

SATURAZIONE URINARIA E UROLITIASI

Joe Bartges, DVM, PhD, DACVIM (SA IM), DACVN
Professor of Medicine and Nutrition
The Acree Endowed Chair of Small Animal Research
The University of Tennessee
Knoxville, TN 37996-4544
jbartges@utk.edu

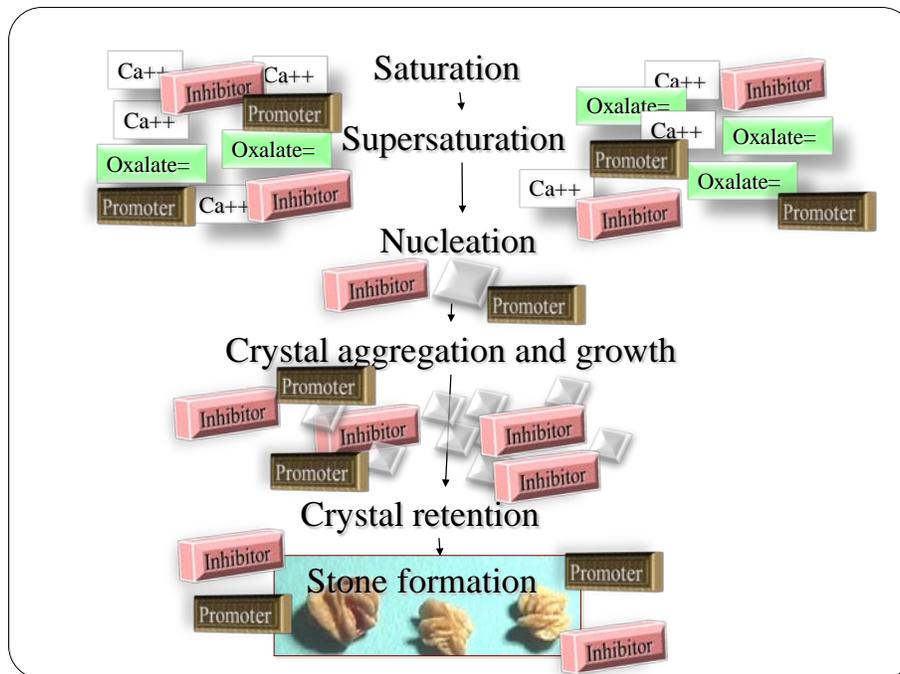
FORMAZIONE DEGLI UROLITI

Iniziazione e crescita degli uroliti

La formazione, dissoluzione e prevenzione degli uroliti coinvolge processi fisici complessi. I principali fattori implicati sono:

- 1) La supersaturazione, responsabile della formazione dei cristalli, 2) gli effetti degli inibitori della cristallizzazione e dell'aggregazione e crescita dei cristalli, 3) gli agenti complessanti dei cristalloidi, 4) gli effetti dei promotori dell'aggregazione e della crescita dei cristalli e 5) gli effetti della matrice non-cristallina (Finlayson 1978; Coe and Parks 1988; Brown and Purich 1992; Bartges, Osborne et al. 1999).

Figura 1. Sequenza di eventi proposta per la formazione degli uroliti di calcio ossalato.



Saturazione, Supersaturazione, Nucleazione, Aggregazione e crescita dei cristalli, Ritenzione dei cristalli, Formazione del calcolo; Inibitore, Promotore, Ossalato.

La formazione degli uroliti avviene in due fasi complementari ma separate: l'iniziazione e la crescita. Si ritiene che gli eventi iniziati non siano gli stessi per tutti i tipi di uroliti. Inoltre, i fattori che danno inizio alla formazione del calcolo possono essere diversi da quelli che ne consentono la crescita. Lo stadio iniziale della genesi di un urolita è la formazione di un nido cristallino (o embrione cristallino). Questa fase di iniziazione è definita **nucleazione** e dipende dalla supersaturazione delle urine con i cristalloidi litogeni. Il grado di supersaturazione urinaria può essere influenzato dall'escrezione renale del cristalloide, dal pH urinario e/o dalla presenza degli inibitori o promotori della cristallizzazione nelle urine. In alcuni casi, anche la matrice non-cristallina proteica può giocare un ruolo nella nucleazione.

Sono state proposte tre diverse teorie per spiegare l'iniziazione della litogenesi (Erwin 1976; Coe 1981; Smith 1990; Osborne, Bartges et al. 2000). Ciascuna teoria enfatizza un singolo fattore. La **TEORIA DELLA SUPERSATURAZIONE-CRISTALLIZZAZIONE** indica nell'eccessiva supersaturazione delle urine da parte dei cristalloidi che compongono l'urolita l'evento primario della litogenesi. In questa ipotesi, la nucleazione del cristallo è considerata un processo chimico-fisico che coinvolge la precipitazione dei cristalloidi da una soluzione supersatura. La teoria ritiene che la formazione degli uroliti sia indipendente a) da una matrice preformata o b) dagli inibitori della cristallizzazione. Secondo la **TEORIA DELLA MATRICE DI NUCLEAZIONE**, la matrice organica preformata (che si ritiene essere una mucoproteina con proprietà leganti il calcio) è il fattore determinante primario della litogenesi. Questa teoria si basa sull'assunzione che la matrice organica preformata costituisca un nucleo iniziale di adesione che consente la formazione dell'urolita per precipitazione dei cristalloidi. Il ruolo della matrice organica nella litogenesi non è stato ancora definito con certezza, tuttavia, la similitudine con la composizione complessiva della matrice degli uroliti dell'uomo di varia natura minerale supporta questa ipotesi. La **TEORIA DEGLI INIBITORI DELLA CRISTALLIZZAZIONE** propone che la carenza o assenza degli inibitori organici e inorganici della cristallizzazione siano i fattori determinanti primari della formazione dei calcoli di calcio ossalato e calcio fosfato. Questa teoria si basa sul fatto che numerose sostanze litogene presenti nelle urine sono mantenute in soluzione a concentrazioni significativamente superiori di quanto può succedere nell'acqua (in altre parole, le forze motrici della precipitazione dei cristalli nelle urine normalmente sature sono contrastate dagli inibitori della cristallizzazione). Gli inibitori sono inoltre importanti nell'ostacolare la crescita e l'aggregazione dei cristalli. Queste tre teorie non sono mutualmente esclusive. La supersaturazione delle urine da parte dei componenti dei cristalli è infatti un prerequisito di ciascuna teoria della nucleazione.

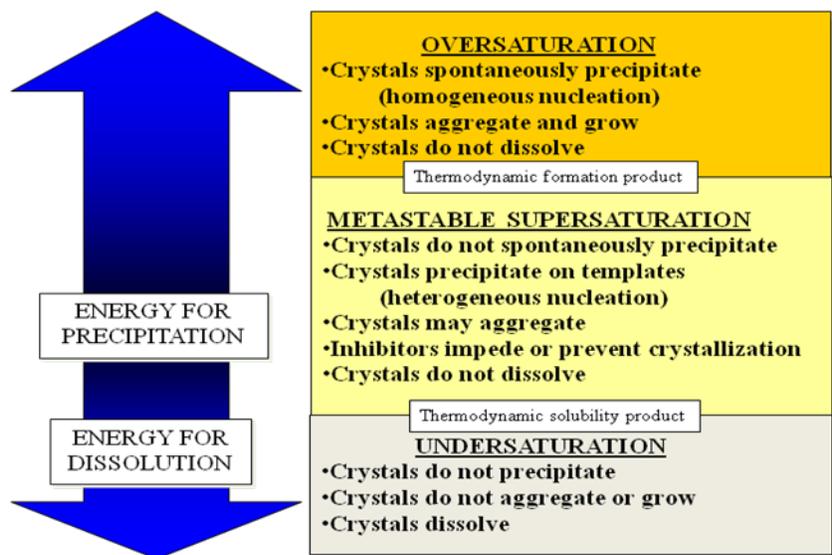
L'ulteriore crescita del nido cristallino dipende da: (1) la sua capacità di rimanere nel lume del sistema escretorio dell'apparato urinario; (2) il grado e la durata della supersaturazione urinaria con cristalloidi uguali o diversi da quelli che costituiscono il nido; (3) le caratteristiche fisiche del nido. Se sono compatibili, alcuni cristalli possono allinearsi e crescere sulla superficie di altri. Quest'ultima è definita crescita epitassiale. L'epitassi può rappresentare una forma eterogenea di nucleazione e può spiegare la formazione di uroliti misti e composti. Per esempio, nell'uomo, le similitudini strutturali dell'acido urico e del calcio ossalato consentono la crescita degli uroliti per epitassi.

