

# Çocukluk Çağında İdiyopatik Hiperkalsiürinin Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerindeki Etkileri

## THE EFFECTS OF IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA ON BONE MINERAL DENSITY IN CHILDHOOD

Dr. Mahmut Orhun ÇAMURDAN,<sup>a</sup> Dr. Enver HASANOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Alev HASANOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Necla BUYAN,<sup>a</sup> Dr. Esra ÖNAL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** İdiyopatik hiperkalsiüri (İH), çocukluk çağının sık rastlanan hastalıklarındandır. Bu çalışma İH'nin çocukluk çağında kemik mineral yoğunluğunu (KMY) etkileme düzeyini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya yaşları 2.4-15.9 yıl (ortalama 8.0 ± 3.5) arasında değişen 17 erkek 16 kız olmak üzere toplam 33 İH'li hasta ile 25 sağlıklı çocuk alındı. İH grubu sabah açlık idrar kalsiyum/kreatinin oranı 0.21'in üzerinde veya altında olmasına göre renal tip İH (RIH, n= 20) ve absorbtif tip İH (AİH, n= 13) olmak üzere alt gruplara ayrıldı.

**Bulgular:** RIH grubunda idrarda ortalama günlük kalsiyum atılımı AİH grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (p< 0.01). Serum osteokalsin düzeyleri beş hastada yüksek saptandı, bu hastalardan dört tanesi RIH grubundaydı. Parathormon ve kalsitonin düzeyleri normal sınırlarda, ancak ortalama serum PTH düzeyi RIH grubunda AİH grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti. İH grubunda KMY düzeyi kontrol grubuna kıyasla düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (İH: 0.519 ± 0.104 g/cm<sup>2</sup>, Kontrol grubu: 0.579 ± 0.152 g/cm<sup>2</sup>, p> 0.05). RIH grubunun KMY değeri ise (0.507 ± 0.074 g/cm<sup>2</sup>) kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşüktü (p< 0.05).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçlarıyla pediatrik yaş grubunda İH'nin, özellikle RIH alt grubunun KMY üzerinde önemli etkileri olduğu, İH takip ve tedavisinde bu noktanın üzerinde durulması gerekliliği vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik yoğunluğu;  
kalsiyum metabolizması bozuklukları

### Abstract

**Objective:** Idiopathic hypercalciuria (IH) is one of the common diseases of childhood. The aim of this study was to determine whether bone mineral density (BMD) is affected by IH in children.

**Material and Methods:** This study is consisted of 33 patients (17 boys and 16 girls) with a mean age of 8.0 ± 3.5 (range; 2.4-15.9 years) and 25 healthy children. The patients were divided into subgroups as renal type IH (RIH, n= 20) and absorbtive type IH (AIH, n= 13) according to the calcium/creatinine ratio in the morning urine samples being higher or lower than 0.21 respectively.

**Results:** Mean calcium excretion in 24 hour urine samples was statistically higher in the RIH compared to the AIH group (p< 0.01). Serum osteocalcine values were higher than the normal range in five patients, four of them being in the RIH group. Parathormone and calcitonine values were in normal ranges in all subjects, but the mean parathormone concentration was higher in RIH group compared to the AIH group. Although the mean BMD value of the IH group was lower from the control group, the difference was not statistically significant (IH group: 0.519 ± 0.104 g/cm<sup>2</sup>, Control group: 0.579 ± 0.152 g/cm<sup>2</sup>, p> 0.05). The difference reached statistical significance when the mean BMD value of the RIH (0.507 ± 0.074 g/cm<sup>2</sup>) was compared with the control group (p< 0.05).

**Conclusion:** According to this study we conclude that in the pediatric age group, IH, especially the renal type has important effects on BMD and the follow-up and therapy of the patients with IH should be managed taking this important aspect into account.

