<br>significativamente maior em relação ao grupo normal,<br>ao com litíase e ao com hipertensão..... | 35 |
|--|----|

## SUMÁRIO

|   | Página   |
|---|--|
| 1 | INTRODUÇÃO..... 1  |
|   | REVISÃO DE LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS..... 4  |
|   | Hipertensão arterial..... 4  |
|   | Insulina, resistência à insulina e hiperinsulinemia..... 7   |
|   | Litíase renal..... 10  |
|   | Litíase renal, hipertensão arterial, resistência à insulina,<br><i>diabetes mellitus</i> e obesidade..... 14 |
| 2 | OBJETIVOS..... 17  |
| 3 | PACIENTES E MÉTODOS..... 19  |
|   | 3.1 Delineamento do estudo e seleção dos sujeitos..... 20  |
|   | 3.2 Critérios de inclusão..... 21  |
|   | 3.3 Critérios de exclusão..... 21  |
|   | 3.4 Avaliação clínica..... 22  |
|   | 3.5 Avaliação laboratorial e de imagem..... 24   |
|   | 3.6 Dosagens laboratoriais..... 25   |
|   | 3.6.1 Urinárias e sanguíneas..... 25   |
|   | 3.7 Aspectos éticos..... 26  |
|   | 3.8 Análise estatística..... 27  |
| 4 | RESULTADOS..... 29   |

|   |  |    |
|---|--|----|
|   | 4.1 - Características clínicas dos sujeitos e dosagens<br>laboratoriais..... | 31 |
| 5 | DISCUSSÃO.....   | 37 |
| 6 | CONCLUSÕES.....  | 46 |
| 7 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....  | 48 |
| 8 | APÊNDICES.....   | 64 |

## 1. INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial e litíase renal são condições clínicas que têm fatores genéticos e ambientais implicados em sua origem, como disfunção dos sistemas de controle da pressão arterial e influência da ingestão de sódio (MENETON et al., 2005). O papel do rim nas duas doenças é bem definido, seja na homeostase dos líquidos corporais, na reabsorção tubular de sódio, no manuseio do cálcio, na produção de renina ou no controle sistêmico da pressão arterial.

Grandes estudos epidemiológicos demonstraram aumento do risco de hipertensão arterial em indivíduos com nefrolitíase assim como elevada prevalência de litíase renal em hipertensos (STRAZULLO et al., 2001; MADORE et al., 1998a). Nas últimas décadas, a incidência de nefrolitíase vem aumentando especialmente em função do estilo de vida e da presença de doenças, como hipertensão arterial, obesidade e diabetes (FERRARI et al., 2007).

O metabolismo do cálcio tem papel crítico na patogênese da litíase urinária e é também um componente da patogênese da hipertensão arterial essencial (STRAZULLO e MANCINI, 1994). Como a maioria dos cálculos renais contém cálcio, a hipercalciúria constitui-se em fator de risco dos mais importantes para litíase renal. A excreção urinária aumentada de cálcio tem sido descrita nas duas



doenças, porém, os mecanismos responsáveis ainda não foram identificados. A associação de litíase renal por cálcio com obesidade não é claramente estabelecida, como ocorre na nefrolitíase por ácido úrico (SAKHAE, 2008). Isso motiva a investigação da excreção urinária de cálcio em hipertensos e em pessoas com cálculo renal, que não tenham obesidade ou diabetes.

Hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e litíase renal por ácido úrico são condições clínicas associadas com elevada prevalência de resistência à insulina (WILCOX, 2005; NGO e ASSIMOS, 2007). Existem relatos de prevalência aumentada de resistência à insulina em indivíduos hipertensos e também de forte correlação entre pressão arterial e peso corporal (WILCOX, 2005), o que fundamenta a avaliação da presença de resistência à insulina em pessoas sem obesidade com hipertensão e nefrolitíase, tanto em associação como isoladamente.

Com a disponibilização do tratamento da litíase urinária por meio da litotripsia extracorpórea por ondas de choque nos dois maiores hospitais públicos do Distrito Federal, foi evidenciado aumento do número de pacientes normotensos e hipertensos com cálculo urinário em busca de tratamento naqueles hospitais, constituindo-se em oportunidade para estudo do tema.

## REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### 1.1 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial constitui-se em desafio de saúde pública mundial porque acomete milhares de pessoas e é responsável por elevado número de mortes devido a acidente vascular cerebral, doença renal crônica, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio (KEARNEY et al., 2005).

No ano 2000, o percentual de hipertensos no mundo correspondia a 26,4% da população adulta, o que envolvia mais de um quarto da população adulta, ou seja, quase um bilhão de pessoas. A estimativa de crescimento daquele percentual para 29,2% no ano 2025 representará um bilhão e 560 milhões de adultos hipertensos (KEARNEY et al., 2005).

Nos Estados Unidos, a prevalência de hipertensão arterial já era de 29% no ano 2003 (TANNE, 2003) e a doença já ocupava o primeiro lugar como causa de consultas médicas e de uso de medicação com prescrição (MAGILL et al., 2003). No Brasil, inquéritos de bases populacionais realizados em algumas cidades constataram prevalência de hipertensão arterial de 22 a 44% nas diversas localidades pesquisadas (IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2004).

A hipertensão arterial é considerada essencial em 90 a 95% dos casos. Contudo, sua fisiopatologia ainda não está esclarecida. Vários fatores contribuem para o aumento da pressão arterial nos hipertensos, como ingestão de sal, obesidade, resistência à insulina, o sistema renina-angiotensina e o sistema nervoso simpático (BEEVERS et al., 2001; DEQUATTRO e FENG, 2002).

Evidências provenientes da biologia molecular demonstraram que a hipertensão arterial é uma doença multigênica complexa e que fatores genéticos respondem por 40% a 50% da variação da pressão arterial (HARRAP, 2005).

Embora se reconheça a diversidade dos sistemas fisiológicos envolvidos no controle da pressão arterial, técnicas de biologia e abordagens de genética molecular são promissoras na identificação de mutações gênicas específicas e raras. Esse é o caso de formas mendelianas de hipertensão arterial, como a síndrome de Liddle, todas elas envolvendo o rim e, mais especificamente, apontando para defeito na reabsorção tubular de sódio (LIFTON et al., 2001), o que demonstra a importância desse mecanismo na regulação da pressão arterial.

Lang e colaboradores (2005) também descreveram a contribuição das mutações ou variantes na expressão de genes que codificam o transporte renal de moléculas, ou de seus reguladores, para a predisposição genética à hipertensão arterial.

A existência de estreita relação entre hipertensão arterial e o rim foi amplamente documentada, de vez que o rim facilita a elevação inicial da pressão arterial, mas também sofre suas conseqüências. A presença de vasoconstrição

renal nos estágios mais precoces da hipertensão arterial, que é acompanhada de hiperfiltração glomerular, parece sugerir que um defeito renal facilite o aumento da pressão arterial. Quando já estabelecida, a hipertensão arterial se caracteriza por aumento da resistência vascular renal, fluxo sanguíneo renal normal e aumento da fração de filtração (RUILOPE e RODICIO, 2001).

Ainda relacionando o rim à gênese da hipertensão essencial, Johnson e colaboradores (2005) defendem a hipótese da via unificada para hipertensão essencial processada em duas fases: na primeira, iniciada por episódios de vasoconstrição renal induzida pelo sistema nervoso simpático hiperativo, por ativação do sistema renina-angiotensina ou por hiperuricemia, o rim seria normal e a hipertensão sal-resistente e renina-dependente. Na segunda, haveria desenvolvimento de doença vascular pré-glomerular (arterioloesclerose) juntamente com inflamação túbulo-intersticial, que tornaria a hipertensão sal-sensível, volume-dependente e rim-dependente.

Há muitas décadas a alteração na excreção tubular renal de sódio é proposta como mecanismo fundamental na patogênese da hipertensão arterial essencial. Em 1972, Guyton e colaboradores propuseram a relação entre pressão arterial e homeostasia do sódio pelo mecanismo de natriurese de pressão: o aumento da pressão de perfusão renal aumentaria a excreção renal de sódio e diminuiria o volume extracelular e a pressão arterial.

Estudos em modelos animais sugeriram que a hipertensão teria origem no rim, como evidenciado após experimento de transplante de rim de rato hipertenso para rato normotenso e vice-versa; outros demonstraram que receptores

humanos de rim transplantado de doadores com pais hipertensos teriam mais chances de desenvolver hipertensão e ainda, que receptores de rins de doadores normotensos não desenvolviam aumento da pressão arterial (BEEVERS et al., 2001). De onde se infere que a hipertensão essencial pode ser devido à disfunção renal no manuseio do sódio e isso mostra a importância do papel central do rim na determinação a longo prazo da pressão arterial (BEEVERS et al., 2001; LIFTON et al., 2001).

## **1.2 Insulina, resistência à insulina e hiperinsulinemia**

O transporte de glicose nos músculos e tecido adiposo é o efeito metabólico mais conhecido da insulina. Esse hormônio inibe a lipólise, diminuindo os ácidos graxos livres no plasma, permitindo que a glicose seja a principal fonte de energia pós-prandial. A diminuição dos ácidos graxos livres aumenta a glicólise e diminui a gliconeogênese (WILCOX, 2005).

O aporte de glicose pelo músculo é essencialmente dependente de insulina e responde por 60 a 70% de toda a captação corporal de glicose mediada por esse hormônio (WILCOX, 2005). Na ausência de glicose exógena, como ocorre no jejum, e em presença de baixos níveis de insulina, a fonte de glicose é a produção endógena no fígado e rins, a partir da glicogenólise e da gliconeogênese. É utilizada nos tecidos que não dependem de insulina como

cérebro, hemácias, intestino e medula renal (WILCOX, 2005). Portanto, o equilíbrio metabólico do organismo depende basicamente das ações da insulina como inibição da lipólise, supressão da produção endógena e utilização muscular periférica da glicose.

Embora existam evidências de fatores genéticos envolvidos na resistência à insulina, ainda não foram identificados os genes responsáveis pelo seu desenvolvimento. Comumente, a síndrome da resistência à insulina está relacionada com o envelhecimento, obesidade, sedentarismo, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, apnéia do sono, síndrome de ovários policísticos, *diabetes mellitus* gestacional e *diabetes mellitus* do tipo 2 (BLOOMGARDEN, 2004), podendo ser detectada antes de haver alteração no metabolismo da glicose.

O *diabetes mellitus* do tipo 2 ocorre na presença de resistência à insulina, explicando a resposta metabólica menor aos níveis circulantes de insulina e o metabolismo anormal da glicose e lípidos, em que estão envolvidas as células beta do pâncreas, o fígado, músculos e tecido adiposo. Esse quadro associa-se frequentemente à síndrome metabólica - hipertensão arterial, intolerância à glicose, obesidade central e dislipidemia (REAVEN, 1993).

Existem evidências de que a quantidade de gordura corporal é diretamente proporcional à resistência a insulina. A maioria dos obesos é resistente à insulina devido à produção de substâncias pelo tecido adiposo, como os ácidos graxos livres provenientes da lipólise, que modulam a sensibilidade insulínica

principalmente nos adipócitos, e as adipocinas, como o fator de necrose tumoral alfa, a leptina e a resistina (KAPLAN et al., 2002).

Na população geral, o aumento dos níveis de insulina prediz doença cardiovascular ocorrendo em 50% dos hipertensos e 10% dos normotensos (REAVEN et al., 1996). O mecanismo responsável pela hipertensão arterial em pacientes com resistência à insulina seria a resistência à ação insulínica no endotélio vascular, isto é, a ação vasodilatadora da insulina na produção de óxido nítrico por meio da ativação de PI 3 – quinase estaria inibida (CARVALHEIRA et al., 2002), além de provocar retenção renal de sódio, via ativação do sistema nervoso simpático renal (BLOOMGARDEN, 2004).

São múltiplos os mecanismos pelos quais a obesidade favorece a hipertensão arterial, destacando-se a hiperinsulinemia, a qual aumenta a atividade simpática, induz retenção renal de sódio e promove hipertrofia vascular (REAVEN et al., 1996).

A associação entre hipertensão arterial e resistência à insulina em hipertensos não obesos caracteriza esses indivíduos como metabolicamente obesos, embora com peso normal. Pacientes hipertensos, obesos e não-obesos podem apresentar intolerância à glicose, hiperinsulinemia e resistência à insulina. Cinquenta por cento desses hipertensos tem resistência à insulina, a qual está associada à raça branca (CARVALHEIRA et al., 2002; KAPLAN et al., 2002).