Stati di saturazione dell'urina

Un'importante forza motrice della formazione degli uroliti è lo stato di saturazione delle urine con le sostanze litogene (Figura 2). Quando una soluzione come l'urina è **satura** significa che è presente la quantità massima di una sostanza, ad esempio il calcio ossalato, che può essere completamente dissolta. Questo punto è definito **prodotto di solubilità termodinamica**. Quando il calcio ossalato è presente nelle urine a una concentrazione inferiore al punto di solubilità, le urine sono **sottosature** per questa sostanza e il calcio ossalato si dissocia e si dissolve completamente. Quando il calcio ossalato è presente nelle urine a una concentrazione pari al punto di solubilità, le urine sono **sature** per il calcio ossalato ed esso inizia a precipitare. Quando il calcio ossalato è presente nelle urine a una concentrazione superiore al punto di solubilità, le urine sono **supersature** di calcio ossalato e questa sostanza precipita.

Le urine contengono ioni e proteine che interagiscono e/o formano complessi con il calcio e l'acido ossalico, consentendogli di rimanere in soluzione. Ciò spiega perché il calcio e l'acido ossalico nelle urine normalmente non precipitano a formare cristalli di calcio ossalato. Le urine sono normalmente supersature di calcio e acido ossalico. Poiché tuttavia è necessaria energia per mantenere tale stato di solubilità del calcio e dell'acido ossalico, le urine devono costantemente "lottare" per mantenere le due sostanze in soluzione. Le urine vengono quindi definite **metastabili**, in virtù di un certo grado di instabilità rispetto alla possibilità di formazione di cristalli di calcio ossalato. In questo stato metastabile, non si avrà la precipitazione di nuovi cristalli di calcio ossalato ma se essi sono già presenti possono essere mantenuti e anche crescere di dimensioni. Se la concentrazione di calcio e acido ossalico aumenta, è possibile che si raggiunga una soglia in cui le urine non possono più tenere in soluzione ulteriore calcio e acido ossalico. La concentrazione urinaria a cui ciò si verifica è il **punto di formazione** del calcio ossalato. Al di sopra del **prodotto di formazione termodinamica**, le urine sono sovrature e instabili rispetto al calcio e all'acido ossalico; i cristalli di calcio ossalato potranno quindi precipitare spontaneamente, crescere e aggregarsi tra loro.

Figura 2. Stati di saturazione delle urine (Bartges, Osborne et al. 1999)



Energia per la precipitazione

Energia per la dissoluzione

Sovrasaturazione

- Precipitazione spontanea dei cristalli (nucleazione omogenea)
- Aggregazione e crescita dei cristalli
- Mancata dissoluzione dei cristalli

Prodotto di formazione termodinamica

Supersaturazione metastabile

- Assenza di precipitazione spontanea dei cristalli
- Precipitazioni dei cristalli su nuclei (nucleazione eterogenea)
- Possibile aggregazione di cristalli
- Cristallizzazione impedita o prevenuta dagli inibitori
- Mancata dissoluzione dei cristalli

Prodotto di solubilità termodinamica

Sottosaturazione

- Mancata precipitazione dei cristalli
- Mancata aggregazione o crescita dei cristalli
- Dissoluzione dei cristalli

Soluzione sottosatura

Una soluzione **sottosatura** contiene una concentrazione di cristalloide sufficientemente bassa da consentire la dissoluzione di quantità aggiuntive del cristalloide stesso. Le urine sono sottosature quando la concentrazione del soluto (o prodotto di attività) è inferiore alla solubilità del soluto stesso. L'induzione di urine sottosature per i cristalloidi litogeni può permettere diversi gradi di dissoluzione degli uroliti.

Soluzione satura

Una soluzione **satura** è una soluzione in equilibrio per un soluto indissoluto a una determinata temperatura. La soluzione contiene una quantità tale di sostanza dissolta da non consentire la dissoluzione di ulteriori quantità a una data temperatura. Per quanto riguarda le urine, la concentrazione di saturazione è la concentrazione urinaria di un cristalloide alla quale esso può essere mischiato con gli uroliti (o con la fase solida) di quel cristalloide senza cambiarne la concentrazione nelle urine. La saturazione dei sali nelle urine è influenzata da numerose variabili tra cui pH, forza ionica e temperatura.

Soluzione supersatura

Una soluzione è **supersatura** quando è più satura per una determinata sostanza a una data temperatura di quanto normalmente atteso. In altre parole, si tratta di qualsiasi concentrazione superiore alla concentrazione di

saturazione. Le urine supersature contengono una concentrazione di un cristalloide (cistina, fosfato, calcio, ammonio ecc.) maggiore a quella che il solvente associato (acqua) dovrebbe essere normalmente in grado di mantenere in soluzione. La supersaturazione può avere grado variabile. Ai livelli inferiori di supersaturazione, le urine sono metastabili. Ai livelli superiori, le urine diventano instabili rispetto alla loro capacità di mantenere in soluzione le sostanze cristallogene. I fattori che aumentano la saturazione di un cristalloide nelle urine predispongono alla precipitazione dei cristalli e quindi alla formazione degli uroliti. Se la concentrazione del cristalloide è superiore al prodotto di formazione di quest'ultimo, si verifica la precipitazione spontanea.

Regione metastabile

La **regione metastabile** si riferisce al grado di supersaturazione di un cristalloide compreso tra il prodotto di solubilità e il prodotto di formazione. La metastabilità è caratteristica di quelle soluzioni (come le urine) che hanno la capacità di mantenere un composto in soluzione più di quanto si potrebbe prevedere dalla conoscenza della vera solubilità di quest'ultimo nell'acqua. Il termine "metastabile" è appropriato perché implica una condizione soggetta a cambiamenti. Una soluzione metastabile è termodinamicamente instabile ma non possiede energia sufficiente a dare inizio alla formazione dei cristalli. I cristalli eventualmente già presenti possono invece crescere. La regione di metastabilità varia con il tipo di cristalloide litogeno. È stato stimato che la differenza tra il prodotto di solubilità e il prodotto di formazione del calcio ossalato nelle urine è un multiplo di circa 8,5-10.

