

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο σε παιδιά με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία

Γ. Νύκταρη
Ε. Γεωργούλη
Κ. Αθανασάκη
Α. Γαρούφη
Π. Νικολαΐδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η μελέτη των επιπέδων του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ΚΝΠ) στο πλάσμα παιδιών με ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία (ΙΥ), εντερικού (ΕΤ) ή νεφρικού τύπου (ΝΤ).

Υλικό και μέθοδοι: Μελετήθηκαν 30 παιδιά με ΙΥ και 19 υγιείς μάρτυρες (Μ). Σε όλους τους ασθενείς έγινε δοκιμασία φόρτισης με Ca από το στόμα, προκειμένου να διευκρινισθεί ο τύπος της ΙΥ. Στη συνέχεια, σε όλους τους ασθενείς και τους μάρτυρες, μετρήθηκαν το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο (ΚΝΠ), το cAMP και η δραστικότητα της ρενίνης στο πλάσμα (PRA), το Ca (ολικό και ιοντισμένο), η παραθορμόνη (PTH), η αλδοστερόνη και η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στον ορό και το Ca, το cAMP και η κρεατινίνη στα ούρα.

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή των επιπέδων του ΚΝΠ στο πλάσμα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με ΝΤ ΙΥ ($21,4 \pm 4,8$ pg/ml) σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΤ ΙΥ ($26,8 \pm 7,6$ pg/ml), $p < 0,05$ και τους μάρτυρες ($27,6 \pm 6,8$ pg/ml), $p < 0,01$. Η μέση τιμή της PRA βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με ΕΤ ΙΥ ($2,9 \pm 1,3$ ng/ml/hr) σε σχέση με τους ασθενείς με ΝΤ ΙΥ ($7,8 \pm 6,8$ pg/ml), $p < 0,01$ και τους μάρτυρες ($6,8 \pm 4,5$ pg/ml), $p < 0,05$. Η μέση τιμή της αλδοστερόνης ορού βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με ΕΤ ΙΥ ($14,5 \pm 11,4$ ng/ml/hr) σε σχέση με τους ασθενείς με ΝΤ ΙΥ ($25,4 \pm 14,1$ pg/ml), $p < 0,05$ και τους μάρτυρες ($32,6 \pm 20,5$ pg/ml), $p < 0,001$. Η μέση τιμή της καλσιτριόλης ορού βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΕΤ ΙΥ ($66,0 \pm 22,0$ pg/ml) σε σχέση με τους ασθενείς με ΝΤ ΙΥ ($47,26 \pm 20,8$ pg/ml), $p < 0,05$ και τους υγιείς μάρτυρες ($46,6 \pm 20,6$ pg/ml), $p < 0,05$.

Συμπέρασμα: Τα επίπεδα του ΚΝΠ πλάσματος βρέθηκαν χαμηλότερα στους ασθενείς με ΝΤ ΙΥ σε σχέση με τους ασθενείς με ΕΤ ΙΥ και τους μάρτυρες και αυτό μπορεί να οφείλεται σε αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου. Η δραστικότητα της ρενίνης στο πλάσμα και η αλδοστερόνη ορού βρέθηκαν ελαττωμένα στους ασθενείς με ΕΤ ΙΥ και αυτό μπορεί να αποδοθεί σε περίσσεια ασβεστίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΦΟΡΤΙΣΗΣ ΜΕ ΑΣΒΕΣΤΙΟ

	Ca ούρων 24ώρου * (mg/kg/24h)	Ca/Cr ούρων προ φόρτισης mg/mg	Ca/Cr ούρων μετά φόρτιση mg/mg	PTH ορού προ φόρτισης pg/ml	PTH ορού μετά φόρτιση pg/ml
ET IY	2,8±0,9	0,12±0,05	0,27±0,08	18,32±5,43	16,92±3,72
NT IY	5,3±1,6	0,37±0,12	0,65±0,24	18,88±8,82	12,16±3,22

*Μετά επταήμερο ασβεστιοπενική δίαιτα.