Estudos epidemiológicos e metabólicos mais recentes têm demonstrado associação entre resistência à insulina e nefrolitíase por ácido úrico, decorrente

da alteração na amoniogênese. Essa seria causada pela resistência à ação da insulina no túbulo renal proximal ou por competição dos ácidos graxos livres pelo substrato, resultando em diminuição do pH urinário (ASSIMOS, 2006). Estudo pioneiro de Maalouf e colaboradores (2007) demonstrou relação inversa entre o grau de resistência à insulina e o pH urinário em indivíduos sem nefrolitíase.

### **1.3 Litíase renal**

Nefrolitíase é condição clínica comum responsável por importante custo econômico, social e psicológico decorrentes de sua elevada morbidade, especialmente por se manifestar na fase mais produtiva da vida adulta, não poupando nenhum grupo racial, geográfico ou cultural (MOE, 2006; FERRARI et al., 2007).

Nos países industrializados, 12% por cento dos homens e 6% por cento das mulheres são acometidos por cálculo urinário até os 70 anos, o que, só nos Estados Unidos, corresponde a 900.000 pessoas por ano (COE et al, 2005). Sua prevalência é maior entre os 20 e os 40 anos e vem aumentando em ambos os sexos, embora os homens estejam em maior risco de desenvolver cálculo renal. Os homens apresentam taxas de incidência e prevalência duas a quatro vezes maiores do que nas mulheres (LIESKE et al., 2006; HUGHES, 2007). É considerada doença altamente recorrente havendo 50% de chance de recorrência



do cálculo em cinco a dez anos e 75% de chance em 20 anos (PAK, 1998; MOE, 2006; KAIRAITIS, 2007).

A probabilidade de formação de cálculo renal varia de 20% na Arábia Saudita, para 13% na América do Norte, 5 a 9% na Europa e de 1 a 5% na Ásia (RAMELLO et al., 2000).

Não existe uma causa precisa na maioria dos casos de nefrolitíase. Fatores metabólicos, ambientais ou nutricionais como obesidade, alto consumo protéico, de sal e diminuição da ingestão hídrica (MOE, 2006) são relacionados como fatores de risco, assim como história familiar positiva para a doença, que aumenta esse risco em três vezes. Outros fatores implicados são: resistência à insulina, hipertensão arterial, hiperparatireoidismo primário, gota, acidose metabólica crônica e menopausa cirúrgica (HALL et al., 2001; PARMAR, 2004; HAMAMO, 2005; HUGHES, 2007).

Aproximadamente 80% dos cálculos urinários são compostos por oxalato de cálcio e fosfato de cálcio, esse último respondendo somente por 1 a 10% daquele percentual; 10% são cálculos de estruvita (fosfato triplo amoníaco magnésiano); 9% de ácido úrico e 1% de cistina, uratos ou relacionados a fármacos (COE et al., 2005; LIESKE, et al., 2006; HUGHES, 2007).

Muitos fatores patogênicos interagem na formação do cálculo renal. Dentre esses, os mais importantes são a supersaturação da urina, a ausência dos inibidores dos cristais e a presença de condições que facilitam a cristalização (COE et al., 2005).

A urina habitual é supersaturada de oxalato de cálcio e só ocorre formação de cálculos renais se houver: deficiência dos inibidores endógenos da cristalização ou agregação, como proteína de Tamm-Horsfall, glicosaminoglicans, nefrocalcina, uropontina, ácido hialurônico, citrato, magnésio, pirofosfato; hiperexcreção de seus constituintes; pH urinário persistentemente baixo ou elevado; obstrução do trato urinário ou concentração urinária elevada conseqüente à baixa ingestão hídrica (SCHEINMAM, 2000; BIHL e MEYERS, 2001; TISELIUS et al., 2002).

Contudo, essa teoria da supersaturação urinária não explica completamente o quadro, à medida que pessoas com importantes fatores de risco urinários para formação de cálculos não desenvolvem a doença e que um terço dos portadores de cálculos recorrentes têm parâmetros urinários normais quando são submetidos à avaliação metabólica na investigação de nefrolitíase (STOLLER e RUBENSTEIN, 2005). Os cálculos de oxalato de cálcio, que são maioria, têm como fatores de risco urinários mais importantes a hipercalcúria, a hipocitratúria, a hiperossalúria e a hiperuricosúria (MOE, 2006).

A hipercalcúria é encontrada em 50% dos indivíduos com cálculos renais, a maioria deles ocorrendo por: aumento da absorção intestinal do cálcio, de causa desconhecida; alteração da reabsorção tubular renal de cálcio ou por aumento da sua reabsorção óssea (PAK, 1998; TISELIUS et al., 2002; PARMAR, 2004). Setenta por cento dos formadores de cálculos de cálcio apresentam hipercalcúria idiopática, que é normocalcêmica e constitui-se na alteração metabólica mais freqüente em nefrolitíase (COE e PARKS, 1997).

Metade desses pacientes com hipercalciúria idiopática apresenta história familiar de nefrolitíase e vários genes são apontados como responsáveis por esse distúrbio, o qual não pode ser avaliado por uma simples abordagem mendeliana (DEVUYST e PIRSON, 2007), podendo refletir um efeito combinado de diversos polimorfismos genéticos (SCHEINMAN, 1999; BIHL e MEYERS, 2001).

A hiperuricosúria é a anormalidade metabólica primária mais comum após a hipercalciúria (MOE, 2006). Os fatores que contribuem para a formação de cálculos de ácido úrico são a presença de hiperuricosúria, o baixo fluxo urinário e a urina ácida, sendo esse último achado, o mais importante. Embora sua base fisiopatológica permaneça obscura, a hiperuricosúria pode resultar da superprodução de ácido úrico pela ingestão excessiva de purinas ou de defeito renal na reabsorção tubular de ácido úrico (SHEKARRIZ e STOLLER, 2002; PARMAR, 2004).

Fatores genéticos também são determinantes da formação de cálculo renal e já foram identificados genes responsáveis por doenças renais calculosas, como cistinúria, hiperoxalúria primária, acidose tubular renal distal hereditária, síndrome de Bartter e nefrolitíase ligada ao X ou Doença de Dent (SMITH, 1991; SCHEINMAN, 2000). Doença renal familiar com presença de hiperuricosúria e acidose tubular renal também foi descrita (SCHEINMAN, 1999).

#### **1.4 Litíase renal, hipertensão arterial, resistência à insulina, *diabetes mellitus* e obesidade**

São múltiplos os relatos na literatura médica sobre o aumento do risco e da prevalência de litíase renal em portadores de hipertensão arterial (CIRILLO e LAURENZI, 1988; CAPPuccio et al., 1990; STRAZULLO e MANCINI, 1994; BORCHI et al., 1999; CAPPuccio et al., 1999).

Vários estudos também demonstraram que litíase renal prévia aumenta o risco de hipertensão arterial (STROHMAIER et al., 2000; STRAZULLO et al., 2001). Dois grandes estudos de coorte, um com 51.529 homens acompanhados por oito anos (MADORE et al., 1998a) e outro com 89.376 enfermeiras acompanhadas por doze anos (MADORE et al., 1998b) sugeriram que a presença de litíase renal aumenta o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial.

Há muito se tem detectado aumento da excreção de cálcio na urina de pessoas com hipertensão essencial devido à perda renal primária de cálcio como também de urato urinário, o que predisporia esses pacientes a urolitíase (STRAZZULLO et al., 1983; STRAZZULLO, 1991; QUEREDA et al., 1996;). Isso sugere que o distúrbio no metabolismo do cálcio em hipertensão arterial e em nefrolitíase tenha base genética (MENTE et al., 2006).

Desse modo, hipertensão arterial e nefrolitíase por cálcio têm aspectos comuns, como alta prevalência de hipercalcúria e hipernatriúria, sendo a hipercalcúria defendida por alguns como a ligação entre litíase renal e

hipertensão arterial (STRAZULLO e MANCINI, 1994). Outros estudos demonstraram associação de hipertensão arterial com nefrolitíase por ácido úrico (TISLER et al., 1999; TISLER et al., 2002).

Litíase renal não é simplesmente uma alteração do rim, mas é claramente uma manifestação de transtorno sistêmico pela sua associação com hipertensão arterial, resistência à insulina, *diabetes mellitus*, gota e obesidade (SAKHAE, 2008). Foi observado que pessoas com história de litíase renal, como no caso de pacientes hipertensos (RUILOPE e RODICIO, 2001), tinham risco aumentado para infarto do miocárdio, angina de peito, doença renal crônica e de necessidade de colocação de *bypass* em artéria coronária (HAMANO et al, 2005; SAKHAE, 2008).

Outra evidência de litíase renal como transtorno metabólico sistêmico provém de três grandes estudos de coorte envolvendo cerca de 200.000 pessoas em 44 anos combinados de seguimento, o *Nurses Health Study I, II* e o *Health Professional Follow Up Study*. Esses estudos descreveram a associação de *diabetes mellitus* com aumento do risco de formação de cálculo renal, risco significativo de aparecimento de *diabetes mellitus* naquelas pessoas com história prévia de litíase renal e sugerem que essa relação poderia estar relacionada à resistência à insulina sub-clínica (TAYLOR et al, 2005a). No mesmo período, Daudon e colaboradores (2005) relataram que os cálculos de ácido úrico são mais prevalentes nos indivíduos diabéticos.

O envolvimento de resistência à insulina com a hipertensão arterial já é claramente definido (SOWERS, 2004), mesmo em indivíduos magros, e sua

relação com obesidade, diabetes e litíase renal vem sendo cada vez mais descrita (FERRARI et al., 2007).

Obesidade está associada com maior prevalência de excreção urinária de cálcio, oxalato e ácido úrico, todos esses elementos favorecendo a formação de cálculos de oxalato de cálcio (POWELL et al., 2000; SIENER et al., 2004). Recentemente foi descrita a associação de sobrepeso e obesidade com aumento da proporção de cálculos de ácido úrico, e não de cálculos de oxalato de cálcio (DAUDON et al., 2006). Também foi relatada a associação de amônia e pH urinário baixos com risco aumentado de litíase renal por ácido úrico e os indivíduos com esse perfil tinham maior prevalência de diabetes e de intolerância à glicose (SAKHAEE et al., 2002).

Essas evidências ligam os cálculos de ácido úrico ao aumento do peso corporal e resistência à insulina, mas os cálculos de cálcio e a excreção urinária de cálcio não têm associação claramente estabelecida com peso corporal normal ou sobrepeso em hipertensos com litíase urinária. Nos hipertensos, o fato da hipertensão arterial estar relacionada também a resistência à insulina, mesmo na ausência de obesidade ou diabetes, e sua associação com nefrolitíase por cálcio e ácido úrico (GILLEN et al., 2005), sugere a possibilidade de um fator permeando essas doenças e demonstra a importância de se estudar ambas as condições clínicas, sem a presença de obesidade e *diabetes mellitus*.

## **2. OBJETIVOS**

## **2. OBJETIVOS**

1. Analisar os níveis de excreção urinária de cálcio, ácido úrico e sódio, e os índices de resistência à insulina em indivíduos jovens e de meia idade, sem diabetes ou obesidade, com hipertensão e com nefrolitíase, isoladas ou associadas e em controles sadios.

2. Avaliar se existe associação entre aquelas variáveis nos grupos de pacientes estudados.



### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1 Delineamento do estudo e seleção dos sujeitos**

Estudo do tipo caso-controle, em que foram avaliados 83 indivíduos, divididos em quatro grupos: grupo A, com 24 indivíduos sadios como controle, grupo B, com 17 pacientes com hipertensão; grupo C, com 25 pacientes com nefrolitíase e grupo D, com 17 pacientes com nefrolitíase e com hipertensão.

Os indivíduos eram acompanhados nos Ambulatórios de Litíase Renal e Hipertensão Arterial da Nefrologia e de Urologia do Hospital de Base do Distrito Federal e no Ambulatório de Urologia do Hospital Universitário de Brasília entre agosto de 2005 e maio de 2007. Quanto ao gênero, 39 indivíduos pertenciam ao sexo masculino e 44 ao sexo feminino. Os participantes normotensos sem litíase renal que constituíam o grupo controle eram amigos, vizinhos e familiares não consanguíneos dos pacientes dos outros grupos.

### **3.2 Critérios de inclusão**

Os indivíduos incluídos tinham idade entre 18 e 55 anos, eram brancos, negros e miscigenados, de ambos os gêneros e mesmo nível sócio-econômico, e não estavam em uso de qualquer medicação. Os pacientes hipertensos ainda sem uso de medicação anti-hipertensiva foram previamente diagnosticados como hipertensos.