Soluzione sovrasatura

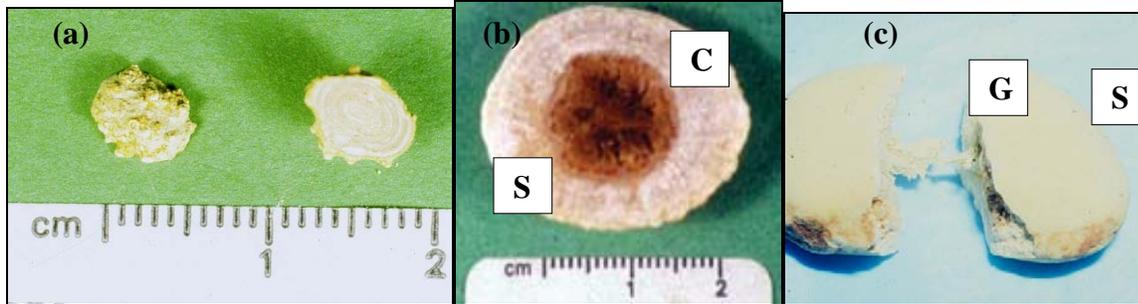
In una **soluzione sovrasatura**, il grado di supersaturazione di un cristalloide è maggiore del prodotto di formazione. È utile ricordare che le urine supersature superano il prodotto di solubilità ma non il prodotto di formazione. Le urine sovrasature non sono più metastabili. La nucleazione si verificherà in assenza di fattori eterogenei. Si ritiene che i cristalli osservati all'esame microscopico o il sedimento urinario siano indotti dalla sovrasaturazione delle urine.

Nucleazione

La **nucleazione** è l'evento iniziale della formazione (o precipitazione) degli uroliti ed è caratterizzata dalla comparsa di aggregati molecolari submicroscopici di cristalloidi. Inizialmente, gli aggregati sono formati da circa 100 molecole e costituiscono dei possibili embrioni cristallini (o nidi). In un pattern periodico o lattice, i cristalli rappresentano un ordinato insieme di atomi. Per divenire un urolita, un embrione cristallino deve avere una distribuzione nel lattice che ne consenta la crescita. Deve inoltre essere sufficientemente grande per prevenire la dispersione nella fase dissolta (Brown, Ackermann et al. 1994).

La nucleazione è stata classificata come **omogenea** (anche definita auto-nucleazione o nucleazione generalizzata) ed **eterogenea** (anche definita nucleazione localizzata). La **nucleazione omogenea** si verifica spontaneamente nelle urine altamente supersature in assenza di sostanze estranee. Il nido è quindi composto da cristalloidi identici. La **nucleazione eterogenea** è catalizzata da materiale estraneo come materiale di sutura, cateteri permanenti, detriti tissutali, embrioni cristallini di diversa composizione ecc. (Figura 3). Le urine contengono molte impurità che possono promuovere la nucleazione eterogenea e iniziare la formazione del cristallo a una concentrazione di cristalloide inferiore alla concentrazione di formazione. Queste sostanze possono essere considerate dei facilitatori o potenziali facilitatori della cristallizzazione. Qualsiasi tipo di cristallo può essere un possibile nido per la nucleazione di un altro tipo di cristallo. Per la nucleazione omogenea è necessario un grado superiore di supersaturazione (quindi, un prodotto di formazione maggiore) rispetto alla nucleazione eterogenea. Una volta avvenuta la nucleazione, tuttavia, la crescita del cristallo può avvenire a qualsiasi grado di supersaturazione (anche in metastabilità).

Figura 3. Esempio di (a) nucleazione omogenea e (b e c) eterogenea. (a) Urolita di urato di ammonio asportato da un Bulldog inglese maschio intero di tre anni. Notare le laminazioni. (b) Urolita composto asportato da uno Schnauzer nano femmina sterilizzata di quattro anni. Gli strati più esterni sono formati da struvite indotta da infezione (S) che circonda un nido di calcio ossalato (C). (c) Urolita di struvite indotto da infezione asportato da uno Schnauzer nano femmina sterilizzata di due anni. L'uroлита (S) si è formato attorno a un frammento di materiale fibroso (garza, G) inavvertitamente dimenticato nel corso di una precedente cistotomia per asportazione di uroliti.



Inibitori e promotori della formazione dei cristalli

L'urina è una soluzione complessa contenente una varietà di sostanze che possono inibire o promuovere la formazione e la crescita dei cristalli (Ryall 1997; Dussol and Berland 1998; Kavanagh, Jones et al. 1999; Shirane, Kurokawa et al. 1999; Marangella, Bagnis et al. 2004; Guerra, Meschi et al. 2006; Kumar and Lieske 2006; Jaggi, Nakagawa et al. 2007; Vella, Karydi et al. 2007). Gli inibitori sono molecole che riducono la supersaturazione di calcio ossalato e calcio fosfato. Alcuni inibitori (es., citrato, magnesio, pirofosfato) formano sali solubili con calcio, acido ossalico o fosfato, riducendo quindi la quantità di calcio, ossalato e fosfato disponibili per la precipitazione. Altri inibitori (es., nefrocalcina, uropontina, glicosaminoglicani, glicoproteina di Tamm-Horsfall, altri ioni inerti) interferiscono con la capacità del calcio e dell'acido ossalico di combinarsi e quindi riducono la formazione e la crescita dei cristalli. Inoltre, i glicosaminoglicani agiscono come protettori prevenendo l'adesione dei cristalli alla mucosa delle vie urinarie.

METODI PER VALUTARE IL RISCHIO DI FORMAZIONE DEGLI UROLITI

I fattori coinvolti nella formazione degli uroliti possono essere valutati in diversi modi, tra cui: 1) studi epidemiologici effettuati presso i centri di studio degli uroliti condotti per identificare i fattori di rischio e protettivi, 2) misurazione della concentrazione delle sostanze litogene nelle urine, 3) valutazione dell'influenza del pH urinario sulla formazione dei cristalli e 4) misurazione del grado di sottosaturazione, supersaturazione e/o sovrasaturazione delle urine da parte delle sostanze cristallogene. La determinazione dei parametri biochimici urinari e della saturazione urinaria può essere effettuata solo in pazienti "liberi da uroliti" perché la malattia urolitica attiva determina una deplezione dei composti litogeni nelle urine che altera i risultati (Laube, Pullmann et al. 2003).

Un ulteriore strumento della ricerca sull'urolitiasi è la valutazione dei metodi di cristallizzazione, dato che la formazione degli uroliti è preceduta dalla formazione dei cristalli.

La cristallizzazione è un processo chimico-fisico che coinvolge un cambiamento di stato da una soluzione a un solido. La supersaturazione, che è una misura dell'energia chimica disponibile per questo processo, è un fattore cruciale e governa tutti gli aspetti della cristallizzazione, quali la nucleazione, la crescita e l'aggregazione. Al procedere della reazione, la supersaturazione si riduce (se non ristabilita) e ciò influenza il comportamento cinetico del processo di cristallizzazione. Benché gli aspetti fisico-chimici e cinetici siano sempre importanti, il processo di formazione dei calcoli avviene in un ambiente biologico. JP Kavanagh, 2006(Kavanagh 2006)

Oltre a varie tecniche sviluppate per studiare la cristallizzazione, nell'uomo sono state proposte numerose "formule di rischio" per valutare la propensione degli uroliti a recidivare (soprattutto per il calcio ossalato), anche se l'utilità di queste formule è oggetto di dibattito (Sutton 2006). Esse includono: rapporto calcio:magnesio urinario, rapporto calcio:citrato urinario, indice di saturazione-inibizione, quozienti urinari nelle 24 ore (calcio x ossalato/magnesio x creatinina; calcio x ossalato/magnesio x creatinina x inibizione della crescita dei cristalli di calcio ossalato nelle urine diluite), indice di probabilità e indice del prodotto di attività ionica (Tiselius 1997).