στην ομάδα αυτή των ασθενών. (*Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2006, 53(1):41-46*)

Λέξεις ευρετηριασμού: κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο, υπερασβεστιουρία, ασβέστιο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής υπερασβεστιουρία (IY) είναι νόσημα γενετικό^{1,2}, που χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου (Ca) στο αίμα και αυξημένη απέκκριση Ca από τους νεφρούς. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο νεφρολιθίασης σε παιδιά και ενήλικες².

Υποστηρίζεται, από πολλούς ερευνητές, ότι οι ασθενείς με IY δεν αποτελούν ενιαία ομάδα αλλά διακρίνονται σε δύο διαφορετικούς τύπους και συγκεκριμένα τον εντερικό (ET) και το νεφρικό (NT). Ο εντερικός τύπος IY θεωρείται ότι οφείλεται σε αυξημένη απορρόφηση Ca από τον εντερικό βλεννογόνο, με αποτέλεσμα θετικό ισοζύγιο Ca και αυξημένη απέκκρισή του από τους νεφρούς^{3,4}. Αντίθετα, στους ασθενείς με NT IY, η αυξημένη αποβολή Ca από τους νεφρούς θεωρείται ότι οφείλεται σε βλάβη του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου και οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο Ca^{2,4}. Αν και η διάκριση της IY σε δύο τύπους αμφισβητείται από ορισμένους ερευνητές, μελέτες σε οικογένειες με IY έδειξαν ότι ο τύπος της IY, εντερικός ή νεφρικός, παραμένει σταθερός ανάμεσα σε άτομα της ίδιας οικογένειας¹.

Το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο (ΚΝΠ) είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τα μυοκύτταρα των καρδιακών κόλπων και έχει ισχυρή διουρητική, νατριουρητική και αγγειοχαλαρωτική δράση. Με δεδομένο ότι το εξωκυττάριο ασβέστιο αποτελεί ερέθισμα για την έκκριση του ΚΝΠ^{5,6}, είναι πιθανό

νό η στάθμη του ΚΝΠ να διαφοροποιείται στους ασθενείς με IY ανάλογα με τον τύπο της. Μελέτες που έχουν γίνει για τη διερεύνηση αυτής της υπόθεσης έχουν δώσει αντιφατικά αποτελέσματα^{7,8}. Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να μελετηθούν τα επίπεδα του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου σε παιδιά με IY εντερικού ή νεφρικού τύπου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς (21 αγόρια και 9 κορίτσια, μέση ηλικία 11,8±3,7 χρόνια) με IY και 19 υγιείς μάρτυρες (YM) ανάλογης ηλικίας και φύλου (11 αγόρια και 8 κορίτσια, μέση ηλικία 10,5±2,3 χρόνια). Σε όλους τους ασθενείς, η απέκκριση Ca στα ούρα ήταν πάνω από 4mg/kg/24ωρο και το Ca αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα. Όλα τα αίτια δευτεροπαθούς υπερασβεστιουρίας αποκλείστηκαν με τον κατάλληλο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

Ο τύπος της IY, εντερικός ή νεφρικός, προσδιορίστηκε με τη δοκιμασία φόρτισης με Ca από το στόμα, σύμφωνα με το πρωτόκολλο των Santos et al⁹. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας φόρτισης φαίνονται στον πίνακα 1.

Σε 21 από τους 30 ασθενείς, το Ca ούρων 24ώρου, το τελευταίο 24ωρο της επταήμερης ασβεστιοπενικής δίαιτας, βρέθηκε φυσιολογικό (2,8±0,9 mg/kgBΣ/24ωρο) και ο λόγος Ca/Cr, αμέσως πριν τη φόρτιση με Ca, βρέθηκε επίσης φυσιολογικός (0,12±0,05 mg/mg). Μετά την από του στόματος φόρτιση με Ca, ο λόγος Ca/Cr βρέθηκε παθολογικά αυξημένος (0,27±0,08 mg/mg, t=2,08, p<0,001). Οι ασθενείς αυτοί ταξινομήθηκαν στην ομάδα του εντερικού τύπου (ομάδα ET).