Os portadores de cálculo renal estavam fora de crise dolorosa relacionada a urolitíase para afastar interferência do estresse doloroso nos resultados laboratoriais e não exibiam evidências de obstrução urinária pelos exames de imagem.

### **3.3 Critérios de exclusão**

Foram excluídos: pacientes obesos, ou seja, com índice de massa corporal (IMC) igual ou maior a 30 kg/m<sup>2</sup> (WHO, 2000); aqueles com glicemia de jejum maior que 100 mg/dl; os com creatinina sérica maior que 1,2 mg/dl; os hipertensos em uso de medicação anti-hipertensiva; grávidas e portadores de *diabetes mellitus*, doenças pulmonares, hepáticas, cardiovasculares graves, assim como os portadores de neoplasias malignas, foram excluídos após relato da presença da condição.

### **3.4 Avaliação clínica**

Na admissão foram realizados anamnese e exame físico de todos os indivíduos. O diagnóstico de litíase renal seguiu o preconizado nas Diretrizes Brasileiras de Litíase Urinária (2002) utilizando relato na anamnese, de eliminação urinária de cálculo renal após episódio de dor lombar, acompanhada de hematúria macroscópica ou não; história de realização de litotripsia

extracorpórea; evidência de procedimento cirúrgico prévio para retirada de cálculo urinário e pela identificação radiológica e/ou ultrassonográfica de cálculo em vias urinárias.

Os indivíduos considerados hipertensos eram aqueles que tinham conhecimento de sua condição de hipertenso, que não estavam em uso de medicação anti-hipertensiva de acordo com o risco cardiovascular individual, e aqueles que apresentaram pressão arterial igual ou maior que 140x90 mmHg, após pelo menos três medições de pressão arterial, com intervalo maior que uma semana (IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2002; THE SEVENTH JOINT COMMITTEE, 2003). As medidas de pressão arterial foram obtidas no membro superior direito com esfigmanômetro de coluna de mercúrio, de acordo com os critérios preconizados nas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2002).

Se após o diagnóstico de hipertensão arterial houvesse indicação de tratamento farmacológico o indivíduo não era incluído no estudo. Nenhum paciente incluído fazia uso de qualquer medicação, inclusive diuréticos, anti-hipertensivos e cálcio oral, para evitar interferências nas dosagens sanguíneas e urinárias.

Os pacientes hipertensos da amostra foram classificados nos estágios 1 (96% deles) e 2 (4% do total) segundo os critérios de diagnóstico e classificação de hipertensão arterial estabelecidos nas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2002).

Os indivíduos foram classificados segundo o peso corporal como IMC normal – de 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup> e sobrepeso - de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> (WHO, 2000).

O estado de saúde dos voluntários sadios do grupo controle foi avaliado pela história clínica e todos tinham antecedentes negativos de litíase renal e hipertensão arterial. Todos os voluntários do grupo sadio apresentaram níveis de pressão arterial menores que 140x90 mm Hg em três medições da pressão arterial com mais de uma semana de intervalo, conforme recomendado nas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2002), sendo classificados como normotensos.

### **3.5 Avaliação laboratorial e de imagem**

A primeira avaliação laboratorial foi glicemia em jejum e creatinina sangüínea, no intuito de afastar insuficiência renal, diabetes ou alterações glicêmicas, e urinálise para avaliar presença de hematúria, proteinúria ou alterações sugestivas de infecção.

Tomografia computadorizada, ultrassonografia de vias urinárias e/ou radiografia simples de abdome foram realizadas em todos os participantes com finalidade diagnóstica de urolitíase, mesmo se já houvesse diagnóstico de litíase renal feito por meio do relato de eliminação de cálculo urinário, cirurgia ou litotripsia extracorpórea.

Nos pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram dosados cálcio, ácido úrico e sódio na urina de 24 horas e glicemia e insulinemia de jejum, para avaliação da resistência à insulina por meio do Homa-RI (sigla do inglês *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*).

### **3.6 Dosagens laboratoriais**

#### **3.6.1 Urinárias e sangüíneas**

Para a coleta de sangue, entre oito e nove horas da manhã, todos os indivíduos estavam em jejum há 8 horas e sentados por, no mínimo, 15 minutos antes da coleta.

A coleta de urina para dosagem de cálcio, de ácido úrico e de sódio foi realizada nas 24 horas que antecederam a coleta de sangue. As amostras de urina eram mantidas em geladeira até o transporte ao laboratório.

Todos os sujeitos estavam sob ingestão hídrica habitual, não havendo sido feita nenhuma recomendação ou restrição alimentar para que os parâmetros sanguíneos e urinários avaliados refletissem a dieta habitual dos participantes.

O cálcio urinário foi medido pelo método O-Cresolftaleína-complexona e o ácido úrico urinário pelo método Uricase-Trinder modificado, utilizando-se kits Bayer e aparelhos automáticos ADVIA modelo 1200. O sódio urinário foi dosado pelo método de eletrodo seletivo, em aparelho AVL 9180.

Nas dosagens de glicose no soro foi usado o método colorimétrico enzimático com leitura em aparelho automático modelo ADVIA 1650 ou 2400.

As concentrações de insulina no soro foram medidos por meio de ensaio imunométrico quimioluminescente com dois sítios, em aparelho Immulite. Utilizou-se cartucho de pérolas de insulina recobertas com anticorpo monoclonal murino antiinsulina e um substrato quimioluminescente.

A estimativa da resistência insulínica pelo índice Homa-RI foi calculada utilizando-se a fórmula (MATTEWS et al., 1985):

$$\frac{[\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicemia de jejum } (\text{mmol/l})]}{22,5}$$

22,5

Com esse método, valores de índices Homa-RI maiores de 2,7 denotam baixa sensibilidade à insulina para a população brasileira (GELONEZE et al., 2006).

### **3.7 Aspectos éticos**

A pesquisa foi realizada de acordo com as Normas Brasileiras para Pesquisas envolvendo Seres Humanos (1996) e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal sob o número 032/2005. Todos os sujeitos da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de participação no estudo (Apêndices 1 e 2).

### **3.8 Análise estatística**

Em função das variáveis idade e IMC serem potencialmente confundidoras, foi utilizado análise de variância de uma via (ANOVA) para comparação de suas médias nos quatro grupos. Como suas médias foram significativamente



diferentes, foi empregado o controle estatístico utilizando a análise de covariância (ANCOVA), admitindo-as como covariáveis.

A normalidade das variáveis foi avaliada pela concordância em observação gráfica dos resíduos associados aos valores observados em função dos resíduos esperados para uma população normal (Q-Q plot of residual weights). A homogeneidade de variância entre os grupos foi avaliada pelo teste de Levene. Para as comparações grupo a grupo utilizou-se o ajuste pela diferença significativa mínima.

Na análise de associação entre as variáveis foi utilizado o coeficiente  $r$  de Pearson para correlações parciais, tendo como variáveis controladas a idade e o IMC. A correlação foi dita nula quando igual a zero, fraca quando maior que zero e menor que  $|0,3|$ , regular entre  $|0,3|$  inclusive e  $|0,6|$ , forte entre  $|0,6|$  inclusive e  $|0,9|$ , muito forte quando entre  $|0,9|$  inclusive e  $|1,0|$  e plena ou perfeita quando igual a  $|1,0|$  (CALLEGARI-JACQUES, 2003).

O nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$  para testes bicaudais. Os dados são apresentados como média e desvio padrão. As análises foram realizadas usando o programa estatístico *SPSS (Statistical Package for Social Sciences)* versão 13.0 para *windows*.



## **4. RESULTADOS**

### **4. RESULTADOS**

Cerca de 300 indivíduos eram potencialmente elegíveis para os quatro grupos do estudo. Cento e nove foram excluídos inicialmente devido ao uso de medicação anti-hipertensiva ou para nefrolitíase, estar em crise de cólica renal, ter

*diabetes mellitus* ou não aceitar participar do estudo. Os outros 193, que não usavam nenhum fármaco, foram submetidos a exame clínico: 57 eram obesos ( $IMC \geq 30 \text{ kgm}^2$ ) ou necessitavam iniciar o uso de medicação anti-hipertensiva imediatamente, sendo excluídos. Dos 136 elegíveis, 23 foram excluídos por não terem realizado as dosagens iniciais de glicose e creatinina; 7 tiveram duas glicemias de jejum acima de 100 mg/dl; 3 tinham creatinina sérica maior que 1,2 mg/dl, gravidez ou uso de diuréticos e 20 pacientes não compareceram ao laboratório para coleta das amostras finais de sangue para dosagem de glicose, insulina e cálculo do índice HOMA-RI e não coletaram a urina de 24 horas para dosagem de cálcio, ácido úrico e sódio. Somente 83 indivíduos foram incluídos nos quatro grupos.

#### **4.1 - Características clínicas dos sujeitos e dosagens laboratoriais**

Dos 83 pacientes estudados, 53% eram do sexo feminino e 47% do masculino (tabela 1). A idade média dos pacientes foi de  $36,6 \pm 7,8$  anos e a

média do IMC foi de  $24 \pm 2,7$  kg/m<sup>2</sup>, constituindo-se em uma amostra total de adultos jovens sem obesidade.

Tabela 1 Distribuição dos indivíduos quanto ao gênero

|  | Masculino (%) | Feminino (%) | Total (%) |
|--|---------------|--------------|-----------|
| Sem litíase sem hipertensão <b>(A)</b> | 10 (12)       | 14 (16,8)    | 24 (28,8) |
| Sem litíase com hipertensão <b>(B)</b> | 8 (9,7)       | 9 (10,8)     | 17 (20,5) |
| Com litíase sem hipertensão <b>(C)</b> | 12 (14,5)     | 13 (15,7)    | 25 (30,2) |
| Com litíase com hipertensão <b>(D)</b> | 9 (10,8)      | 8 (9,7)      | 17 (20,5) |
| Total (%)                              | 39 (47)       | 44 (53)      | 83 (100)  |

Como a idade e o IMC dos indivíduos foram significativamente diferentes entre os grupos na análise pelo ANOVA, foi necessário ajustar essas duas variáveis para eliminar potenciais efeitos confundidores.

As características clínicas e valores das dosagens sanguíneas e urinárias são apresentados separadamente para os grupos com hipertensão, com

nefrolitíase, com nefrolitíase e com hipertensão e para o grupo controle sadio (tabela 2).

Tabela 2. Características clínicas, Homa-RI e dosagens urinárias em hipertensos e normotensos sem litíase renal e em hipertensos e normotensos com litíase renal

|                                      | <b>Sem Nefrolitíase:</b>   |                            | <b>Com Nefrolitíase:</b>   |                            | <i>p</i> |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
|                                      | Hipertensão                |                            | Hipertensão                |                            |          |
|                                      | <b>Não (A)</b><br>(n = 24) | <b>Sim (B)</b><br>(n = 17) | <b>Não (C)</b><br>(n = 25) | <b>Sim (D)</b><br>(n = 17) |          |
| Idade (média ± DP)                   | 31,6 ± 8,6                 | 41,6 ± 6,1                 | 35,8 ± 5,9                 | 40,1 ± 5,9                 | <0,01    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ; média ± DP) | 23,3 ± 2,8                 | 25,1 ± 2,6                 | 23,1 ± 3,2                 | 25,3 ± 2,1                 | 0,02     |
| Homa-RI                              | 1,1 ± 1,0                  | 1,8 ± 0,9                  | 1,3 ± 0,7                  | 1,8 ± 0,8                  | 0,46     |
| Cálcio mg/dia                        | 113,9 ± 68,2               | 159,3 ± 64,8               | 156,8 ± 93,9               | 236,5±84,1                 | <0,01*   |
| Ác.úrico mg/dia                      | 547,1 ± 199,3              | 676 ± 214,3                | 481,4 ±221,7               | 614 ± 195,4                | 0,14     |
| Sódio mmol/dia                       | 181,9 ± 75,2               | 206,9 ± 72,3               | 174,7 ± 91,1               | 233,2 ± 74,2               | 0,46     |

IMC= índice de massa corporal

Homa-RI = homeostasis model assessment-resistência a insulina

\* grupo D vs. A (p < 0,01), B (p < 0,01), C (p = 0,01)

A excreção urinária de cálcio apresentou valores médios diferentes entre os quatro grupos ( $p < 0,01$ ). Os indivíduos do grupo nefrolitíase com hipertensão apresentaram maior excreção urinária de cálcio do que os controles sadios. Os indivíduos dos grupos com nefrolitíase e com hipertensão isoladas também apresentaram excreção urinária de cálcio maior que os controles, porém, em níveis menores que no grupo com as duas doenças associadas (tabela 2).