Supersaturazione

Nella chimica delle soluzioni, la differenza di potenziale chimico di due stati ($\Delta\mu$) dipende dall'attività dei sali cristallizzanti nella soluzione supersatura (a) e nella soluzione in equilibrio (a_{eq}):

$$\Delta\mu = RT\ln(a/a_{eq})$$

dove R è la costante universale dei gas e T è la temperatura assoluta (Kelvin). L'attività del sale cristallizzante è rappresentata dal prodotto di attività (AP) di quel sale, in cui si moltiplicano le attività degli ioni che formano il sale stesso. L'"attività" di un minerale è un indice della probabilità che quel minerale si combini con altre sostanze nelle urine e si determina moltiplicando la concentrazione dello ione per il coefficiente di attività di molecole a carica simile. Per esempio, l'attività del calcio si determina moltiplicando la concentrazione del calcio in soluzione

(molarità) per il coefficiente di attività di una molecola con carica doppia, poiché il calcio è portatore di una carica “2+”. L'attività di un minerale dipende da numerosi fattori, tra cui: 1) la concentrazione urinaria di quel minerale, 2) la concentrazione urinaria di altre sostanze quali sodio, potassio, calcio ecc., 3) la quantità e lo stato funzionale degli inibitori e promotori non-minerali o minerali non misurati della formazione, crescita e aggregazione dei cristalli, 4) il pH urinario e 5) la temperatura dell'urina. Quindi, a e a_{eq} rappresentano i prodotti di attività (AP) del sale in una soluzione rispettivamente supersatura e in equilibrio. Inoltre, il rapporto di supersaturazione è $(S) = a/a_{eq}$; quindi, $\Delta\mu/RT = \ln(S)$ (Werness, Brown et al. 1985). A fini pratici, S è espresso come concentrazione (molarità) o attività (a). Per esempio, per il calcio ossalato:

$$S = \frac{AP_{caox}}{AP_{caox_{eq}}} = \frac{[Ca^{2+}]x[Ox^{2-}]}{[Ca^{2+}_{eq}]x[Ox^{2-}_{eq}]}$$

dove “[]” rappresenta l'attività o la concentrazione degli ioni calcio (Ca^{2+}) o ossalato (Ox^{2-}). In genere, si utilizza la supersaturazione relativa (σ) anziché S , dove $\sigma = S-1$ (Finlayson and Miller 1969; Finlayson 1978; Werness, Brown et al. 1985; Brown, Ackermann et al. 1994; Kavanagh 2006).

La cristallizzazione coinvolge processi di nucleazione, crescita e aggregazione. La nucleazione può essere eterogenea (una sostanza estranea funge da catalizzatore della nucleazione per la formazione del cristallo) o omogenea (senza l'intervento di sostanze estranee). La supersaturazione necessaria per la nucleazione omogenea è notevolmente superiore a quella necessaria per la nucleazione eterogenea. Esiste ancora una barriera di supersaturazione che deve essere superata prima che si verifichi la nucleazione (Figura 2). La crescita dei cristalli può avvenire attraverso l'ampliamento dei cristalli esistenti per incorporazione diretta di specie in soluzione nel lattice solido del cristallo o per aggregazione di cristalli.

La velocità di crescita dei cristalli è descritta da una reazione cinetica di secondo ordine:

$$G = k\sigma^2$$

dove G è la velocità di crescita e k la costante di velocità (Kavanagh 2006). L'aggregazione può anche determinare un aumento della massa del cristallo e avviene quale risultato netto della collisione o anche dispersione o consolidamento dei cristalli, e l'esito dipende da un fattore di efficienza. Poiché il consolidamento si raggiunge grazie alla formazione di ponti di cristalli che fondono tra loro le strutture del lattice dei singoli cristalli, anche l'aggregazione dipende dalla supersaturazione (David, Espitalier et al. 2001; Hounslow, Mumtaz et al. 2001).

Esistono numerose tecniche utilizzabili per valutare la saturazione urinaria. Le più comunemente utilizzate sono la determinazione della supersaturazione relativa e del rapporto del prodotto di attività.

Supersaturazione relativa

La determinazione della supersaturazione relativa (RSS) di una sostanza litogena nelle urine di un paziente è una tecnica utile per valutare il rischio di formazione di uroliti (Pak, Hayashi et al. 1977; Brown and Purich 1992). La RSS si determina misurando la concentrazione urinaria di vari analiti, inclusi ammonio, calcio, cloro, citrato, idrogeno (pH), magnesio, ossalato, fosfato, potassio e sodio (possibilmente anche cistina, solfato, acido urico ad altri composti). Questi valori vengono poi immessi in un software (EQUIL o SUPERSAT) che calcola i coefficienti di attività dei vari ioni e combina le concentrazioni ioniche e i coefficienti di attività rilevanti per ottenere il prodotto di attività (AP). Per esempio, l'AP del calcio ossalato si calcola come prodotto matematico dell'attività del calcio e dell'attività dell'acido ossalico. L'AP di ciascun composto litogeno viene diviso per il suo e_i di solubilità termodinamica (SP), calcolando così l'RSS.

$$RSS = AP \text{ dello ione nelle urine del paziente } / SP \text{ dello ione}$$

La supersaturazione relativa è correlata all'energia disponibile per la nucleazione e la crescita del cristallo; tuttavia, i valori di RSS sono limitati dal fatto che i prodotti di solubilità termodinamica utilizzati per questi calcoli non sono stati misurati nelle urine del paziente. Ciò costituisce un problema perché è probabile che altre macromolecole, inclusi gli inibitori e i promotori della formazione, crescita e aggregazione dei cristalli presenti nelle urine del paziente abbiano un effetto pronunciato sulla concentrazione degli ioni liberi. Poiché si basa su calcoli effettuati nelle urine dei pazienti umani sani, l'RSS può sovrastimare l'SP e l'AP dei vari minerali e quindi tende a sottostimare il rischio di formazione di uroliti. Un altro problema tecnico nella valutazione del cane e del gatto è il fatto che il software utilizzato per calcolare l'RSS prevede il confronto dei valori urinari animali con valori standardizzati basati sulla composizione dell'urina umana.

Rapporto del prodotto di attività

Anche il rapporto del prodotto di attività (APR) è designato a esprimere il grado di supersaturazione delle soluzioni con minerali litogeni. L'APR si ottiene calcolando l'AP delle ione nel campione di urina del paziente prima e dopo l'equilibrio con vari germi di cristallizzazione, come il calcio ossalato.

$$\text{APR} = \frac{\text{AP dello ione nelle urine del paziente prima dell'incubazione con germi di cristallizzazione}}{\text{AP dello ione nelle urine del paziente dopo l'incubazione con germi di cristallizzazione}}$$

Per determinare l'APR, le urine del paziente vengono incubate con germi di cristallizzazione preformati composti da minerali litogeni di interesse puri (per esempio calcio ossalato). Dopo un'incubazione di 48 ore con tali germi di cristallizzazione, si misura la concentrazione urinaria dei medesimi analiti. Le concentrazioni post-incubazione degli analiti vengono poi utilizzate per calcolare l'AP "post-incubazione". Dividendo l'AP pre-incubazione per l'AP post-incubazione si ottiene l'APR delle urine del paziente.

Determinando l'APR non si ottiene una misurazione esatta della supersaturazione, tuttavia il metodo fornisce informazioni utili circa l'aumento o la diminuzione relativi dell'AP dello ione risultanti dalla crescita o dalla dissoluzione del germe di cristallizzazione. Un APR inferiore a 1 indica una sottosaturazione delle urine con il minerale valutato; un APR uguale a 1 indica la saturazione delle urine e un APR maggiore di 1 indica che le urine del paziente sono supersature per quel minerale.