Σε 9 από τους ασθενείς, το Ca ούρων 24ώρου, το τελευταίο 24ωρο της επταήμερης ασβεστιο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΟΥΡΩΝ, ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΑΡΤΥΡΩΝ, ΜΕΤΑ ΑΠΟ 15ΘΗΜΕΡΗ ΕΛΕΥΘΕΡΗ ΔΙΑΙΤΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΝΤΕΡΙΚΟ (ΕΤ) ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΟ (ΝΤ) ΤΥΠΟ ΙΥ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ (ΥΜ).

	ΕΤ (n=21)	ΝΤ (n=9)	ΥΜ (n=19)	ΕΤ vs ΝΤ	ΕΤ vs ΥΜ	ΝΤ vs ΥΜ
Πλάσμα						
ΚΝΠ (pg/ml)	26.8 (7.6)	21.4 (4.8)	27.6 (6.6)	p<0.05	NS	p<0.01
PRA (ng/ml/hr)	2.9 (1.3)	7.8 (6.8)	6.8 (4.6)	p<0.01	p<0.005	NS
Ορός						
Αλδοστερόνη (ng/dl)	14.5 (11.4)	25.4 (14.1)	32.6 (20.5)	p<0.05	p<0.001	NS
1,25(OH)2D (pg/ml)	66.0 (22.0)	47.2 (20.8)	46.6 (20.6)	p<0.05	p<0.05	NS
Ολικό Ca (mg/dl)	9.42(0.37)	9.40(0.39)	9.49(0.44)	NS	NS	NS
Ca++ mmol/ lt	1.27(0.03)	1.28(0.04)	1,27(1.03)	NS	NS	NS
Na (mmol/lt)	140(2.3)	140(2.2)	141(2.0)	NS	NS	NS
Ούρα						
Ca/Cr (mg/mg)	0.24(0.19)	0.28(0.18)	0.06(0.05)	NS	p<0,001	p<0,001
Na ούρων 24ώρου (mmol/kg/24h)	2.53 (0.93)	2.55 (0.48)	1.80 (1.10)	NS	NS	NS
FeNa (%)	0.96 (0.66)	1.27 (0.87)	0.52 (0.47)	NS	p<0.05	p<0.005
[UcAMP]GFR (mmol/L)	25.1 (9.1)	35.6 (13.6)	24.6 (11.5)	p<0.05	NS	NS

ΚΝΠ: κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο, PRA: δραστικότητα ρενίνης πλάσματος, 1,25(OH)2D: 1,25διυδροξυβιταμίνη D, Ca: ασβέστιο, Na: νάτριο, Cr: κρεατινίνη, FeNa: κλασματική απέκκριση νατρίου, [UcAMP]GFR: cAMP ούρων σε σχέση με τη σπειραματική διήθηση.

πενικής δίαιτας, βρέθηκε παθολογικά αυξημένο ($5,3 \pm 1,6$ mg/kgBΣ/24ωρο) και ο λόγος Ca/Cr, αμέσως πριν τη φόρτιση με ασβέστιο, βρέθηκε επίσης παθολογικά αυξημένος ($0,37 \pm 0,12$ mg/mg). Στην ομάδα αυτή των ασθενών παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση της τιμής του λόγου Ca/Cr των ούρων μετά τη φόρτιση με ασβέστιο ($0,65 \pm 0,24$ mg/kgBΣ/24ωρο, $t=2,30$, $p<0,05$). Οι ασθενείς αυτοί ταξινομήθηκαν στην ομάδα του νεφρικού τύπου (ομάδα ΝΤ). Το ολικό Ca, ο φωσφόρος, η παραθορμόνη (PTH) και η αλκαλική φωσφατάση ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα, τόσο στη νηστεία, όσο και μετά τη φόρτιση με Ca.