**Key Words:** Bone density;  
calcium metabolism disorders

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:33-37

Geliş Tarihi/Received: 10.08.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 25.12.2006

1. Ulusal Çocuk Nefroloji Kongresi 1996, Ankara  
XIII. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi 1996, Ankara

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Mahmut Orhun ÇAMURDAN  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA  
orhuncamurdan@gazi.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16

İdiyopatik hiperkalsiüri (İH); idrarla kalsiyum (Ca) atılımının 4 mg/kg/gün'den veya spot idrarda Ca/ kreatinin (Kr) oranının 2 yaşından büyük çocuklarda 0.21'den yüksek ve hiperkalsiüriye neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmiş olması ile tanımlanır.<sup>1</sup> İnsidansı %2.9-6.2 arasında değişir ve klasik olarak renal ve absorbtif olarak sınıflandırılır.<sup>2-4</sup>

İdiyopatik hiperkalsüriye neden olduğu öne sürülen temel mekanizmalar; Ca ve/veya fosforun renal tübüler geri emiliminde primer bozukluk, kalsitriol aktivitesinde artışla sonuçlanan vitamin D reseptör anormallikleri, bağırsaklardan aşırı Ca emilimi ve diyetle fazla miktarda Ca, protein ve sodyum'a yer verilmesidir.<sup>5-7</sup>

İdiyopatik hiperkalsürinin kemik mineralizasyonu üzerindeki etkileri konusunda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Gelişmekte olan bir organizma için gerekli pozitif Ca dengesinin korunması, intestinal Ca emilimi, renal Ca atılımı ve kemikten Ca mobilizasyonunu düzenleyen adaptasyon mekanizmaları ile gerçekleşir.<sup>8-10</sup> Organizmanın temel amacı serum Ca düzeyini korumak olduğundan, böbrekten Ca atılımı bağırsaktan emilenden fazla olduğunda dengeyi sağlamak için kullanılacak tek kaynak kemikteki Ca deposudur. Bu nedenle aşırı Ca atılımı ile tanımlanan İH'nin kemikte demineralizasyon ile sonuçlanması beklenebilir.

Osteopeni ve osteoporoz kemik mineralizasyonunda azalma olarak tanımlanır ve ciddi bir morbidite ile mortalite nedenidir. Toplam kemik kitlesinin önemli bir kısmının çocukluk çağında gerçekleştiği bilgisinden yola çıkarak bu hastalığa neden olan faktörlerin erken tanımlanması ve önleminin alınması ileride gelişecek problemlerin önüne geçilmesinde en önemli konu olarak görülmektedir.<sup>6</sup>

İdiyopatik hiperkalsürinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların çoğu erişkin döneme aittir. Bu çalışmada ise çocukluk çağındaki etkilerinin ortaya konması hedeflenmiştir.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya yaşları 2.4-15.9 yıl (ortalama 8.0 ± 3.5) arasında değişen 17 erkek 16 kız olmak üzere toplam 33 İH'li hasta ile, polikliniğe başka nedenlerle başvuran hastalar arasından seçilen, yaş (3.3-15.3 yıl, ortalama 8.2 ± 3.4), cinsiyet (15 erkek, 10 kız), puberte evreleri, boy ve vücut ağırlıkları hasta grubu ile uyumlu, ailesinde hiperkalsüri ya da taş öyküsü olmayan 25 sağlıklı

çocuk alındı. Çalışmaya katılan olguların kendileri ve/veya aileleri bilgilendirilmiş onam verdiler. İH tanısı 24 saatlik idrarda Ca atılımının 4 mg/kg'dan (n= 31) veya üç kez ardarda alınan sabah idrarında Ca/Kr oranlarının 0.21'den yüksek olması (n= 2) ve hiperkalsüriye neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile konuldu. Sabah açlık idrarında Ca/Kr oranı 0.21'den düşük olanlar absorptif (AİH, n= 13) yüksek olanlar renal (RİH, n= 20) tip olarak ayrıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında serum parathormon (PTH), kalsitonin, osteokalsin ve KMY ölçümleri yapıldı. KMY ölçümü femur başı ve L2-4 lomber vertebradan, Dual enerji X-ray absorptiometri (DEXA) yöntemi kullanılarak yapıldı.