A análise grupo a grupo evidenciou que o grupo D, com presença de hipertensão e litíase renal, diferiu do grupo A ( $p < 0,01$ ), do B ( $p < 0,01$ ) e do C ( $p = 0,01$ ). Não houve, entretanto, diferença significativa entre os grupos A e B ( $p = 0,32$ ), A e C ( $p = 0,10$ ) e B e C ( $p = 0,68$ ).

Conforme apresentado na figura 1, o nível de cálcio urinário foi baixo no grupo A, sem hipertensão ou litíase, teve valor intermediário nos grupos com presença de somente hipertensão ou somente nefrolitíase (B e C) e um valor mais elevado no grupo em que ambas as condições clínicas estiveram presentes (D).



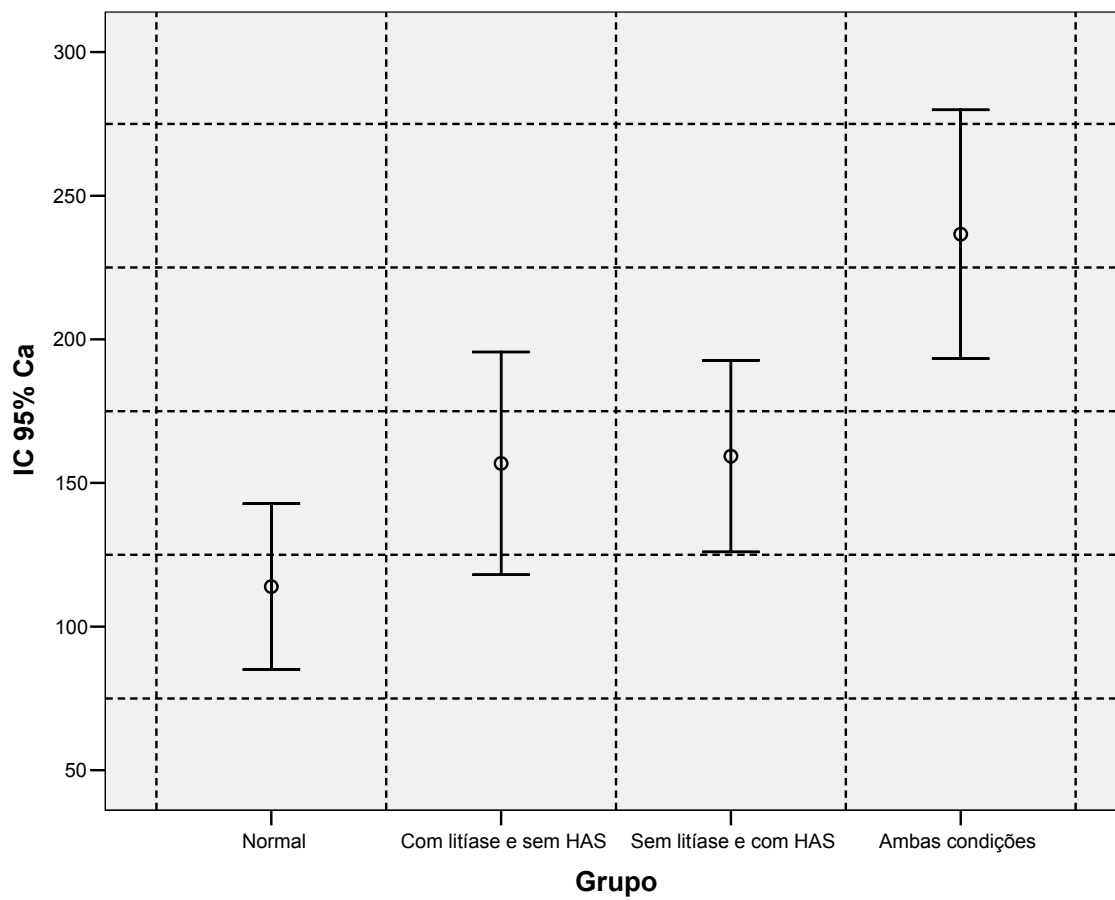


Figura 1. Calciúria no grupo com nefrolitíase e com hipertensão significativamente maior em relação ao grupo normal, ao com litíase e ao com hipertensão.

Na tabela 3 são apresentados os coeficientes de correlação entre a calciúria e glicemia, insulinemia, Homa-RI, excreção urinária de ácido úrico e de sódio. A glicose somente teve correlação regular no grupo C. Os níveis de insulina e o Homa-RI apresentaram somente correlações não significativas nos quatro grupos. As concentrações de ácido úrico tiveram correlação forte (grupo A) ou regular (grupos B, C). No grupo D não foi significativa. As concentrações de sódio urinário tiveram correlações fortes nos grupos B e C. Nos grupos A e D não se mostraram significativas.

Tabela 3. Coeficientes de correlação da calciúria com parâmetros laboratoriais da amostra e controlados para o IMC e idade

| <b>Variáveis</b> | <b>GRUPO</b> |          |          |          |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|
|                  | <b>A</b>     | <b>B</b> | <b>C</b> | <b>D</b> |
| Glicose          | -0,21        | 0,10     | 0,48*    | -0,10    |
| Insulina         | 0,17         | -0,30    | 0,11     | 0,06     |
| Homa-RI          | 0,12         | -0,29    | 0,19     | 0,05     |
| Uricosúria       | 0,66*        | 0,51*    | 0,51*    | 0,33     |
| Natriúria        | 0,36         | 0,65*    | 0,64*    | 0,25     |

Grupos: A = sem hipertensão arterial (HA) e nefrolitíase    B = com HA e sem nefrolitíase  
 C = sem HA e com nefrolitíase    D = com HA e nefrolitíase

IMC = índice de massa corporal

Homa-RI = homeostasis model assessment - insulin resistance

\*  $p < 0,05$

## **5. DISCUSSÃO**

## 5. DISCUSSÃO

As associações recíprocas de hipertensão arterial com litíase renal necessitam de esclarecimentos sobre a sua etiologia. Neste estudo avaliaram-se fatores relacionados com as duas condições como a excreção urinária de cálcio, ácido úrico e sódio, e a resistência à insulina definida pelo Homa-IR, em indivíduos jovens e de meia idade com IMC normal ou sobrepeso, sem diabetes ou intolerância à glicose.

A presente avaliação apresenta peculiaridades que a distingue de outros trabalhos pelo fato de que pacientes obesos (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), diabéticos e indivíduos com intolerância à glicose foram excluídos, uma vez que já é conhecida a associação de nefrolitíase com diabetes mellitus (DAUDON et al., 2005), de obesidade e ganho de peso com litíase renal e/ou hipertensão arterial em populações de mulheres jovens ou idosas e de homens (HUANG et al., 1998; TAYLOR et al., 2005b) e de maior prevalência de hipertensão arterial e de cálculo urinário em mulheres obesas (SIENER et al., 2004; GILLEN et al., 2005).

Fatores confundidores, como a idade, raça e uso de medicamentos foram controlados. Somente adultos jovens e adultos na meia-idade foram incluídos, já que após os 60 anos a incidência de cálculo urinário diminui (TAYLOR et al.,

2004) e a frequência de hipertensão arterial envolvendo outras etiologias aumenta (RUILOPE e RODICIO, 2001; ADROGUÉ e MADIAS, 2007).

A inclusão de indivíduos brancos, negros e miscigenados contemplou a diversidade racial do país e os indivíduos não faziam uso de qualquer medicação, inclusive de anti-hipertensivos ou diuréticos, para evitar interferência medicamentosa na excreção urinária de cálcio, ácido úrico e sódio, e nos níveis plasmáticos de glicose e insulina. Medicamentos anti-hipertensivos e diuréticos podem reduzir a excreção urinária de cálcio, como os diuréticos tiazídicos e os betabloqueadores, os quais podem diminuir a calciúria e a uricosúria, ou seja, diminuir o risco litogênico desses pacientes (QUEREDA et al., 1996).

O fato de não terem sido feitas orientações ou restrições dietéticas aos participantes sugere que os níveis sanguíneos e urinários dos elementos avaliados podem refletir a alimentação habitual desses indivíduos.

Foi observada maior excreção urinária de cálcio nos pacientes com nefrolitíase e hipertensão arterial (grupo D) do que nos pacientes somente com hipertensão, nos somente com litíase renal e nos controles. Isso sugere que a hiper calciúria pode representar a ligação entre hipertensão arterial e litíase renal em pessoas jovens e de meia-idade, que não sejam obesas nem diabéticas. Esses dados estão de acordo e ampliam os resultados de outros autores, pelo fato de haverem sido avaliados pacientes com as duas doenças isoladas e associadas e pessoas saudáveis.

O cálcio tem importante papel no processo de hipertensão arterial evidenciado por anormalidades no seu metabolismo. Há mais de duas décadas vem sendo descrito que a hiper calciúria é maior em pessoas com hipertensão arterial essencial em relação às normotensas (STAESSEN et al., 1983; STRAZZULLO et al., 1983; MCCARRON et al., 1984; YOUNG et al., 1992; CAPPuccio et al., 2000; TAYLOR et al., 2006) e uma relação benéfica entre a ingestão de cálcio alimentar e a pressão arterial vem sendo observada (MCCARRON e MORRIS, 1986; CUTLER e BRITAIN, 1990; HEARNEY, 2006).

A hiper calciúria é um achado predominante nas pessoas com cálculo renal constituído por cálcio (STRAZZULLO et al., 2001; TIMIO et al., 2003; DEVUYIST e PIRSON, 2007), nos hipertensos (QUEREDA et al., 1996; LANG et al., 2005) e seu papel é ressaltado na associação das duas doenças. A maior excreção urinária de cálcio observada no presente estudo no grupo que apresentava as duas condições, hipertensão arterial e litíase renal, confirma essa associação e levanta a hipótese de alteração nos canais epiteliais de cálcio (os novos *transient receptor potential* – TRPV5 e TRPV6) e no co-transportador  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  (NCC) presentes na membrana apical do túbulo contornado renal distal (HOENDEROP e BINDELS, 2005).

A resistência à insulina avaliada pelo Homa-IR e os níveis séricos de insulina não parecem ter influenciado a perda renal de cálcio nos grupos avaliados. Isso porque o Homa-IR foi semelhante entre os quatro grupos e não se observou correlação significativa entre o Homa-IR e a calciúria em qualquer dos grupos examinados. Se nenhuma diferença foi observada no índice Homa-IR entre os grupos, significa falta de associação entre resistência à insulina,

nefrolitíase e hipertensão arterial em adultos jovens e de meia-idade, sem obesidade ou diabetes.

Recentemente foi descrito que a hiperinsulinemia pós-prandial estaria envolvida na regulação da reabsorção de cálcio pelo túbulo renal em pacientes com hipercalciúria idiopática (WORCHESTER et al., 2007) ou em litíase renal de cálcio de origem idiopática (SCHWILLE et al., 1997). Os níveis de insulina pós-prandial não foram avaliados no presente estudo.

A excreção urinária de ácido úrico foi semelhante nos quatro grupos. Isso sugere que os níveis de ácido úrico na urina não influenciaram a formação de cálculo renal. É descrito que a prevalência de cálculo renal de ácido úrico aumenta proporcionalmente com o IMC (DAUDON et al., 2006), que cálculo de ácido úrico é mais prevalente em pacientes diabéticos ou com intolerância à glicose em relação a pessoas saudáveis (SAKHAEE et al., 2002; PAK et al., 2003; DAUDON et al., 2005; SAKHAEE, 2008) e está relacionado a pH urinário baixo e a excesso de peso corporal (CAMERON et al., 2006).

Além disso, não se observou diferença no índice Homa-IR entre os quatro grupos. Resistência a insulina é um achado comum em obesos e diabéticos (REAVEN et al., 1996). Suas manifestações renais são evidenciadas por valores mais baixos do pH urinário e menor excreção de amônia na urina, mesmo em indivíduos com peso normal (ABATE et al., 2004; MAALOUF et al., 2007), além da associação com maior excreção urinária de ácido úrico (ABATE et al., 2004; CAMERON et al., 2006; MAALOUF et al., 2007).