Η κλινική προβολή του νεφρικού τύπου ΙΥ ήταν νεφρολιθίαση σε 4, μακροσκοπική αιματουρία σε 3 και κοιλιακό άλγος σε 2 ασθενείς. Από τους ασθενείς με εντερικό τύπο ΙΥ, 2 είχαν ιστορικό νεφρολιθίασης, 11 είχαν μικροσκοπική αιματουρία, 5 είχαν κοιλιακό άλγος και 2 ήταν ασυμπτωματικοί.

Στη συνέχεια, όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες τέθηκαν σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε Na και ελεύθερη σε Ca για 15 ημέρες και ακολούθως υποβλήθηκαν στον ακόλουθο εργαστηριακό έλεγχο:

α) ΚΝΠ, cAMP και δραστικότητα ρενίνης στο πλάσμα (PRA), β) ολικό και ιονισμένο Ca, παραθορμόνη (PTH), αλδοστερόνη, καλσιτριόλη (1,25(OH)2D), κρεατινίνη, ωσμωτικότητα και ηλεκτρολύτες ορού, γ) Ca, cAMP, κρεατινίνη, ωσμωτικότητα και ηλεκτρολύτες ούρων και δ) Ca και ηλεκτρολύτες ούρων 24ώρου.

Το ΚΝΠ μετρήθηκε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (Amersham's human α-ΚΝΠ 125I RIA system) μετά από εκχύλιση στερεάς φάσης σε στήλες (Amprep 100mg C8 columns, Amersham international U.K.).

Η καλσιτριόλη μετρήθηκε με ραδιοανοσολογική μέθοδο μετά από εκχύλιση στερεάς φάσης σε στήλες (Nichols Institute Diagnostics). Η PRA, το cAMP με ραδιοανοσολογικές μεθόδους και το Ca ούρων με φασματομετρία ατομικής απορρόφησης. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη μέθοδο σύγκρισης μέσων τιμών κατά ζεύγη (t-test). Όλα τα αποτελέσματα δίδονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 2 φαίνονται τα αποτελέσματα του

εργαστηριακού ελέγχου, υπό δίαιτα ελεύθερη σε Ca και χαμηλής περιεκτικότητας σε Na.

Η μέση τιμή του ΚΝΠ του πλάσματος του συνόλου των ασθενών ($25,26 \pm 7,18$ pg/ml) δεν διέφερε σημαντικά από τη μέση τιμή του ΚΝΠ του πλάσματος της ομάδας YM ($27,61 \pm 6,41$ pg/ml). Η μέση τιμή του ΚΝΠ του πλάσματος των ασθενών της ομάδας NT ($21,39 \pm 4,79$ pg/ml) βρέθηκε σημαντικά μικρότερη από τη μέση τιμή του ΚΝΠ του πλάσματος των ασθενών της ομάδας ET ($26,87 \pm 7,46$ pg/ml), και YM ($t=2,04$, $p=0,05$ και $t=2,05$, $p=0,02$ αντίστοιχα). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του ΚΝΠ πλάσματος και του Ca (ολικού ή ιοντισμένου) στους ασθενείς ή τους μάρτυρες.