È possibile calcolare l'APR di qualsiasi minerale litogeno purché sia disponibile il germe di cristallizzazione per quel tipo di minerale. L'utilizzo della metodologia APR non elimina gli errori associati agli effetti di fattori sconosciuti, come gli inibitori o i promotori della cristallizzazione, sull'attività ionica; tuttavia, poiché lo stesso campione di urine del paziente viene analizzato prima e dopo l'equilibrio con il germe di cristallizzazione (ad esempio, calcio ossalato), lo stesso tipo di errore si verifica nella valutazione di entrambe le analisi e dunque l'errore è cancellato. Mentre il calcolo dell'RSS può sovrastimare la supersaturazione, la saturazione e la sottosaturazione, il metodo APR sovrastima la sottosaturazione, sottostima la supersaturazione e misura correttamente la saturazione, qualora sia stata utilizzata una quantità sufficiente di germe di cristallizzazione. Un limite della determinazione dell'APR è l'assunzione che le urine abbiano raggiunto l'SP per quel sale dopo 48 ore di incubazione, assunto che ha dimostrato di essere falso in alcuni casi (Robertson, Jones et al. 2002). Le urine possono non raggiungere il vero grado di saturazione di equilibrio, soprattutto quando si trovavano in uno stato di supersaturazione, presumibilmente a causa della presenza di vari inibitori della crescita dei cristalli che rallentano il raggiungimento dell'equilibrio. In questo caso, quando il vero RSS viene calcolato dopo 48 ore di incubazione con germe di cristallizzazione, l'AP ottenuto a quel punto può essere 2-3 volte maggiore rispetto al prodotto di solubilità termodinamica. L'APR calcolato a questo punto sottostima quindi sistematicamente il vero grado di supersaturazione, poiché il denominatore (AP/SP) è troppo elevato. L'opposto può succedere quando le urine sono sottosature.

Altri metodi di misurazione della saturazione urinaria

Esistono altre tecniche per la stima della saturazione urinaria, oltre alla supersaturazione relativa e al rapporto del prodotto di attività. Un metodo recente per valutare il rischio di formazione di uroliti di calcio ossalato nell'uomo prevede l'utilizzo del Bonn Risk Index (BRI) (Laube, Schneider et al. 2000; Laube, Hergarten et al. 2001; Laube, Hergarten et al. 2004). La supersaturazione delle urine con i sali litogeni è un prerequisito fondamentale della precipitazione dei sali, poiché la supersaturazione è la forza trainante termodinamica alla base del processo; tuttavia, la sola supersaturazione non è sufficiente a indurre una precipitazione patologica. Il BRI si basa sul rapporto tra la concentrazione del calcio ionizzato nelle urine e la quantità di ammonio ossalato titolata nelle urine per indurre la precipitazione di sali di calcio ossalato. Un valore BRI elevato indica un basso rischio di formazione di uroliti (mentre un RSS basso indica un rischio basso) e un valore BRI basso indica un elevato rischio di formazione di uroliti (mentre un RSS elevato indica un rischio elevato). È stata dimostrata una correlazione tra BRI e RSS (Laube, Hergarten et al. 2001). Affinché avvenga la cristallizzazione nelle vie urinarie, è necessario che esista una corretta combinazione tra supersaturazione e fattori che inibiscono/promuovono il processo di nucleazione. Fino a che punto questa propensione alla cristallizzazione sia realmente correlata al rischio di formazione di uroliti dipende anche dai fattori che regolano i passaggi che portano dal cristallo all'urolita. Un vantaggio del BRI è dato dal fatto che alla sua determinazione contribuiscono tutte le componenti urinarie nel loro rapporto nativo. Quindi, il BRI tiene conto anche di un eventuale squilibrio tra promotori e inibitori nel singolo campione urinario; tuttavia, il BRI è un metodo non specifico per quanto riguarda i costituenti urinari poiché misura soltanto la concentrazione del calcio ionizzato. Può essere necessaria un'ulteriore analisi chimica delle urine per valutare completamente lo stato metabolico del paziente. Questa tecnica non è stata valutata negli animali e la strumentazione (Urolizer, Raumedica Ag, Munchberg, Germany) non è disponibile negli Stati Uniti.

Utilizzo dei test di saturazione urinaria nel cane e nel gatto

Sono limitati gli studi che hanno considerato l'utilizzo dei test di saturazione urinaria in veterinaria, soprattutto negli animali affetti da urolitiasi (Tabella 1). Scarsi sono gli studi effettuati nei cani e nei gatti con uroliti e nessuno studio ha confrontato i valori di saturazione urinaria e i tassi di recidiva degli uroliti. Nel cane, la formazione di uroliti di calcio ossalato si verifica generalmente quando la supersaturazione urinaria relativa per il calcio ossalato è superiore a 10; la zona metastabile è compresa tra valori di supersaturazione relativa per il calcio ossalato che variano da 1 a 10-14 (Stevenson and Rutgers 2006). Nel gatto, la formazione di uroliti di calcio ossalato si verifica tipicamente quando la supersaturazione relativa urinaria per il calcio ossalato è superiore a 12 e la zona metastabile è compresa tra valori di supersaturazione relativa di 1 e circa 12 (Houston and Elliott 2008). La formazione di uroliti di struvite sterili avviene nel gatto in genere quando la supersaturazione relativa per la struvite è superiore a 2,5; la zona metastabile è compresa tra valori di supersaturazione relativa per la struvite di 1 e circa 2,5 (Houston and Elliott 2008).

La supersaturazione urinaria costituisce un rischio per la formazione di uroliti ma, come nell'uomo, esiste una sovrapposizione dei valori tra animali che sviluppano uroliti e animali sani che non li sviluppano (Robertson, Peacock et al. 1968; Kavanagh 2006); dunque, sono importanti anche altri fattori. Gli studi della saturazione urinaria possono fornire informazioni aggiuntive circa i meccanismi di formazione degli uroliti, lo screening dei soggetti a rischio e il monitoraggio del trattamento dell'urolitiasi.

APPLICAZIONI CLINICHE NEL CANE NEL GATTO

Cosa significa, quindi, tutto questo? Ci sono numerosi aspetti da tenere presenti:

- La saturazione urinaria è la forza motrice più importante, ma non unica, della cristallizzazione e della formazione degli uroliti.
- Esistono numerosi metodi per la stima della saturazione urinaria, ma nessuno di questi descrive adeguatamente ciò che accade naturalmente nel sistema biologico (vie urinarie).
- Le determinazioni della supersaturazione relativa e del rapporto del prodotto di attività, quando utilizzate per stimare la saturazione urinaria, forniscono risultati e informazioni differenti. La determinazione della supersaturazione relativa è una tecnica valida e ragionevolmente affidabile per la stima della saturazione urinaria; tuttavia, è (a) pesantemente influenzata dalla concentrazione degli analiti misurati, a sua volta influenzata dal volume urinario e (b) non tiene conto dei costituenti urinari non misurati, incluso l'effetto degli inibitori. Essendo influenzata dal volume urinario, i metodi predisposti ad aumentare il volume delle urine (es., alimentazione con cibi umidi, somministrazione di diuretici e stimolazione del consumo di acqua mediante aumento del contenuto di sodio nella dieta) dovrebbero ridurre la supersaturazione relativa; tuttavia, mancano studi clinici nei cani e nei gatti affetti da urolitiasi (Stevenson, Hynds et al. 2003; Lulich, Osborne et al. 2005; Hezel, Bartges et al. 2006; Xu, Laflamme et al. 2006; Hezel, Bartges et al. 2007; Xu, Laflamme et al. 2009). La determinazione del rapporto del prodotto di attività non fornisce una stima esatta della supersaturazione; tuttavia, poiché le urine del paziente vengono analizzate pre- e post-incubazione con germi di cristallizzazione, questa tecnica tiene conto dei costituenti urinari non misurati e dell'effetto degli inibitori.
- La dissoluzione medica degli uroliti si ottiene inducendo uno stato di sottosaturazione delle urine (inferiore al prodotto di solubilità) per il minerale responsabile della formazione degli uroliti.
- La prevenzione medica dell'urolitiasi si ottiene inducendo uno stato di sottosaturazione delle urine o almeno di saturazione al livello inferiore del limite di metastabilità.
- Non esistono studi pubblicati nei cani e gatti con urolitiasi che convalidino l'utilizzo delle stime della saturazione urinaria quale metodo per prevedere la recidiva degli uroliti. In assenza di ciò, queste tecniche sono utili per la formulazione delle diete ma necessitano dei dati circa le recidive per essere validate.
- I metodi per ridurre la saturazione urinaria includono l'aumento del volume urinario ("*dilution is the solution to pollution*"), riducendo così la concentrazione delle sostanze litogene, e la riduzione dell'assunzione di sostanze litogene con la dieta. Queste misure non garantiscono tuttavia la prevenzione delle recidive dell'urolitiasi in tutti i pazienti, dimostrando ancora una volta che la formazione degli uroliti è un processo complesso e che molte domande restano ancora in attesa di risposte.