Serum Ca, fosfor, alkalin fosfataz, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kan gazları, idrar Ca ve kreatinin düzeyleri otoanalizörde ölçüldü. Kalsitonin, PTH ve osteokalsin düzeyleri RIA yöntemiyle belirlendi.

İstatistiksel analizler SPSS programında Ki-kare, Student's t testi ve Pearson korelasyon yöntemleri kullanılarak yapıldı. İncelenen parametrelerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi, tümünün normal dağılıma uygun olduğu saptandı (p değerleri > 0.05)

### Bulgular

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, puberte evresi, boy ve vücut ağırlığı değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarının KMY, idrarda Ca atılımı, PTH, kalsitonin ve osteokalsin değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Veriler incelendiğinde RİH grubunun idrarla Ca atılımının ve PTH düzeyi ortalamalarının AİH grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (p< 0.05). Osteokalsin düzeyi RİH grubundaki dört hastada ve AİH grubundaki bir hastada normal düzeylerin üzerinde idi. Diğer serum parametreleri, incelenen tüm çocuklarda normal sınırlardaydı. Femur ve vertebradan ölçülen KMY değerleri gerek tüm İH, gerekse alt gruplarda kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte, istatistiksel

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, puberte evresi, boy ve vücut ağırlığı değerleri.\*

	İdiyopatik Hiperkalsiüri Grubu		Kontrol Grubu (n= 25)	p
	Renal Tip (n= 20)	Absorptif Tip (n= 13)		
Yaş (yıl)	8.2 ± 3.3	7.7 ± 4.0	8.2 ± 3.4	> 0.05
Cinsiyet (kız/erkek)	11/9	6/7	10/15	> 0.05
Puberte (pre-pubertal/pubertal)	16/4	11/2	21/4	> 0.05
Boy (cm)	123.8 ± 20.4	120.5 ± 23.1	125.9 ± 20.6	> 0.05
Vücut Ağırlığı (kg)	26.0 ± 10.5	24.9 ± 12.9	27.6 ± 12.0	> 0.05

\*Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol gruplarının idrarla Ca atılımı, PTH, kalsitonin ve osteokalsin değerleri.\*

	İdiyopatik Hiperkalsiüri Grubu		Kontrol Grubu
	Renal Tip	Absorptif Tip	
Ca atılımı (mg/kg/gün)	6.6 ± 2.0 <sup>a,b</sup>	4.9 ± 1.1 <sup>b</sup>	2.1 ± 0.8
Parathormon (ng/ml)	0.51 ± 0.11 <sup>c</sup>	0.41 ± 0.15	0.46 ± 0.08
Kalsitonin (pg/ml)	6.93 ± 6.15	13.29 ± 5.34	15.21 ± 5.81
Osteokalsin (pg/ml)	10.35 ± 9.38	8.00 ± 3.69	9.53 ± 4.61
KMY-femur (gr/cm <sup>2</sup> )	0.595 ± 0.119	0.606 ± 0.145	0.643 ± 0.162
KMY-vertebra (gr/cm <sup>2</sup> )	0.507 ± 0.074 <sup>d</sup>	0.519 ± 0.104	0.579 ± 0.152

\*Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

<sup>a</sup>Absorptif tip ile karşılaştırmada p< 0.01

<sup>b</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırmada p< 0.01

<sup>c</sup>Absorptif tip ile karşılaştırmada p< 0.05

<sup>d</sup>Kontrol grubu ile karşılaştırmada p< 0.05

anlamlılık sadece RİH grubu ile kontrol grubunun kıyaslamasında elde edildi (p< 0.05).