Η μέση τιμή της PRA του πλάσματος των ασθενών της ομάδας ET ($2,9 \pm 1,3$ ng/ml/hr) βρέθηκε πολύ σημαντικά χαμηλότερη από τη μέση τιμή της PRA στην ομάδα των ασθενών NT ($7,8 \pm 6,8$ ng/ml/hr, $t=2,07$, $p<0,01$) και στην ομάδα ΙΥ ($6,8 \pm 4,6$ ng/ml/hr, $t=2,04$, $p<0,01$). Η μέση τιμή της αλδοστερόνης του ορού των ασθενών της ομάδας ET ($14,78 \pm 11,43$ ng/ml) διέφερε σημαντικά ($t=2,05$, $p<0,05$) από τη μέση τιμή της αλδοστερόνης των ασθενών της ομάδας NT ($25,45 \pm 14,15$ ng/ml) και πολύ σημαντικά ($t=2,02$, $p<0,001$) από τη μέση τιμή της ομάδας YM ($32,60 \pm 20,54$ ng/ml). Αρνητική συσχέτιση, στα όρια της σημαντικότητας, βρέθηκε μεταξύ Ca^{+2} και αλδοστερόνης στην ομάδα ET ($r=-0,41$, $n=21$, $0,05 < p < 0,1$).

Η μέση τιμή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ του ορού των ασθενών της ομάδας ET ($66,01 \pm 22,03$ pg/ml) ήταν υψηλότερη ($t=2,05$, $p<0,05$) από τη μέση τιμή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ του ορού των ασθενών της ομάδας NT ($47,19 \pm 20,84$ pg/ml). Η μέση τιμή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ των ασθενών της ομάδας ET διέφερε πολύ σημαντικά ($t=2,03$, $p<0,01$) από τη μέση τιμή της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ της ομάδας YM ($46,54 \pm 19,38$ pg/ml).

Η κλασματική απέκκριση νατρίου (FeNa) στις δύο ομάδες των ασθενών βρέθηκε υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων. Στην ομάδα των μαρτύρων βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της FeNa και του ΚΝΠ ($r=0,46$, $n=19$, $p<0,05$) και αρνητική μεταξύ των τιμών της FeNa και της αλδοστερόνης.

Η μέση τιμή του cAMP των ούρων, σε σχέση με τη σπειραματική διήθηση ([UcAMP]GFR) βρέθηκε υψηλότερη στην ομάδα NT, σε σύγκριση με την ομάδα ET και την ομάδα των μαρτύρων. Στην ομάδα NT βρέθηκε, επίσης, θετική συσχέτιση μεταξύ

των τιμών του [UcAMP]GFR και του λόγου Ca/Cr ($r=0,82$, $n=7$, $p<0,05$).

Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων όσον αφορά στο Ca (ολικό ή ιοντισμένο), την κρεατινίνη, το cAMP, την κάθαρση κρεατινίνης, τους ηλεκτρολύτες ορού και ούρων και τους ηλεκτρολύτες ούρων 24ώρου. Η απέκκριση Ca βρέθηκε υψηλή και στις δύο ομάδες ασθενών. Δεν βρέθηκε διαφορά στην απέκκριση Ca μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως προκύπτει από τη μελέτη μας, οι ασθενείς με ΙΥ, αν θεωρηθούν ως ενιαία ομάδα, έχουν επίπεδα ΚΝΠ πλάσματος που δεν διαφέρουν από τα επίπεδα του ΚΝΠ του πλάσματος των μαρτύρων. Ανάλογα αποτελέσματα είχαν οι Reynolds και συνεργάτες⁸, που μελέτησαν το ΚΝΠ σε ενήλικους νεφρολιθιασικούς ασθενείς με ΙΥ και σε νεφρολιθιασικούς ασθενείς χωρίς ΙΥ. Αντίθετα, οι Halabe και συνεργάτες⁷ βρήκαν ότι τα επίπεδα του ΚΝΠ πλάσματος ασθενών με ΙΥ είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα του ΚΝΠ πλάσματος υγιών μαρτύρων. Σε καμία από τις δύο αυτές μελέτες δεν προσδιορίστηκε ο τύπος της ΙΥ. Στη μελέτη μας, μετά τη διάκριση των ασθενών σε δύο ομάδες ανάλογα με τον τύπο της ΙΥ, εντερικό ή νεφρικό, προέκυψε ότι τα επίπεδα του ΚΝΠ στο πλάσμα διαφέρουν ανάμεσα στους δύο τύπους της ΙΥ. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα του ΚΝΠ στον εντερικό τύπο βρέθηκαν φυσιολογικά, ενώ στο νεφρικό τύπο βρέθηκαν ελαττωμένα. Πειραματικές μελέτες in vitro και in vivo έχουν δείξει, ότι η αυξημένη συγκέντρωση του εξωκυττάριου Ca διεγείρει την έκκριση του ΚΝΠ^{1,6}. Θα ανεμένετο επομένως, τα επίπεδα του ΚΝΠ πλάσματος στον εντερικό τύπο να είναι αυξημένα, αφού στον τύπο αυτό θεωρείται ότι υπάρχει θετικό ισοζύγιο Ca. Στα παιδιά, όμως, με ΙΥ εντερικού τύπου, τα επίπεδα ΚΝΠ δεν βρέθηκαν αυξημένα. Πιστεύουμε ότι για τη διατήρηση του ΚΝΠ σε φυσιολογικά όρια, που είχαν οι ασθενείς μας με εντερικό τύπο, ευθύνεται η αυξημένη συγκέντρωση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ορού^{3,4,8}. Είναι γνωστό, ότι η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ καταστέλλει την έκκριση του ΚΝΠ¹⁰. Η επίδραση της ένδειας Ca στην έκκριση του ΚΝΠ δεν έχει μελετηθεί in vivo. Με δεδομένο ότι η περίσσεια Ca διεγείρει την έκκριση ΚΝΠ, είναι λογικό να υποθέσει κανείς, ότι η ένδεια Ca μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη έκκριση ΚΝΠ.