Tabella 1. Studi che hanno utilizzato la supersaturazione relativa e il rapporto dei prodotti di attività per la stima della saturazione urinaria nel cane nel gatto. I dati, quando disponibili, sono presentati come medie (deviazione standard).

	Condizioni di salute*	Gruppo di trattamento ‡	Esame e risultati #	Studio §
Cani	Labrador sani Schnauzer nani sani	Alimento secco di mantenimento per cani	RSScaox = 4,60 (1,66) RSSbr = 0,47 (0,23) RSScaox = 5,31 (1,62) RSSbr = 1,22 (0,31)	(Stevenson and Markwell 2001) EQUIL
Cani	Schnauzer nani, Beagle, Labrador sani	Alimento umido di mantenimento per adulti Dieta di controllo + potassio citrato liquido Dieta di controllo + potassio citrato in compresse	RSScaox = 1,42 (0,63) RSSmap = 2,59 (1,40) RSScaox = 1,68 (0,83) RSSmap = 3,55 (3,43) RSScaox = 1,24 (0,53) RSSmap = 3,44 (2,63)	(Stevenson, Wrigglesworth et al, 2000) SUPERSAT¥
Cani	Beagle sani	Alimento alcalinizzante con proteine ultra-low (0,24% DM) Stessa dieta + 1,2% NaCl DM	RSScaox = 4,02 (2,43) RSScaox = 2,83 (2,25)	(Lulich, Osborne et al, 2005) EQUIL
Cani	Labrador sani Schnauzer nani sani	Alimento secco di mantenimento per cani Alimento secco di mantenimento + acqua Alimento secco di mantenimento + 0,05 g NaCl/100kcal alimento secco di mantenimento + 0,2 g NaCl/100 kcal Alimento secco di mantenimento + 0,3 g NaCl/100 kcal Alimento secco di mantenimento per cani Alimento secco di mantenimento + acqua Alimento secco di mantenimento + 0,05 g NaCl/100kcal) Alimento secco di mantenimento + 0,2 g NaCl/100 kcal Alimento secco di mantenimento + 0,3 g NaCl/100 kcal	RSScaox = 11 (6) RSScaox = 9 (7) RSScaox = 9 (4) RSScaox = 5 (3) RSScaox = 3 (3) RSScaox = 14 (3) RSScaox = 9 (5) RSScaox = 15 (9) RSScaox = 10 (6) RSScaox RSS = 6 (3)	(Stevenson, Hynds et al, 2003) SUPERSAT¥
Cani	Cairn terrier e Schauzer sani	Alimento secco povero di calcio (0,18) e ossalato (10) Alimento secco povero di calcio (0,18) con ossalato medio (17,5) Alimento secco povero di calcio (0,18) e ricco di ossalato (25) Alimento secco con calcio moderato (0,45) e povero di ossalato (10) Alimento secco con calcio moderato (0,45) e ossalato moderato (17,5) Alimento secco ricco di calcio (0,75) e povero di ossalato (10) Alimento secco ricco di calcio (0,75) e ricco di ossalato (25) g/100kcal	RSScaox = 2,5 (0,5) RSScaox = 5,2 (4) RSScaox = 4,3 (1) RSScaox = 4 (2) RSScaox = 4 (2) RSScaox = 6 (5,5) RSScaox = 5,8 (3)	(Stevenson, Hynds et al, 2003) SUPERSAT
Cani	Vari	Formanti uroliti Non formanti uroliti Diete variabili	RSScaox = 21,4 (15,8) RSScaox = 4,1 (2,0)	(Stevenson, Robertson et al, 2003) SUPERSAT
Cani	Vari	Formanti uroliti- base 1 mese 12 mesi Normali - base 1 mese base = diete variabili 1 e 12 mesi = alimento umido di prevenzione dell'ossalato	RSScaox = 21,4 (15,8) RSScaox = 7,8 (7,1) RSScaox = 5,1 (2,9) RSScaox = 4,1 (2,0) RSScaox = 2,4 (1,4)	(Stevenson, Markwell et al, 2002; Stevenson, Blackburn et al, 2004) SUPERSAT
Cani	Beagle sani	Alimento umido di mantenimento per adulti Alimento umido con proteine ultra-low	APR _{ua} = 0,05 (0,04) APR _{nau} = 0,04 (0,03) APR _{au} = 0,14 (0,07) APR _{ua} = 0,005 (0,003) APR _{nau} = 0,004 (0,003) APR _{au} = 0,03 (0,03)	(Bartges, Osborne et al, 1995) EQUIL
Cani	Beagle sani	Alimento umido con proteine ultra-low con caseina (10,4% DM) Alimento umido con proteine ultra-low con caseina (20,8% DM)	APR _{ua} = 0,005 (0,003) APR _{nau} = 0,005 (0,003) APR _{au} = 0,03 (0,009) APR _{ua} = 0,02 (0,01) APR _{nau} = 0,03 (0,02) APR _{au} = 0,13 (0,10)	(Bartges, Osborne et al, 1995) EQUIL
Cani	Beagle sani	Alimento umido a base di caseina (proteine 10,8% DM)	APR _{ua} = 0,007 (0,006) APR _{nau} = 0,015 (0,012)	(Bartges, Osborne et al,

		<p>Alimento secco a base di uova (proteine 9,2% DM)</p> <p>Alimento umido a base di pollo (proteine 11,1% DM)</p> <p>Alimento umido a base di pollo e fegato (proteine 10,7% DM)</p>	<p>APRau = 0,036 (0,028) APRua = 0,033 (0,026) APRnau = 0,50 (0,28) APRau = 0,44 (0,33) APRua = 0,007 (0,007) APRnau = 0,042 (0,002) APRau = 0,052 (0,046) APRua = 0,008 (0,006) APRnau = 0,064 (0,075) APRau = 0,15 (0,15)</p>	<p>1995) EQUIL</p>
--	--	--	--	-------------------------