Çalışma grubunda yaş ile KMY değerleri arasında anlamlı ve pozitif korelasyon mevcuttu (r değerleri; vertebradan ölçülen KMY değerleri için 0.82, femurdan ölçülen KMY değerleri için 0.80, p değerleri < 0.0001).

AİH grubundaki iki hastada ve RİH grubundaki bir hastada renal taş hastalığı, RİH grubunda bir hastada ise nefrokalsinozis saptandı.

### Tartışma

Bu çalışmada, İH'nin çocukluk çağında KMY üzerindeki etkileri DEXA metodu kullanılarak irdelendi. Femurdan ölçülen KMY grupları arasında benzer bulunurken, vertebradan ölçülen değerlerin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve bu düşüklüğün RİH grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

KMY'nin femurdan ölçülen değerler açısından benzer ancak vertebradan ölçülen değerlerde farklı olması, daha çok spongiöz kemikten oluşan vertebranın, kortikal kemikten oluşan femura kıyasla metabolik değişikliklerden daha fazla etkilenebilmesi ile açıklanabilir.<sup>11</sup>

İH patogeneğinde rol oynayan etkenler kemikte rezorpsiyona veya artmış kemik döngüsüne neden olabilir. Ca ve fosfor reabsorpsiyon defektleri sekonder PTH ve/veya kalsitriol artımı ile,<sup>8-10,12</sup> artmış protein alımı Ca tübüler reabsorpsiyonunu azaltma ve kemikten Ca mobilizasyonuna neden olma yoluyla<sup>13,14</sup> mineralizasyonun azalmasına yol açabilir. Ayrıca, İH'ye neden olan temel mekanizmalar arasında primer olarak kemik rezorpsiyonunda ve/veya kemik döngüsünde artmanın yer aldığı, bunun artmış sitokinler yoluyla gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>5,6</sup>

Patogeneizde ileri sürülen mekanizmalardan ayrı olarak, İH'de KMY'da azalma olması gerektiği fikrini destekleyen çalışmaların sayısı oldukça fazladır. İH hastalarının bir kısmında özellikle renal veya açlıkta Ca atılımı yüksek olan tipte serum PTH düzeyinde artma olur.<sup>15-17</sup> PTH'nun fazlalığında kemik metabolizması üzerindeki sonuç etkisi kemik dokusundan Ca kaybıdır.<sup>8,9,16</sup> Bu çalışmada da PTH normal sınırlarda kalmakla birlikte RİH olgularında anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır. Pacifici ve ark.,<sup>12</sup> RİH olgularında AİH olgularına kıyasla idrarla Ca atılımının diyetten bağımsız olarak yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu bulgu, hastalardaki idrar Ca'nun kaynağının diyet dışında bir bölge –muhtemelen kemik dokusu- olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda da RİH olgularında idrarla Ca atılımı AİH olgularına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Gerek patogeneizde ileri sürülen mekanizmaların, gerekse yukarıda anlatılan çalışmaların ışığında, İH'de –özellikle RİH tipinde- KMY'nin düşük olması beklenir. Ancak bu düşmenin ölçümlerde anlamlı düzeylere varıp varmadığı tartışmalıdır. Literatürde KMY'nin düşük bulunduğunu bildiren çalışmaların yanısıra,<sup>16-22</sup> değişmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.<sup>23</sup> Çocukluk çağında İH'de KMY'nin düşük bulunduğu çalışmaların hemen tümünde hastaların, RİH ve AİH alt gruplarına ayrılmamış olduğu dikkat çekicidir. Çalışmamızda ise hastalar bütünüyle ele alındığında KMY kontrol grubundan düşük olmakla birlikte sadece RİH grubunun ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur. Tasca ve ark.<sup>24</sup> erişkinlerde yaptıkları çalışmalarında da hastalar alt gruplara ayrılarak incelenmiş ve benzer biçimde açlıkta hiperkalsürik oldukları saptanan hastalarda KMY düşük saptanmıştır.