Από τη μελέτη μας προέκυψε ότι η υπόθεση αυτή ισχύει πράγματι για τα παιδιά με νεφρικό τύπο ΙΥ, τα οποία θεωρείται ότι ευρίσκονται σε κατάσταση ασβεστιοπενίας. Υπέρ της ύπαρξης ασβεστιοπενίας στην ομάδα αυτή των ασθενών, συνηγορούν και επίπεδα [UcAMP]GFR που βρέθηκαν αυξημένα και σε θετική συσχέτιση με το βαθμό της ασβεστιουρίας (λόγος Ca/Cr).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η δραστηκότητα της ρενίνης στο πλάσμα και η στάθμη της αλδοστερόνης στον ορό είναι χαμηλές στους ασθενείς με εντερικό τύπο ΙΥ. Ανάλογο εύρημα δεν έχει αναφερθεί από άλλους μελετητές. Είναι γνωστό ότι το εξωκυττάριο Ca αποτελεί ισχυρό αναστολέα του άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης¹¹. Το εύρημά μας είναι συμβατό με την ύπαρξη θετικού ισοζυγίου Ca που χαρακτηρίζει την ομάδα των ασθενών με ET ΙΥ. Η αρνητική συσχέτιση της αλδοστερόνης ορού με το Ca^{++} , αν και στα όρια της σημαντικότητας, υποστηρίζει περαιτέρω την υπόθεση αυτή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα επίπεδα του ΚΝΠ στο πλάσμα βρίσκονται ελαττωμένα στους ασθενείς με ΙΥ νεφρικού τύπου και το εύρημα αυτό μπορεί να αποδοθεί στην ασβεστιοπενία, που θεωρείται ότι χαρακτηρίζει αυτόν τον τύπο της ΙΥ. Αντίθετα, οι ασθενείς με ET ΙΥ έχουν φυσιολογικά επίπεδα ΚΝΠ πλάσματος. Οι διαφορές με τις προαναφερθείσες μελέτες^{7,8} μπορούν να αποδοθούν σε διαφορετική ποσώσωση των τύπων της ΙΥ μεταξύ των μελετηθέντων ομάδων ασθενών.

Ο εντερικός τύπος ΙΥ συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος και αλδοστερόνης ορού. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να αποδοθούν στην περίσσεια ασβεστίου, που παρατηρείται στους ασθενείς αυτής της ομάδας.