A obesidade está relacionada à maior excreção de cálcio e ácido úrico (POWELL et al., 2000; SIENER et al., 2004). Os obesos também têm predominantemente cálculo de ácido úrico (EKERUO et al., 2004; TAYLOR et al., 2005b) e sua prevalência aumenta proporcionalmente ao IMC, conforme foi demonstrado em estudo francês, uma prevalência quatro vezes maior de nefrolitíase por ácido úrico em obesos que em pessoas com IMC normal (DAUDON et al., 2006). Como a resistência à insulina é o fator que pode explicar a relação entre obesidade e litíase renal, os achados do presente estudo são concordantes, pelo fato do índice HOMA-IR não ter sido diferente entre os grupos com e sem litíase renal, já que o estudo excluiu obesos.

Também, a presença de hipertensão arterial não foi influenciada pelos níveis urinários de ácido úrico, já que foram semelhantes nos grupos com ou sem hipertensão. Várias são as evidências da relação entre excreção urinária de ácido úrico e hipertensão arterial (CAPPUCCIO et al., 2000; TISLER et al., 2002). É possível que a seleção dos pacientes, que não incluiu diabéticos e obesos, possa ter influenciado no resultado.

Da mesma maneira, a presença de hipertensão arterial parece não estar relacionada à resistência a insulina, já que o índice Homa-IR foi semelhante entre os grupos com e sem hipertensão, o que está de acordo com os relatos de que 50% dos hipertensos e 90% dos normotensos não têm aumento dos níveis sanguíneos de insulina (REAVEN et al., 1996).

Observou-se correlação significativa entre os níveis de excreção urinária de ácido úrico e a calciúria nos grupos A, B e C, que foi forte no primeiro grupo e



regular nos dois últimos. Conexão entre a excreção renal de cálcio e de ácido úrico com hipertensão arterial foi descrita por alguns (TISLER et al., 2002; MENTE et al., 2006). Além disso, pacientes com litíase renal tem forte associação com história familiar de hipertensão arterial e alta excreção urinária de cálcio e de ácido úrico e cálcio pela urina, independente de IMC e idade (TISLER et al., 2002; MENTE et al., 2006). No entanto, a correlação entre a calciúria e a uricosúria não foi observada no grupo de hipertensos com litíase renal, sugerindo alteração na homeostase renal da excreção conjunta do cálcio e ácido úrico urinário nesse grupo de pacientes com ambas as doenças.

Não se observaram diferenças significativas entre os níveis urinários de sódio encontrados nos quatro grupos. Contudo, a proposta de Guyton e colaboradores (1972) sobre a relação entre pressão arterial e homeostasia do sódio pelo mecanismo de natriurese de pressão permanece atual ao se discutir a patogênese da hipertensão arterial (ADROGUÉ e MADIAS, 2007). Várias observações confirmaram que a hipertensão arterial pode ser devido a transtorno renal no manuseio do sódio (BEEVERS et al., 2001; LIFTON et al., 2001) e que a maioria dos genes associados com a hipertensão arterial codifica proteínas que estão envolvidas no controle renal do sódio, seja nos canais ou nos transportadores iônicos (MENETON et al., 2005).

No entanto, existem evidências de alterações no transporte tubular de cálcio e sódio tanto em hipertensos como em pessoas com litíase renal (STRAZZULLO et al., 2001; TIMIO et al., 2003; DEVUYST e PIRSON, 2007). No presente estudo, a alteração na relação entre excreção urinária de cálcio e sódio

é sugerida pela observação de que o grupo de pacientes hipertensos com nefrolitíase (D) não apresentou a correlação significativa que foi observada entre aqueles dois elementos nos grupos com hipertensão (B) e com nefrolitíase (C). Esse achado pode sugerir que a hipercalciúria, na presença de hipertensão arterial e litíase renal, pode ser independente da ingestão de sal.

As limitações desse estudo merecem descrição. A excreção urinária de sódio, cálcio, ácido úrico e outros minerais sofre influência da dieta e pode variar de um dia para o outro. A caracterização da bioquímica urinária foi realizada em amostra única de urina de 24 horas, a qual é verificada em muitos trabalhos descritos na literatura como o de Cuhnan e colaboradores (2001), que descreveu o perfil metabólico de pacientes com litíase renal com o mesmo método de coleta. A repetição dessa coleta urinária não foi exeqüível nesse estudo.

Os resultados do presente estudo sugerem que existe predisposição individual para que ocorra hipertensão arterial associada com litíase renal. É possível que um fator genético possa influenciar a associação de hipertensão arterial e litíase renal (LANG et al., 2005; MONGA, et al., 2006; DEVUYST & PIRSON, 2007; SAYER, 2008).

Como os níveis urinários de cálcio foram maiores no grupo de pacientes com hipertensão arterial e litíase renal do que nos demais, podemos inferir que a predisposição genética esteja relacionada a alterações maiores na homeostase renal do cálcio, como foi sugerido por Devuyt & Pirson (2007) e por Monga e colegas (2006). Em estudo realizado com gêmeos idênticos, este último grupo de pesquisadores demonstrou que os níveis urinários de cálcio, citrato e oxalato têm

elevado coeficiente hereditário, como se fossem primariamente determinados pelo genótipo.

Também, em consonância com os resultados do presente estudo, relato recente implicou a predisposição genética como provável responsável pela formação de cálculos renais e os genes como determinantes de 50% da excreção urinária de cálcio (SAYER, 2008).

## **6. CONCLUSÕES**

## 6. CONCLUSÕES

Em conclusão, pacientes com hipertensão arterial e litíase renal, sem obesidade ou diabetes, apresentam maior excreção urinária de cálcio em relação a pessoas saudáveis, só com hipertensão arterial ou só com litíase renal. Além disso, não apresentam correlação positiva com a excreção renal de ácido úrico e sódio como observado nos outros grupos. Esses resultados sugerem que alterações na excreção renal de cálcio estão envolvidas na associação de hipertensão arterial e litíase renal em indivíduos jovens e de meia idade, sem obesidade ou diabetes.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABATE, N.; CHANDAGLIA, M.; CABO-CHAN, A.V.; et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*, 65:386-392, 2004.

ADROGUÉ, H.J.; MADIAS, N.E. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med*, 356:1966-1978, 2007.

ASSIMOS, D.G. Diabetes mellitus and kidney stone formation. *Rev Urol*, 8(1):44, 2006.

BEEVERS, G.; LIP, G.I.H.; O'BRIEN, E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ*, 322:912-916, 2001.

BIHL, G.; MEYERS, A. Recurrent renal stone disease – advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet*, 358:651-656, 2001.

BLOOMGARDEN, Z.T. Definitions of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*, 27:824-830, 2004.

BORGHI, L; MESCHI, T; GUERRA, A; et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int*, 55 (6):2397-2406, 1999.

CALLEGARI-JACQUES, S.M. Bioestatística: princípios e aplicações. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.

CAMERON, M.A.; MAALOUF, N.M.; ADAMS-HUET, B.; et al. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17:1422-1428.

CAPPUCCIO, F.P; STRAZZULO, P; MANCINI, M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ*, 12, 300:1234-1236, 1990.

CAPPUCCIO, F.P; SIANI, A; BARBA, G; et al. A prospective study of hypertension and the incidence of kidney stones in men. *J Hypertens*, 17(7):1017-1022, 1999.

CAPPUCCIO, F.P; KALAITZIDIS, R; DUNECLIFT, S; et al. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol*, 13 (3):169-177, 2000.

CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, H.G.; SAAD, M.J.A. Bases moleculares e fisiológicas da resistência à insulina. *Hipertensão*, V. 5, nº 1: 33-38, 2002.



CIRILLO, M.; LAURENZI, M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. *J Hypertens Suppl*, 6(4): S485-S486, 1988.

COE, F.L.; PARKS, J.H. New insights into the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis: new research venues. *J. Bone Miner Res*, 12(4): 522-533, 1997.

COE, F.L.; EVAN, A.; WORCESTER, E. Kidney stone disease. *J Clin Invest*, 115(10): 2598-2608, 2005.

CUHRAN G.C.; WILLET, W.C.; SPEIZER, F.E.; et al. Twenty-four hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int*, 59: 2290-2298, 2001.

CUTLER, J.A.; BRITAIN, E. Calcium and blood pressure. An epidemiologic perspective. *Am J Hypertens*, 3(8 Pt 2):S137-S146, 1990.

DEQUATTRO, V.; FENG, M. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension. *J Human Hypertens*, 16; Suppl 1:S64-69, 2002.

DAUDON, M.; LACOUR, B.; JUNGERS, P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant*, 20:468-469, 2005.

DAUDON, M.; LACOUR, B.; JUNGERS, P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res*, 34:193-199, 2006.

DEVUYST, O.; PIRSON, Y. Genetics of hypercalciuric stone forming diseases. *Kidney Int*, 72: 1065-1072, 2007.

DIRETRIZES DE LITÍASE URINÁRIA. *J Bras Nefrol*, 2 (4):203-207, 2002.

EKERUO, W.O.; TAN, Y.H.; YOUNG, M.D.; et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol*, 172:159-63, 2004.

FERRARI, P.; PIAZZA, R.; GHIDINI, N.; et al. Lithiasis and risk factors. *Urol Int*, 79(suppl 1):8-15, 2007.

GELONEZE, B.; REPETTO, E.M.; GELONEZE, S.R.; et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.*, 72:219-220, 2006.

GILLEN, D.L.; COE, F.L.; WORCHESTER, E.M. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Am J Kidney Dis*, 46:263-269, 2005.

GUYTON, A.C.; COLEMAN, T.G.; COWLEY JR, et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation of hypertension. *Am J Med*, 52:584-594, 1972.

HALL, W.; PETTINGER, M.; OBERMAN, A.I.; et al. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am J Med Sci*, 322 1:12-18, 2001.

HAMANO, S.; NAKATSU, H.; SUZUKI, N; et al. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease. *Int J Urol*, 12: 859-863, 2005.

HARRAP, S.B. Blood pressure genetics. In: OPARIL, S.; WEBER, M.A. *Hypertension*, 2a ed. Elsevier Saunders, 2005, p.39-59.

HEARNEY, R.P. Calcium intake and disease prevention. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 50:685-693, 2006.

HOENDEROP, J.G.H.; BINDELS, R.J.M. Epithelial Ca<sup>2</sup> and Mg<sup>2</sup> channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol*, 16:15-26, 2005.

HUANG, H.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; et al. Body weight, weight change, and risk of hypertension in women. *Ann Intern Med*, 128:81-88, 1998.

HUGHES, P. Kidney stones epidemiology. *Nephrology*, 12: S26-S30, 2007.

IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *Arq Bras Cardiol*, 82 (suppl. 4): 7-22, 2004.

JOHNSON, R.J.; RODRIGUEZ-ITURBE, P.; KANG, D.; et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypert*, 18:431-440, 2005.

JOHNSON, R.J.; KIVLIGHN, S.D.; KIM, J.G.; et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. *Am J Kidney Dis*, 33:225-234, 1999.

KAIRAITIS, L. Prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. *Nephrology*, 12:S11-S20, 2007.

KAPLAN, N.M; LIEBERMAN, E; NEAL, W. Primary Hypertension: Pathogenesis. In: *Clyncial Hypertension*, 8a ed., Lippincott Williams & Wilfeins, 2002, p.56-135.

KEARNEY, P.M.; WHELTHON, M.; REYNOLDS, K.; et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365 (9455):217-223, 2005.

LANG, F.; GIOVAMBATTISTA, C.; SCHWAB, M.; et al. Renal tubular transport and the genetic basis of hypertensive disease. *Clin Exp Nephrol*, 9: 91-99, 2005.

LIESKE, J.C.; PEÑA DE LA VEGA, L.S.; SLEZAK, J.M. et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: An update. *Kidney Int*, 69: 760-764, 2006.

LIFTON, R.P.; GHARAVI, A.G.; GELLER, D.S. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*, V.104:545-556, 2001.

MAALOUF, N.M.; CAMERON, M.A.; MOE, O.W.; et al. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2:883-888, 2007.

MADORE, F; STAMPFER, M.J; RIMM, E.B; et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens*, 11(1 Pt. 1):46-53, 1998a.

MADORE, F; STAMPFER, M.J; WILLET, W.C; et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis*, 32(5):802- 807, 1998b.

MAGILL, M.K.; GUNNING, K.; SAFEL-SHRIER, S.; et al. New developments in the management of hypertension. *Am Fam Phys*, 68 (5):853-868, 2003.

McCARRON, D.A.; MORRIS, C.D.; STANTON, J.L. Hypertension and calcium. *Science*, 26:386-393, 1984.