Cani	Beagle sani	Alimento umido con proteine ultra-low + allopurinolo (15 mg/kg PO q12h)	APR _{ua} = 0,01 (0,006) APR _{nau} = 0,02 (0,013) APR _{au} = 0,32 (0,27) APR _{xan} = 0 (0) APR _{ua} = 0,003 (0,003) APR _{nau} = 0,004 (0,002) APR _{au} = 0,03 (0,02) APR _{xan} = 0,26 (0,09) APR _{ua} = 0,005 (0,003) APR _{nau} = 0,009 (0,004) APR _{au} = 0,088 (0,051) APR _{xan} = 0,27 (0,12)	(Bartges, Osborne et al, 1994) EQUIL
Cani	Beagle e Labrador sani	Alimento secco di mantenimento per cani	RSS _{caox} = 1,21 (0,03) S RSS _{caox} = 1,52 (0,03) E RSS _{map} = 1,48 (0,25) S	(Robertson, Jones et al, 2002) SUPERSAT AND EQUIL
Gatti	DSH sani	Alimento umido di mantenimento per gatti	RSS _{map} = 6,61 (1,17) E RSS _{caox} = 0,97 (0,03) S RSS _{caox} = 1,14 (0,03) E RSS _{map} = 1,35 (0,15) S RSS _{map} = 5,74 (0,58) E	
Gatti	Sani	Whiskas low pH umido Waltham feline pH control umido	RSS _{map} = 0,16 (0,14) RSS _{caox} = 0,37 (0,24) RSS _{map} = 0,58 (0,18) RSS _{caox} = 0,45 (0,16)	(Markwell, Smith et al, 1999) EQUIL
Gatti	Sani	RC Veterinary gatti giovani adulti secco PD Feline c/d secco Hill's hariball control secco Eukanuba low pH/O secco	APR _{caox} = 1,11 (0,19) APR _{map} = 0,72 (0,28) APR _{caox} = 1,20 (0,23) APR _{map} = 0,32 (0,06) APR _{caox} = 1,21 (0,23) APR _{map} = 0,66 (0,34) APR _{caox} = 1,25 (0,22) APR _{map} = 0,91 (0,2)	(Devois, Biourge et al, 2000) EQUIL
Gatti	Vari – formanti uroliti	Alimento consumato durante la formazione degli uroliti Alimento umido di prevenzione dell'ossalato	RSS _{caox} = 14,3 (8,4) APR _{caox} = 3,86 (1,59) RSS _{caox} = 5,9 (1,9) APR _{caox} = 2,01 (0,59)	(Lulich, Osborne et al, 2004) EQUIL
Gatti	Sani	Alimento umido di mantenimento per adulti con Na 0,4% Alimento umido di mantenimento per adulti con Na 0,8% Alimento umido di mantenimento per adulti con Na 1,2%	RSS _{caox} = 4,04 (2,04) APR _{caox} = 6,30 (13,69) RSS _{map} = 0,06 (0,04) APR _{map} = 1,26 (0,51) RSS _{caox} = 2,97 (2,04) APR _{caox} = 4,76 (3,69) RSS _{map} = 0,06 (0,04) APR _{map} = 1,13 (0,51) RSS _{caox} = 2,52 (2,04) APR _{caox} = 4,20 (3,69) RSS _{map} = 0,1 (0,04) APR _{map} = 0,79 (0,51)	(Xu, Laflamme et al, 2006) EQUIL
Gatti	DSH sani	Alimento secco di mantenimento per adulti Alimento con idroclorotiazide (1 mg/kg PO q12h)	RSS _{com} = 3,48 (1,12) RSS _{cod} = 1,49 (0,46) RSS _{map} = 3,82 (2,30) RSS _{com} = 1,12 (0,70) RSS _{cod} = 0,48 (0,30) RSS _{map} = 1,35 (0,05)	(Hezel, Bartges et al, 2007) EQUIL
Gatti	DSH sani	Alimento secco di mantenimento per adulti Alimento con prednisolone (2,2 mg/kg PO q24h)	RSS _{com} = 0,36 (0,33) RSS _{cod} = 0,47 (0,38) RSS _{map} = 0,38 (0,32) RSS _{com} = 0,62 (0,42) RSS _{cod} = 0,49 (0,40) RSS _{map} = 1,59 (0,88)	(Geyer, Bartges et al, 2007) EQUIL

Gatti	DSH sani	Alimenti secchi di mantenimento per adulti commerciali: A B C D E F G H I	RSScaox = 2,96 (0,68) RSSmap = 19,12 (5,42) RSScaox = 5,66 (0,91) RSSmap = 4,08 (1,36) RSScaox = 5,40 (0,91) RSSmap = 3,22 (1,23) RSScaox = 6,52 (1,9) RSSmap = 2,85 (1,43) RSScaox = 2,88 (1,69) RSSmap = 2,98 (2,22) RSScaox = 1,30 (0,52) RSSmap = 1,63 (1,14) RSScaox = 3,68 (2,09) RSSmap = 0,85 (0,69) RSScaox = 3,47 (1,59) RSSmap = 12,18 RSScaox = 2,32 (1,15) RSSmap = 0,75 (0,37)	(Smith, Stevenson et al, 1998) EQUIL
Gatti	Sani	Alimento di mantenimento per adulti Alimento purificato con 0,45% MgCl Alimento purificato con 0,45% MgOxide Alimento umido di mantenimento per adulti Alimento umido per la prevenzione della struvite per adulti	pSAP _{calc} = 9,18 (0,83) pSAP _{EQUIL} = 10,76 (0,65) pSAP _{calc} = 11,40 (0,24) pSAP _{EQUIL} = 12,10 (0,24) pSAP _{calc} = 7,80 (0,91) pSAP _{EQUIL} = 10,21 (0,60) pSAP _{calc} = 10,78 (0,38) pSAP _{EQUIL} = 11,61 (0,28) pSAP _{calc} = 10,11 (0,66) pSAP _{EQUIL} = 11,32 (0,38)	(Buffington, Rogers et al, 1990) Hand calculated or EQUIL
Gatti	Sani	Alimento secco con proteine 29% DM, glutine di mais e farina di pesce Alimento secco con proteine 55% DM, glutine di mais e farina di pesce	pSAP = 9,07 (0,34) pSAP = 9,91 (0,34)	(Funaba, Hashimoto et al, 1996) Hand calculated
Gatti	Sani	Alimento secco con proteine 32,6 % come farina di carne Alimento secco con proteine 32,5% come farina di glutine di mais	pSAP = 10,17 (0,34) pSAP = 10,11 (0,34)	(Funaba, Matsumoto et al, 2002) Hand calculated
Gatti	Sani	Alimento secco per adulti con proteine 39% DM come farina di carne Alimento secco per adulti con proteine 39% DM come farina di pollo Alimento secco per adulti con proteine 39% DM come farina di glutine di mais	pSAP = 9,27 (0,31) pSAP = 9,20 (0,31) pSAP = 9,61 (0,52)	(Funaba, Oka et al, 2005) Hand calculated
Gatti	Sani	Alimento secco (proteine 72%, grassi 7,5%, NFE 14%, fibre 0,4% DM) Alimento secco (proteine 52%, grassi 9%, NFE 32%, fibre 0,8% DM) Alimento secco (proteine 52%, grassi 14%, NFE 25%, fibre 3,3% DM) Alimenti come sopra, ma assunzione giornaliera normalizzata per le proteine Alimento secco (proteine 72%, grassi 7,5%, NFE 14%, fibre 0,4% DM) Alimento secco (proteine 52%, grassi 9%, NFE 32%, fibre 0,8% DM) Alimento secco (proteine 52%, grassi 14%, NFE 25%, fibre 3,3% DM)	pSAP = 9,45 (0,38) pSAP = 9,04 (0,55) pSAP = 9,29 (0,42) pSAP = 9,48 (0,39) pSAP = 9,05 (0,45) pSAP = 8,99 (0,39)	(Funaba, Uchiyama et al, 2004) Hand calculated
Gatti	Sani	Alimento secco per adulti con proteine 29% DM Alimento secco per adulti con proteine 55% DM Alimento secco per adulti con proteine 29% DM Stessa dieta con ammonio cloruro 1,5% Stessa dieta con sodio cloruro 0,75%	pSAP = 9,08 (0,68) pSAP = 9,71 (0,63) pSAP = 8,81 (0,45) pSAP = 9,00 (0,73) pSAP = 10,56 (0,66)	(Funaba, Yamate et al, 2003) Hand calculated
Gatti	Sani	Alimento secco di mantenimento per adulti Alimento con d,l-metionina 1% Alimento con d,l-metionina 2 % Alimento sperimentale con proteine 27% DM Alimento sperimentale con ammonio cloruro 1,5%	pSAP = 9,71 (1,13) pSAP = 9,46 (1,13) pSAP = 10,61 (1,13) pSAP = 8,43 (3,04) pSAP = 9,65 (3,04)	(Funaba, Yamate et al, 2001) Hand calculated
Gatti	Sani	Alimento umido di mantenimento per adulti Alimento + 0,1 mg/kg takushya	RSSmap = 5,70 (4,74) pSAPmap = 9,52 (0,44) RSSmap = 3,47 (2,02)	(Buffington, Blaisdell et al, 1997)