Atrial natriuretic peptide in children with idiopathic hypercalciuria

G. Niktari, H. Georgouli, K. Athanassaki,
A. Garoufi, P. Nikolaidou
(Ann Clin Paediatr 2006, 53(1): 41-46)

Purpose: To investigate plasma atrial natriuretic peptide (ANP) values in idiopathic hypercalciuria (IH), absorptive (AH) or renal (RH).

Materials and methods: We studied 30 children with IH and 19 normal controls (NC). A calcium loading

test was performed in all patients in order to determine the type of IH. Subsequently in all subjects, plasma ANP, cAMP and renin activity (PRA), serum total and ionized Ca, iPTH, aldosterone and 1,25(OH)₂D as well as urine Ca, cAMP and electrolytes were determined.

Results: Mean plasma ANP levels were significantly lower in RH (21.4 ± 4.8 pg/ml) than in AH patients (26.8 ± 7.6 pg/ml), $p < 0.05$ and in NC (27.6 ± 4.6 pg/ml), $p < 0.01$. PRA was significantly lower in AH (2.9 ± 1.3 ng/ml/hr) than in RH patients (7.8 ± 6.8 ng/ml/hr), $p < 0.01$ and in NC (6.8 ± 4.5 ng/ml/hr), $p < 0.05$. Serum aldosterone values were significantly lower in AH, (14.5 ± 11.4 ng/dl) than in RH patients, (25.4 ± 14.1 ng/dl), $p < 0.05$ and in NC (32.6 ± 20.5 ng/dl), $p < 0.001$.

Conclusions: Plasma ANP levels were found lower in RH than in AH patients and in NC and that may be due to calcium depletion. PRA and serum aldosterone levels were found lower in AH than in RH patients and in NC and that may be attributed to calcium excess.

Keywords: atrial natriuretic peptide, hypercalciuria, calcium.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nikolaidou P, Themeli S, Karpathios T, Georgouli H, Athanasaki K, Xaidara A, Messaritakis J. Family pattern of idiopathic hypercalciuria and its subtypes. J Urology 1996; 155:1042-1041.
2. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Eng J Med 1992; 327:1141-1152.
3. Breslau NA, Preminger GM, Adams BM, Otey J, Pac CYC. Use of ketoconazole to probe the pathogenetic importance of 1,25-dihydroxyvitamin D in absorptive hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:1446-1452.
4. Stapleton FB, Noe H, Roy S, Jerkins J. Hypercalciuria in children with urolithiasis. Am J Dis Child 1982; 136:675-8.
5. Matsubara H, Hirata Y, Yoshimi H, Takata S, Tagaki Y, Uneda Y, Yamane Y, Inada M. Role of calcium and protein kinase C in ANP secretion by cultured rat cardiocytes. Am J Physiol 1989; 255:H405-H409.
6. Wong NLM, Wong EFC, Hu DCK. Effects of dietary calcium on ANP release from isolated rat atria. Metabolism 1991; 40:474-477.
7. Halabe A, Wong NLM, Wong EFC, Sutton RAL. ANF levels in renal stone patients with idiopathic hypercalciuria

- and in healthy controls, the effect of an oral calcium load. *Metabolism* 1990; 39:209-212.
8. *Reynolds T, Penney M, Hampton D.* The response of atrial natriuretic peptide to oral furosemide in patients with idiopathic urolithiasis. *Metabolism* 1993; 42:135-136.
9. *Santos F, Suarez S, Malaga S, Crespo M.* Idiopathic hypercalciuria in children: Pathophysiologic considerations of renal and absorptive subtypes. *J Pediatr* 1987; 110:238-243.
10. *Li Qian, Gardner DG.* Negative regulation of human atrial natriuretic peptide gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Biol Chem* 1994; 269:4934-4939.
11. *Henrich WL, Campbell WB.* Importance of calcium in renal renin release. *Am J Physiol* 1986; 251:E98-E103.