McCARRON, D.A.; MORRIS, C.D. Epidemiological evidence associating dietary calcium and calcium metabolism with blood pressure. *Am J Nephrol*, 6:3-9, 1986.

MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; et al. Homeostasis Model Assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28: 412-419, 1985.

MENETON, P.; JEUNEMAITRE, X.; DE WARDENER, H.E.; Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure and cardiovascular diseases. *Physiol Rev*, 85:679-715, 2005.

MENTE, A.; HONEY, J.D'A.; MCLAUGHLIN, J.M.; et al. High urinary calcium excretion and genetic susceptibility to hypertension and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol*, 17:2567-2575, 2006.

MOE, O. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*, 377:333-344, 2006.

MONGA, M.; MACIAS, B.; GROPPA, E. et al. Genetic heritability of urinary stone risk in identical twins. *Urology* 175:2125-28, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Normas para pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução CNS nº 196/1996). Série Cadernos Técnicos, Brasília-DF- 2003.

NGO, T.C.; ASSIMOS, D.G. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Rev Urol*, 9(1):17-27, 2007.

PAK, C.I.C. Kidney stones. *Lancet*, 351:1797-1801, 1998.

PAK, C.Y.; SAKHAEI, K.; MOE, O.; et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology*, 61: 523-527, 2003.

PARMAR, M.S. Kidney stones. *BMJ*, 328:1420-1424, 2004.

POWELL, CR.; STOLLER, ML.; SCHWARTZ, BF.; et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology* 55:825-30, 2000.

QUEREDA, C.; ORTE, J.; SABATER, et al. Urinary calcium excretion in treated and untreated essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*, 7:1058-1065, 1996.

RAMELLO, A; VITALE, C; MARANGELLA, M. Epidemiology of nephrolithiasis. *J Nephrol*, 13 Suppl. 3: 545-550, 2000.

REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*, V. 44: 121-131, 1993.

REAVEN, G.M; LITHELL, H.; LANDSBERG, L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl J Med*, 334(6):374-81, 1996.

RUILOPE, L.M.; RODICIO, J.L. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial Transpl*, 16 (Suppl 1): 50-52, 2001.

SAKHAEE, K.; ADAMS-HUET, B.; MOE, O.W.; et al. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int*, 62:971-979, 2002.

SAKHAE, K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 17:304-309, 2008.

SAYER, J.A. The genetics of nephrolithiasis. *Nephron Exp Nephrol*, 110:e37-e43, 2008.

SCHEINMAN, S.J. Nephrolithiasis. *Semin Nephrol*, 19(4):381-388, 1999.

SCHEINMAN, S.J. New insights into causes and treatments of kidney stones. *Hosp Pract (Minneap)*, 15; 35(3): 49-50, 53-56, 62-63, 2000.

SHEKARRIZ, B.; STOLLER, M.L. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol*, 168:1307-1314, 2002.

SCHWILLE, P.O.; SCHMIEDL, A.; HERMANN, U.; et al. Postprandial hyperinsulinaemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal. *Urol Res*, 25:49-58, 1997.

SIENER, R.; GLATZ, S.; NICOLAY, C.; et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obesity Res*, 12:106-113, 2004.

SMITH, L.H. How we get stoned. *West J Med*, 155 (3): 306-307, 1991.



SOWERS, JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H1597-H1602, 2004.

STAESSEN, J.; BULPITT, C.; FAGARD, R.; et al. Four urinary cations and blood pressure. *Am J Epidemiol*, 117:676-687, 1983.

STOLLER, M.L.; RUBENSTEIN, J.N. Rethinking urolithiasis. *J Urol*, 173:1452, 2005.

STRAZZULLO, P.; NUNZIATA, V.; CIRILLO, M.; et al. Abnormalities of calcium in essential hypertension. *Clinical Science*, 65:137-141, 1983.

STRAZZULLO, P. The renal calcium leak in primary hypertension: pathophysiological aspects and clinical implications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 1:98-103, 1991.

STRAZZULLO, P; MANCINI, M. Hypertension, calcium metabolism and nephrolithiasis. *Am J Med Sci*, 307 suppl.1: 5102-5106, 1994.

STRAZZULLO, P; BARBA, G; VUOTTO, P; et al. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol Dial Transplant*, 16:2232-2235, 2001.

STROHMAIER, W.L.; SCHMIDT, J; LAHME, S; et al. Arterial blood pressure following different types of urinary stone therapy. *Eur Urol*, 38(6): 753-757, 2000.

TANNE, J.H. - Hypertension is increasing in United States. *BMJ*, 327:120, 2003.

TAYLOR, E.N.; STAMPFER, M.J.; CUHRAN, G.C. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow up. *J Am Soc Nephrol*, 15:3225-3232, 2004.

TAYLOR, E.N.; STAMPFER, M.J.; CURHAN, G.C. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int*, 68: 1230-1235, 2005a.

TAYLOR, E.N., STAMPFER, M.J., CURHAN, G.C. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*, 293: 455-462, 2005b.

TAYLOR, E.N.; MOUNT, D.B.; FORMAN, J.P.; et al. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. *Am J Kidney Dis*, 47:780-789, 2006.

TIMIO, F.; KERRY, S.M.; ANSON, K.M.; et al. Calcium urolithiasis, blood pressure and salt intake. *Blood Press*, 12:122-127, 2003.

THE SEVENTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. *JAMA*, 289:1560-1572, 2003.

TISELIUS, H.G.; ACKERMANN, D.; HESS, B.; et al. Stone Disease: diagnosis and medical management. *Eur Urol*, 41 (5):1-11, 2002.

TISLER, A; PIERRATOS, A; HONEY, J.D; et al. Hypertension aggregates in families of kidney stone patients with high urinary excretion of uric acid. *J Hypertens*, 17 (12 pt.2):1853-1858, 1999.

TISLER, A; PIERRATOS, A; HONEY, J.D; et al. High urinary excretion of uric acid combined with high excretion of calcium links kidney stone disease to familial hypertension. *Nephrol Dial Transplant*, 17:253-259, 2002.

YOUNG, E.W.; MORIS, C.D.; McCARRON, D.A. Urinary calcium excretion in essential hypertension. *J Lab Clin Med*, 120:624-632, 1992.

WILCOX, G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*, 26 (2):19-39, 2005.

[WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.](#)

WORCHESTER, E.M.; GILLEN, D.L.; EVAN, A.P.; et al. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292:F66-F75, 2007.



Este trabalho seguiu as orientações do “Manual para a redação de teses, dissertações e projetos de pesquisa” - Nelson Spector, editora Guanabara Koogan, 1997 e da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR 14724 – Informação e documentação – Apresentação de trabalhos acadêmicos, de 30/12/2005.

## **8. APÊNDICES**

### **APÊNDICE A**

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

1. O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo envolvendo portadores de hipertensão arterial (pressão alta), litíase renal (pedra no rim) e as duas doenças juntas. Por meio de colheita de sangue na veia analisaremos os níveis de glicose (açúcar no sangue) e insulina, além dos níveis de cálcio, ácido úrico e sódio na urina.

2. Já se sabe que a hipertensão arterial tem origem genética (familiar) e a litíase renal também pode ter a mesma origem. Estudos realizados em outros países mostram que quem tem pressão alta pode ser mais propenso a ter pedra no rim e vice-versa. Nessa pesquisa será avaliado se os níveis desses hormônios e substâncias estarão alterados e será verificado se há associação com as duas doenças. Esse estudo irá contribuir para uma melhor compreensão da origem e ligação entre hipertensão arterial e litíase renal proporcionando melhor diagnóstico, controle e tratamento das duas doenças.

3. O Sr. (a) receberá todas as informações sobre os exames. Esses não apresentam risco ou contra-indicação (somente o desconforto da picada da agulha), pois a coleta das amostras do sangue e urina será realizada de acordo com as técnicas preconizadas.

4. O Sr. (a) tem total liberdade em não participar e não haverá restrições ao seu atendimento ou prejuízos na continuidade de tratamentos atuais ou futuros, ao Sr. (a) e sua família. O Sr. (a) terá a liberdade de se recusar a continuar no estudo em qualquer fase. Isso também não afetará a continuidade de seu acompanhamento.

5. Garantimos ao Sr.(a) que as amostras de sangue e urina serão utilizadas exclusivamente para o projeto de pesquisa proposto, que as informações obtidas serão confidenciais e que o resultado do estudo estará disponível para o seu conhecimento. Os dados obtidos nesse estudo poderão ser divulgados em revistas e congressos médicos. Uma vez divulgados, não conterão informações de caráter pessoal e serão arquivados no computador durante cinco (5) anos.

6. O pesquisador estará disponível para qualquer esclarecimento.

Pesquisadores responsáveis e telefones para contato:

Dra. Maria Mouranilda T. Schleicher – 3325-5049

Dr Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta – 3468-2377.

Comitê de Ética: 33072520.



**Título do Projeto: Hipertensão Arterial e Lítíase Renal: associação com resistência à insulina, excreção urinária de cálcio, ácido úrico e sódio.**

7.O Sr.(a) está decidido(a) a participar desse estudo? Ao assinar esse termo de consentimento significa que decidiu ser voluntário após ler e entender todas as informações fornecidas e contidas nesse formulário.

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

Nome do participante: \_\_\_\_\_

R.G. do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Nome e assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1.O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo envolvendo portadores de hipertensão arterial (pressão alta), litíase renal (pedra no rim) e as duas doenças juntas. O Sr. (a) não tem nenhuma dessas doenças, assim sua participação é como **controle**, ou seja, serão usados os resultados dos seus exames para se saber se os resultados dos portadores de doenças estão alterados. Além da anamnese (entrevista), o Sr (a) será examinado destacando seu peso, altura, índice de massa corporal e medição da pressão arterial. Serão feitas dosagens de cálcio, ácido úrico e sódio na urina. Por meio de colheita de sangue na veia analisaremos os níveis de glicose (açúcar no sangue) e insulina, além da realização de radiografia de abdome e ecografia de vias urinárias.

2. Já se sabe que a hipertensão arterial tem origem genética (familiar) e a litíase renal também pode ter a mesma origem. Estudos realizados em outros países mostram que quem tem pressão alta pode ser mais propenso a ter pedra no rim e vice-versa. Nessa pesquisa será avaliado se os níveis desses hormônios e substâncias estarão alterados e será verificado se há associação com as duas doenças. Esse estudo irá contribuir para uma melhor compreensão da origem e ligação entre hipertensão arterial e litíase renal proporcionando melhor diagnóstico, controle e tratamento das duas doenças.

3. O Sr. (a) receberá todas as informações sobre os exames. Esses não apresentam risco ou contra-indicação (somente o desconforto da picada da agulha), pois a coleta das amostras do sangue e urina e os exames radiológicos serão feitos de acordo com as técnicas preconizadas.

4. O Sr. (a) tem total liberdade em não participar e não haverá restrições ao seu atendimento ou prejuízos na continuidade de tratamentos atuais ou futuros, ao Sr. (a) e sua família. O Sr. (a) terá a liberdade de se recusar a continuar no estudo em qualquer fase. Isso também não afetará a continuidade de seu acompanhamento.

5. Garantimos ao Sr.(a) que as amostras de sangue e urina serão utilizadas exclusivamente para o projeto de pesquisa proposto, que as informações obtidas serão confidenciais e que o resultado do estudo estará disponível para o seu conhecimento. Os dados obtidos nesse estudo poderão ser divulgados em revistas e congressos médicos. Uma vez divulgados, não conterão informações de caráter pessoal e serão arquivados no computador durante cinco (5) anos.

6. O pesquisador estará disponível para todo e qualquer esclarecimento.

Pesquisadores responsáveis e telefones para contato:

Dra. Maria Mouranilda T. Schleicher – 33255049

Dr Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta – 3468-2377

Comitê de Ética: 33072520

**Título do Projeto: Hipertensão Arterial e Lítíase Renal: associação com resistência à insulina, excreção urinária de cálcio, ácido úrico e sódio.**

7. O Sr.(a) está decidido(a) a participar desse estudo? Ao assinar esse termo de consentimento significa que decidiu ser voluntário após ler e entender todas as informações fornecidas e contidas nesse formulário.

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

Nome do participante: \_\_\_\_\_

R.G. \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Nome e assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C

Artigo aceito para publicação no periódico **Minerva Urológica e Nefrológica**,  
Milão, Itália.

PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS AND BLOOD HYPERTENSION HAVE HIGHER CALCIURIA THAN THOSE WITH ISOLATED NEPHROLITHIASIS OR HYPERTENSION

Short title: Calciuria, nephrolithiasis, and hypertension

Maria M. Schleicher<sup>1</sup>, Márcia C. Reis<sup>2</sup>, Sandra S. Costa<sup>2</sup>, Marcelo Palmeira Rodrigues<sup>3</sup>, Luiz Augusto Casulari<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of nephrology, Federal District General Hospital, Brasilia, and Medical School (ESCS) - Federal District Health Bureau, Brasilia, DF, Brazil

<sup>2</sup> Sabin Laboratory – Brasilia, DF, Brazil

<sup>3</sup> Brasilia University Hospital (UnB), Brasilia, DF, Brazil

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to determine urinary excretion of calcium, uric acid and sodium and to evaluate insulin resistance in patients with nephrolithiasis and blood hypertension, isolated and in association, and in healthy controls, in absence of obesity and diabetes.

**Methods:** The study included eighty-three non-obese or diabetic patients: 17 with nephrolithiasis and hypertension (group D); 25 with nephrolithiasis (group C); 17 with hypertension (group B) and 24 healthy controls (group A). Urinary analysis was done in 24-hour urine collection and insulin resistance was evaluated through the HOMA-IR index.

**Results:** Calciuria was higher in group D in relation to groups A ( $p < 0.01$ ), B ( $p < 0.01$ ) and C ( $p = 0.01$ ). There was no significant difference between groups A and B ( $p = 0.32$ ), A and C ( $p = 0.10$ ) and B and C ( $p = 0.68$ ). Correlation analysis between urinary calcium detected strong correlation with uric acid in group A, regular in groups B and C and, strong with sodium in groups B and C. No differences were detected in uric acid and sodium excretion or insulin resistance among groups.

**Conclusions:** Patients with blood hypertension and nephrolithiasis present higher calciuria than healthy people, with hypertension or with lithiasis and do not have the positive correlation observed in these latter groups with renal excretion of uric acid and sodium. These results suggest that impaired renal calcium reabsorption in non-obese or diabetic individuals is involved in the association between hypertension and urolithiasis.

*Key words: calcium; hypertension; insulin resistance; sodium; uric acid; nephrolithiasis.*

## **INTRODUCTION**

The prevalence of essential hypertension (HT) and kidney stone disease is gradually increasing in population (1,2). Nephrolithiasis is now being considered a systemic disorder manifestation due to its association with hypertension, insulin resistance, diabetes and obesity (3).

Renal disorders are common in HT and nephrolithiasis and may be related to increased risk and prevalence of nephrolithiasis in hypertensives (4,5,6) and of hypertension in people with kidney stone disease (4,7).

Blood hypertension is associated to disorders in renal tubular sodium excretion (8), higher urinary excretion of uric acid (9,10) and hypercalciuria (4,9,10). Also, kidney stone disease is related with higher urinary excretion of calcium (7,9), uric acid (9,11) and sodium (3,6,8). About 80% of all urinary calculi contain calcium, the majority of them consisting of calcium oxalate (2).

Obesity, diabetes, glucose intolerance and associated insulin resistance are conditions strongly related with hypertension and nephrolithiasis (13,14,15). Calcium oxalate stones are more prevalent in diabetic individuals (16).

A study combining three large cohorts found that weight and body mass index (BMI) was positively related with kidney stones (13). Obesity was already associated with higher urinary calcium, oxalate and uric acid excretion, all of them favouring calcium oxalate stone formation (15,17). It was recently reported that



overweight and obesity were associated with an increased proportion of uric acid stones, and not calcium oxalate stones (18). It is also being reported the association of low urinary ammonium and pH and increased risk of uric acid nephrolithiasis and these stone formers have higher prevalence of diabetes and glucose intolerance (19).

However, insulin resistance and hyperinsulinemia were associated with essential hypertension, even in lean people (20).

These evidences have linked uric acid stones with increased body weight and insulin resistance but calcium stones or urinary calcium excretion do not have a clearly established association with normal or overweight in hypertensives with kidney stone disease. The aim of this study was to determine urinary excretion of calcium, uric acid and sodium and to evaluate insulin resistance in patients with nephrolithiasis and blood hypertension, isolated and in association, and in healthy controls, in absence of obesity and diabetes.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Selection of patients and healthy group*

The study included eighty-three people (38 men and 45 women) with average age of  $36.6 \pm 7.8$  years, ranging from 18 to 55 years of age, enrolled in the Hypertension and Nephrolithiasis Ambulatories and Lithotripsy Unit of the Department of Nephrology - Federal District General Hospital and Department of Urology from the Brasilia University Hospital between August 2005 and May 2007. Eligible individuals were white, black and mixed race from the same socio-

economic level and were included 17 patients with nephrolithiasis and HT, 25 patients with nephrolithiasis, 17 patients with HT and 24 healthy individuals.

Patients with kidney stones were out of pain crisis related to urolithiasis and without evidence of urinary obstruction by imaging examinations and hypertensive patients, previously diagnosed as hypertensives, under non-pharmacological treatment of hypertension based on individual cardiovascular risk (21). If newly diagnosed and needed pharmacological treatment, hypertensives had blood and urinary samples collected before starting medicines or were not included in the study. Any patient in all groups did not make use of any sort of medications, including diuretics, anti-hypertensives or calcium carbonate pills to avoid interferences in blood and urinary measurements.

Exclusion criteria were body mass index ( $BMI = Kg/m^2$ ) equal to or greater than 30, fasting plasma glucose greater than 100 mg/dL, use of anti-hypertensive medication, serum creatinine greater than 1.2 mg/dL, pregnant women, diabetic people, lung, liver, cardiovascular diseases or serious malignancies.

Patients were classified as normal BMI - from 18,5 to 24,9  $Kg/m^2$  and overweight – from 25 to 29,9  $Kg/m^2$  (22).

Hypertensive patients were those aware of their high blood pressure and those who had blood pressure greater than or equal to 140 per 90 mmHg, after at least three blood pressure measurements, with an interval longer than one week (14). They were classified in stages 1 (96%) and 2 (4%) according to the IV Brazilian Guidelines of Blood Hypertension (21). The urolithiasis diagnosis was based on the Brazilian Guidelines of Urolithiasis (23).

Individuals from healthy group were friends and neighbors of patients. They had their health state evaluated through clinical history with negative history of urolithiasis and hypertension and blood pressure levels lower than 140 x 90 mm Hg in three measurements over one week apart from one another.

### *Procedures*

Participants were evaluated using the anamnesis, physical examination, fasting blood glucose and blood creatinine to exclude renal insufficiency, diabetes or glycemetic changes. CT scan, ultrasound of urinary tract and / or simple abdomen radiography was performed in all patients for urolithiasis diagnosis.

Blood samples were collected to measure insulin and glucose before starting antihypertensive drugs. Patients came to laboratory between 8 and 9 am after overnight fasting. The subjects remained sat down for at least 15 minutes. Laboratory evaluations were conducted using commercial kits: insulin by chemiluminescence assay (Wallac, Sao Paulo, Brazil), Glucose level through the enzymatic colorimetric technique using ADVIA 1650 reagents (Bayer) immediately after blood samples were collected. The homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated using the formula:  $HOMA-IR = [\text{fasting insulin } (\mu\text{U} / \text{mL}) \times \text{blood glucose level (mmol} / \text{L)}] / 22.5$  (24).

Urine collection for calcium, uric acid and sodium dosage was performed within 24 hours preceeding blood collection and urine samples were kept in refrigerator until being transported to laboratory. Time and volume of collections were carefully recorded. All subjects were under free water intake and no dietetic restrictions.

Urinary calcium was measured through o-Cresolphtaleine complexone, sodium through selective electrode, in an AVL 9180 unit, and uric acid through Uricase-Trinder modified method, using Bayer kits and automatic ADVIA devices model 1200.

The study was approved by the Ethics Research Committee of the Federal District Health Department under number 032/2005.

### **Statistical analysis**

Due to the fact that age and BMI variables are potentially confounding, the one-way analysis of variance (ANOVA) was used for comparison of the averages obtained in the four groups. As their averages were significantly different, statistical control was used through an analysis of covariance (ANCOVA), adopting them as covariates. Variables normality was evaluated through concordance under graphic observation of residues associated with the values observed in function of residues expected for a normal population (Q-Q plot of residual weights). The variance homogeneity between groups was assessed through Levene test. In the between groups comparison, the adjustment through the minimum significant difference was used.

For the assessment of the association between variables, the Pearson's r coefficient for partial correlations was used, with age and BMI as controlled variables. The correlation was void when equal to zero, weak when greater than zero and less than |0.3|, regular when between |0.3| inclusive and |0.6|, strong when between |0.6| inclusive and |0.9|, very strong when between |0.9| inclusive and |1.0| and full or perfect when equal to |1.0| (25).

The significance level was set at  $p < 0.05$  for bicaudal tests. Data are presented as average and standard deviation. Analyses were performed using the statistical program SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 13.0 for Windows.

## RESULTS

About 302 individuals were potentially eligible to four groups of the study. One hundred nine were excluded at first because were under pharmacological treatment for hypertension or nephrolithiasis, had renal colic crisis, diabetes mellitus or did not accept to participate in the study. The other 193 people not taking any medication were examined: 57 patients were obese ( $IMC \geq 30 \text{ Kg m}^2$ ) or needed to start anti-hypertensive medication immediately, being excluded. From 136 confirmed eligible, 23 were excluded because did not have initial measurements of glucose and creatinine; 7 were detected diabetes or glucose intolerance; 3 had serum creatinine greater than 1.2 mg/dL, pregnancy, use of diuretics and 20 patients did not collect final blood or 24 hour urine sample. Only 83 individuals were included in four groups (Table 1).

BMI mean values were near inferior limits of overweight classification in two groups of hypertensives as well as age was higher in these groups. Groups were significantly different between each other in relation to age and BMI, justifying the treatment of these variables as potentially confounding. Among the parameters studied, HOMA-IR, uricosuria, calciuria and natriuria, only calciuria presented average values different between groups. As shown in Figure 1, the calciuria level was low in healthy control (group A), intermediate in groups with presence of only

one condition (B and C) and high in the group where both conditions were present (D). The group to group analysis showed that group D, differed from group A ( $p < 0.01$ ), B ( $p < 0.01$ ) and C ( $p = 0.01$ ). However, no significant differences between groups A and B ( $p = 0.32$ ), A and C ( $p = 0.10$ ) and B and C ( $p = 0.68$ ) were found.

Table II shows the correlation coefficients between calciuria and other parameters. Glucose presented intermediate correlation only in group C. The insulin levels and HOMA-IR index did not show significant correlations in the four groups. The uric acid concentration had strong (group A) or regular correlation (groups B, C). In group D, it was not significant. The urinary sodium concentration presented strong correlations in groups B and C, but was not significant in groups A and D.

## **DISCUSSION**

This study shows peculiarities that distinguish it from other studies because it evaluates urinary calcium, uric acid and sodium excretion and insulin resistance in patients with HT and nephrolithiasis, isolated or associated, and in healthy people with normal BMI or overweight, without diabetes or glucose intolerance. It was observed significantly higher urinary calcium excretion in patients with HT and nephrolithiasis than in controls, hypertensives and kidney stone disease patients. Urinary uric acid and sodium excretion and HOMA-IR index were not different among groups. Calciuria correlated with uricosuria and natriuria in patients with kidney stone disease or with HT, but not in those with both diseases. Any group presented correlation between calciuria and HOMA-IR.

Confounding factors such as age, race and use of medications had been controlled. Only young and middle-aged adults have been included, because of lower kidney stone disease incidence (26) and higher HT prevalence involving other etiologies after 60 years (12). Inclusion of white, blacks and mixed race reflected the racial diversity of the country. Individuals were not using any medication, including anti-hypertensives or diuretics, in order to avoid interference of drugs in urinary excretion of calcium, uric acid and sodium, and in plasma glucose and insulin levels.

The significantly higher urinary excretion of calcium observed in patients with HT and nephrolithiasis than in HT or kidney stones disease patients, and in controls suggests that hypercalciuria may be the causal link between HT and nephrolithiasis among non-obese and non-diabetic young and middle-aged people. This data agrees and extends the results from other authors.

Hypercalciuria has been shown to be higher in hypertensive in relation to normotensive individuals (10, 27) and is highly prevalent in people with kidney stones consisted of calcium suggesting that it plays an important role in the association of both diseases (1,4,6,8). In fact, the most urinary excretion of calcium observed in group that had the two diseases, HT and nephrolithiasis, confirms this association and raises the hypothesis of malfunctioning calcium epithelial channels (the new transient receptor potential -TRPV5 and TRPV6) and  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  co-transporter (NCC) present in the apical membrane of renal distal convoluted tubules (28).