İH'de serum kalsitonin ve osteokalsin düzeylerinin incelendiği çalışma sayısı sınırlıdır.<sup>7,16,18,25,26</sup> Çalışmamızda tüm bireylerde serum kalsitonin düzeyleri normal sınırlarda belirlenmiştir. Osteokalsin kemik yapımının önemli bir göstergesidir ve kemik mineral kaybının gözlemlendiği durumlarda kompensatris olarak yükselir.<sup>27</sup> Çalışmamızda da İH saptanan 5 olgudan 4'ünün KMY düzeyi düşük bulunmuş RİH grubunda olması, azalan KMY

değerine cevap olarak yükselmiş olabileceğini düşündürmektedir.<sup>18</sup>

Bu çalışma ile çocukluk çağında İH'nin, özellikle RİH alt grubunun KMY üzerinde önemli etkileri olduğunun gösterilmiş olmasıyla İH hastalarının takip ve tedavilerinde bu konunun dikkate alınması gerekliliği ortaya konmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children-how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* 2004;19:577-82.
2. Aqqarwal VK, Jones KV. Diffuse nephrocalcinosis and idiopathic renal hypercalciuria. *Arch Dis Child* 1989;64:1055-7.
3. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984;143:25-31.
4. Buyan N, Saatçi Ü, Bakkaloğlu A, Beşbaş N. Okul çocuklarında asemptomatik hiperkalsüri: epidemiyoloji ve patogenezi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1989;32:43-50.
5. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1082-95.
6. Heilberg IP, Weisinger JR. Bone disease in idiopathic hypercalciuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:394-402.
7. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Gonen S, Misirlioglu M, Kalman S, Buyan N. Vitamin D receptor gene polymorphism in hypercalciuric children. *Pediatr Nephrol* 2004;19:724-7.
8. Coe FL, Bushinsky DA. Pathophysiology of hypercalciuria. *Am J Physiol* 1984;247(1 Pt 2):F1-13.
9. Carrie Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:811-24.
10. Heiliczler JD, Canoni BB, Bishof NA, Moore ES. Noncalculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Ped Clin North Am* 1987;34:711-8.
11. del Rio L, Carrascosa A, Pons F, Gusinye M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents. *Pediatr Res* 1994;35:362-6.
12. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, et al. Increased interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:138-45.
13. Bataille P, Achard JM, Fournier A, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991;39:1193-205.
14. Kerstetter JE, Allen LH. Dietary protein increases urinary calcium. *J Nutr* 1990;120:1134-6.
15. Gonzales R. Urologic disorders in infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1359-84.

16. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Franca AL, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:133-9.
17. Penido MG, Lima EM, Souto MF, Marino VS, Tupinamba AL, Franca A. Hypocitraturia: A risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol* 2006;21:74-8.
18. Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:578-83.
19. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC, et al. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 2002;57:183-91.
20. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Ferrandez C. Bone loss in children with idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1998;78:341-2.
21. Skalova S, Palicka V, Kutilek S. Bone mineral density and urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:99-102.
22. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Monge M, Garcia-Rodriguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract* 2003;94:c89-93.
23. Stapleton FB, Jones DP, Miller LA. Evaluation of bone metabolism in children with hypercalciuria. *Semin Nephrol* 1989;9:75-8.
24. Tascia A, Cacciola A, Ferrarese P, et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2002;59:865-9.
25. Lama G, Stile V, Ragone G, et al. Increased serum calcitonin, reduced serum 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D and normal parathormone concentrations in idiopathic hypercalciuria. *Child Nephrol Urol* 1988-1989;9:135-7.
26. Ivey JL, Roos BA, Shen FH, Baylink DJ. Increased immunoreactive calcitonin in idiopathic hypercalciuria. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981;3:39-42.
27. Cole DE, Carpenter TO, Gundberg CM. Serum osteocalcin concentrations in children with metabolic bone disease. *J Pediatr* 1985;106:770-6.