Insulin resistance evaluated by the HOMA-IR and insulin levels did not seem to have influenced renal loss of calcium because it was similar among

groups and there was no significant correlation between HOMA-IR and calciuria in all the groups. However, if no differences in HOMA-IR index were observed among groups, it suggests no association between insulin resistance, nephrolithiasis and HT, in absence of obesity and diabetes in young and middle-aged adults. Recently it has been described that postprandial hyperinsulinemia would be involved in the regulation of the calcium absorption by renal tubule in patients with idiopathic hypercalciuria or calcium nephrolithiasis of idiopathic origin (29).

Urinary levels of uric acid were similar in all groups. This suggests that these levels did not influence kidney stone formation in the groups studied. Prevalence of uric acid stones increases proportionately with BMI (18) and uric acid kidney stones are more prevalent in diabetic or glucose intolerance patients (3,16).

The presence of blood hypertension was not influenced by urinary uric acid levels, which were similar in groups with or without hypertension. However, there is evidence of relationship between urinary excretion of uric acid and hypertension (9,10). It is possible that the selection of patients, not including obese and diabetic people, had influenced these results. Similarly, the presence of HT seems not to be related to insulin resistance since HOMA-IR was similar between groups with and without HT.

Significant correlations of urinary uric acid excretion and calciuria in groups A, B and C were observed. Links between the renal excretion of calcium and uric acid with hypertension have also been described (7,9). Moreover, patients with nephrolithiasis have strong association with family history of hypertension and high



urinary excretion of calcium (7) and uric acid and calcium, regardless of BMI and age (9). However, the correlation between calciuria and uricosuria was not observed in group with HT and nephrolithiasis, suggesting changes in renal homeostasis of the conjoint excretion of calcium and uric acid in this group with both diseases.

No significant differences were detected among urinary levels of sodium in all groups. However, a relationship between blood pressure and sodium homeostasis through the pressure natriuresis mechanism has been proposed (8,12). There is evidence of tubular calcium and sodium transport changes in hypertensives and in people with urolithiasis (1,4,12). The relationship change between urinary excretion of calcium and sodium is suggested by the observation that the group of patients with hypertension and urolithiasis did not have a significant correlation observed in groups B and C between these two elements. This finding may suggest that hypercalciuria in presence of blood hypertension and kidney stone disease may be independent of salt intake.

The limitations of this study deserve mention. Urinary excretion of calcium, uric acid and sodium may be influenced by diet and can vary from one day to the other. Two 24 hour urine collections were not feasible. However, the characterization of urinary biochemistry in a single 24 hour urine collection has been described by some such as Cuhnan et al, 2001 (30), that presented a metabolic profile of kidney stone disease patients with the same urine collecting method.

The results of this study suggest that there is an individual predisposition for hypertension associated with urolithiasis to occur. It is possible that a genetic factor could influence the association between blood hypertension and nephrolithiasis (1,8,31,32). Since urinary calcium levels were higher in patients with HT and nephrolithiasis than in the other groups, it can be inferred that genetic predisposition is linked to major changes in renal calcium homeostasis.

## **CONCLUSIONS**

Patients with hypertension and nephrolithiasis show higher urinary calcium excretion than normotensives, hypertensives, or those with nephrolithiasis. Furthermore, no positive correlation with renal excretion of uric acid and sodium was present in this group, as observed in other groups. These results suggest that impaired renal calcium reabsorption in non-obese and non-diabetic patients is involved in the association between hypertension and nephrolithiasis.

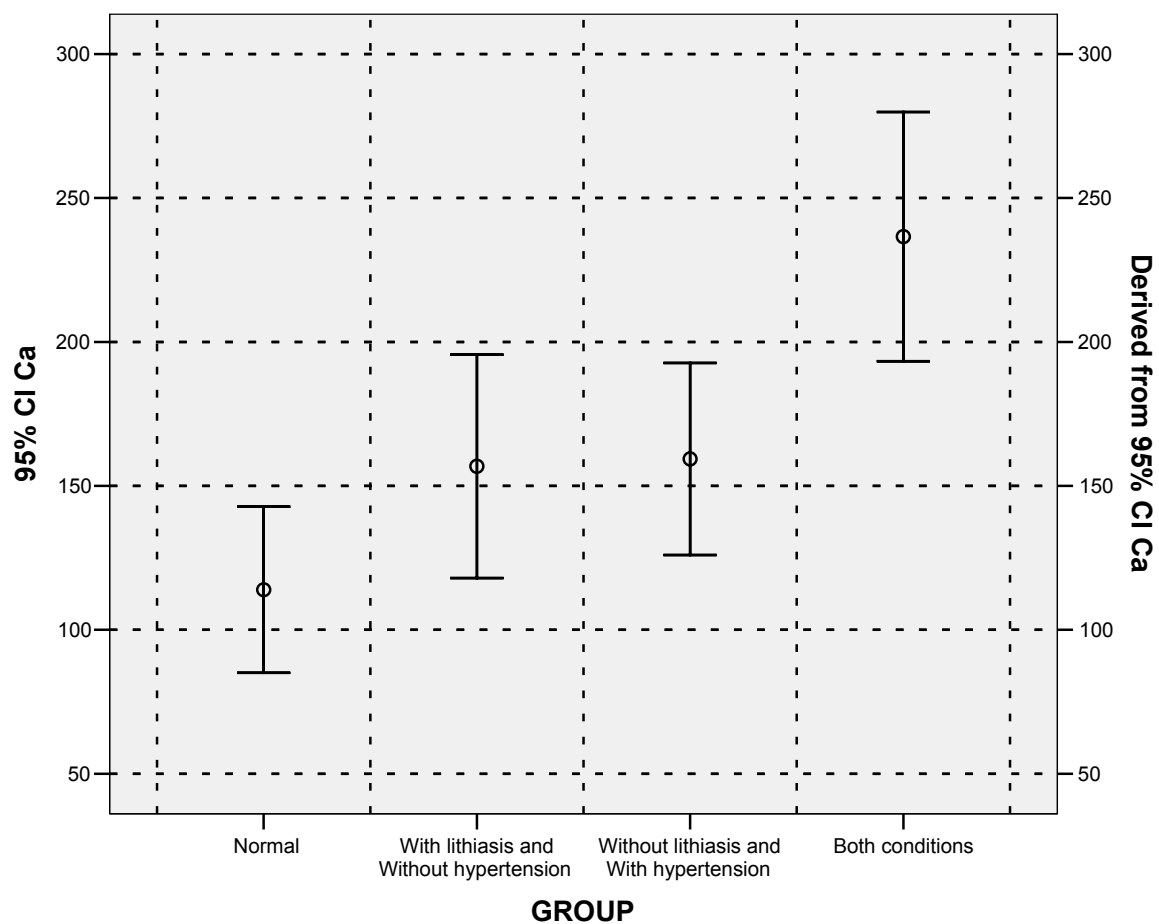
## **REFERENCES**

1. Devuyst O, Pirson Y. Genetics of hypercalciuric stone forming diseases. *Kidney Int* 2007; 72:1065-72.
2. Hughes P. Kidney stones epidemiology. *Nephrology* 2007; 12:S26-S30.
3. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17:304-9.
4. Strazullo P, Barba G, Vuotto P, Farinaro E, Siani A, Nunziato V. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2232-5.

5. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Schianchi T, Allegri F et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int* 1999; 55:2397-406.
6. Timio F, Kerry SM, Anson KM, Eastwood JB, Cappuccio FP. Calcium urolithiasis, blood pressure and salt intake. *Blood Press* 2003; 12:122-7.
7. Mente A, Honey JD, McLaughlin JM, Bull SB, Logan AG. High urinary calcium excretion and genetic susceptibility to hypertension and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2567-75.
8. Lang F, Giovambattista C, Schwab M, Waldegger S. Renal tubular transport and the genetic basis of hypertensive disease. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9:91-9.
9. Tisler A, Pierratos A, Honey JD, Bull SB, Rosivall L, Logan AG. High urinary excretion of uric acid combined with high excretion of calcium links kidney stone disease to familial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:253-9.
10. Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Duneclift S, Eastwood JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol* 2000; 13:169-77.
11. Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002; 168:1307-14.
12. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966-78.
13. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan JC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293:455-62.
14. Gillen DL, Coe FL, Worcester EM. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:263-9.

15. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Albrecht H. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obesity Res* 2004; 12:106-13.
16. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:468-9.
17. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, Kane C, Gentle DL, Bruce JE et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology* 2000; 55:825-30.
18. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006; 34:193-9.
19. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002; 62:971-9.
20. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334(6):374-81.
21. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004;82(Supl 4):7-22.
22. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
23. Diretrizes de Litíase Urinária da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *J Bras Nefrol* 2002;24:203-7.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.

25. Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. 1<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
26. Taylor EN, Stampfer MJ, Cuhran GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:3225-32.
27. Taylor EM, Mount DB, Forman JP, Curhan GC: Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:780-9.
28. Hoenderop JGH, Bindels RJM. Epithelial Ca<sup>2</sup> and Mg<sup>2</sup> channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:15-26.
29. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP, Parks JH, Wright K, Trumbore L, et al. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F66-F75.
30. Cuhran GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer, MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001; 59: 2290-98.
31. Monga M, Macias B, Groppo E, Hargens A. Genetic Heritability of Urinary Stone Risk in Identical Twins. *Urology* 2006; 175:2125-28.
32. Sayer, JA. The genetics of nephrolithiasis. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 110:e37-e43.



#### LEGEND OF FIGURE

Figure 1. Calciuria in group with urolithiasis and BH is significantly higher in relation to control group, group with lithiasis and with blood hypertension.

TABLE 1

Table I. Clinical characteristics, HOMA-IR and urinary dosages in hypertensive and normotensive individuals without urolithiasis and in hypertensive and normotensive individuals with urolithiasis

|                          | <b>Without Urolithiasis</b> |                     | <b>With Urolithiasis</b> |                     | p      |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|--------|
|                          | Hypertension                |                     | Hypertension             |                     |        |
|                          | No (A)<br>(n = 24)          | Yes (B)<br>(n = 17) | No (C)<br>(n = 25)       | Yes (D)<br>(n = 17) |        |
| Age (years)              | 31.6 ± 8.6                  | 41.6 ± 6.1          | 35.8 ± 5.9               | 40.1 ± 5.9          | <0.01  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.3 ± 2.8                  | 25.1 ± 2.6          | 23.1 ± 3.2               | 25.3 ± 2.1          | 0.02   |
| HOMA-IR                  | 1.1 ± 1.0                   | 1.8 ± 0.9           | 1.3 ± 0.7                | 1.8 ± 0.8           | 0.46   |
| Calcium (mg/day)         | 113.9 ± 68.2                | 159.3 ± 64.8        | 156.8 ± 93.9             | 236.5 ± 84.1        | <0.01* |
| Uric Acid (mg/day)       | 547.1 ± 199.3               | 676 ± 214.3         | 481.4 ± 221.7            | 614 ± 195.4         | 0.14   |
| Sodium (mmol/day)        | 181.9 ± 75.2                | 206.9 ± 72.3        | 174.7 ± 91.1             | 233.2 ± 74.2        | 0.46   |

BMI = Body Mass Index

HOMA-IR = homeostasis model assessment - insulin resistance

\* group D vs A (p < 0.01), B (p < 0.01), C (p = 0.01)

TABLE II

Table II. Correlation coefficient for calciuria with laboratory parameters of sample and control group for BMI and age.

| <b>Variables</b> | <b>GROUP</b> |          |          |          |
|------------------|--------------|----------|----------|----------|
|                  | <b>A</b>     | <b>B</b> | <b>C</b> | <b>D</b> |
| Glucose          | -0.21        | 0.10     | 0.48*    | -0.10    |
| Insulin          | 0.17         | -0.30    | 0.11     | 0.06     |
| HOMA-IR          | 0.12         | -0.29    | 0.19     | 0.05     |
| Uricosuria       | 0.66*        | 0.51*    | 0.51*    | 0.33     |
| Natriuria        | 0.36         | 0.65*    | 0.64*    | 0.25     |

Groups: A = without blood hypertension (BH) and urolithiasis; B = with BH and without urolithiasis; C = without BH and with urolithiasis; D = with BH and urolithiasis; BMI = Body mass index; HOMA-IR = homeostasis model assessment - insulin resistance  
\*  $p < 0.05$