		Alimento + choreito 0,5 mg/kg	pSAPmap = 9,76 (0,45) RSSmap = 2,53 (2,56) pSAPmap = 9,92 (0,44)	EQUIL
Gatti	Sani	Alimento umido di mantenimento per adulti Stessa dieta con choreito 0,25 gm/kg Stessa dieta con choreito 0,5 gm/kg Stessa dieta con choreito 1 gm/kg Stessa dieta con choreito 2 gm/kg Stessa dieta con choreito 4 gm/kg	pSAP = 8,5 (0,3) pSAP = 8,9 (0,3) pSAP = 9,2 (0,6) pSAP = 9,2 (0,6) pSAP = 9,3 (0,4) pSAP = 9,4 (0,2)	(Buffington, Blaisdell et al, 1992)

Gatti	Sani	Alimento secco di mantenimento per adulti per la prevenzione della struvite	APRmap = 0,47 (0,31) APRcaox = 2,51 (1,15) APRmap = 0,68 (0,29)	(Bartges, Tarver et al, 1998)
		Alimento umido di mantenimento per adulti per la prevenzione della struvite	APRcaox = 1,43 (1,27) APRmap = 0,84 (0,49) APRcaox = 2,21 (0,90)	
		Alimento secco di mantenimento per adulti ad alto contenuto di fibra	APRmap = 1,98 (0,96) APRcaox = 0,52 (0,30)	
		Alimento umido di mantenimento per adulti ad alto contenuto di fibra		

* Sani – animali non formanti uroliti, DSH = gatto domestico a pelo corto

‡ NFE = estrattivi inazotati

RSScaox = supersaturazione relativa per il calcio ossalato, APRcaox = rapporto del prodotto di attività per il calcio ossalato, RSSmap = supersaturazione relativa per la struvite (magnesio ammonio fosfato), APRmap = rapporto del prodotto di attività per la struvite, RSScom = supersaturazione relativa per il calcio ossalato monoidrato, RSScod = supersaturazione relativa per il calcio ossalato diidrato, RSSbr = supersaturazione relativa per la brushite, APRua = rapporto del prodotto di attività per l'acido urico, APRnau = rapporto del prodotto di attività per il sodio urato, APRau = rapporto del prodotto di attività per l'ammonio urato, APRxan = rapporto del prodotto di attività per la xantina, pSAP = logaritmo negativo del prodotto di attività della struvite, dove pSAP è correlato negativamente alla formazione dei cristalli di struvite.

§ EQUIL = EQUIL program (varie versioni), College of Medicine, University of Florida, SUPERSAT = SUPERSAT program, Dr, W,G, Robertson.

¥ I valori sono approssimativamente basati sui dati dei manoscritti; i risultati non sono stati inclusi in tabella nel testo.

REFERENCES

- Bartges, J, W., C, A, Osborne, et al, (1995), "Influence of four diets containing approximately 11% protein (dry weight) on uric acid, sodium urate, and ammonium urate urine activity product ratios of healthy beagles," *Am J Vet Res* **56**(1): 60-5,
- Bartges, J, W., C, A, Osborne, et al, (1995), "Diet effect on activity product ratios of uric acid, sodium urate, and ammonium urate in urine formed by healthy beagles," *Am J Vet Res* **56**(3): 329-33,
- Bartges, J, W., C, A, Osborne, et al, (1995), "Influence of two amounts of dietary casein on uric acid, sodium urate, and ammonium urate urinary activity product ratios of healthy beagles," *Am J Vet Res* **56**(7): 893-7,
- Bartges, J, W., C, A, Osborne, et al, (1994), "Influence of chronic allopurinol administration on urine activity product ratios of uric acid, sodium urate, ammonium urate, and xanthine," *J Vet Intern Med* **8**: 168A,
- Bartges, J, W., C, A, Osborne, et al, (1999), "Methods for evaluating treatment of uroliths," *Vet Clin North Am Small Anim Pract* **29**(1): 45-57,
- Bartges, J, W., S, L, Tarver, et al, (1998), Comparison of struvite activity product ratios and relative supersaturations in urine collected from healthy cats consuming four struvite management diets, Ralston Purina Nutrition Symposium, St, Louis, MO,
- Brown, C, and D, Purich (1992), Physical-chemical processes in kidney stone formation, Disorders of Bone and Mineral Metabolism, F, Coe and M, Favus, New York, Raven Press: 613-624,
- Brown, C, M., D, K, Ackermann, et al, (1994), "EQUIL 93: a tool for experimental and clinical urolithiasis," *Urol Res* **22**: 119-126,
- Buffington, C, A., J, L, Blaisdell, et al, (1992), "Effect of choreito on struvite solubility in cats," *Feline Practice* **20**(6): 13-17,
- Buffington, C, A., J, L, Blaisdell, et al, (1997), "Effects of choreito and takushya consumption on in vitro and in vivo struvite solubility in cat urine," *Am J Vet Res* **58**(2): 150-2,
- Buffington, C, A., Q, R, Rogers, et al, (1990), "Effect of diet on struvite activity product in feline urine," *Am J Vet Res* **51**(12): 2025-30,
- Coe, F, and J, Parks (1988), Nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc,
- Coe, F, L, (1981), "Nephrolithiasis: causes, classification, and management," *Hosp Pract (Hosp Ed)* **16**(4): 33-45,
- Devois, C., V, Biourge, et al, (2000), Struvite and oxalate activity product ratios and crystalluria in cats fed acidifying diets, Urolithiasis 2000, Capetown, South Africa,
- Dussol, B, and Y, Berland (1998), "Urinary kidney stone inhibitors, What is the news?" *Urol Int* **60**(2): 69-73,
- Erwin, D, T, (1976), "Nephrolithiasis: recent advances in therapy," *South Med J* **69**(7): 935-7,
- Finlayson, B, (1978), "Physiochemical aspects of urolithiasis," *Kidney Int* **13**: 344-360,
- Funaba, M., M, Hashimoto, et al, (1996), "Effects of a high-protein diet on mineral metabolism and struvite activity product in clinically normal cats," *Am J Vet Res* **57**(12): 1726-32,
- Funaba, M., C, Matsumoto, et al, (2002), "Comparison of corn gluten meal and meat meal as a protein source in dry foods formulated for cats," *Am J Vet Res* **63**(9): 1247-51,
- Funaba, M., Y, Oka, et al, (2005), "Evaluation of meat meal, chicken meal, and corn gluten meal as dietary sources of protein in dry cat food," *Can J Vet Res* **69**(4): 299-304,
- Funaba, M., A, Uchiyama, et al, (2004), "Evaluation of effects of dietary carbohydrate on formation of struvite crystals in urine and macromineral balance in clinically normal cats," *Am J Vet Res* **65**(2): 138-42,
- Funaba, M., T, Yamate, et al, (2003), "Effects of a high-protein diet versus dietary supplementation with ammonium chloride on struvite crystal formation in urine of clinically normal cats," *Am J Vet Res* **64**(8): 1059-64,

- Funaba, M., T, Yamate, et al, (2001), "Effect of supplementation of dry cat food with D,L-methionine and ammonium chloride on struvite activity product and sediment in urine," *J Vet Med Sci* **63**(3): 337-9,
- Geyer, N., J, W, Bartges, et al, (2007), "Influence of prednisolone on urinary calcium oxalate and struvite relative supersaturation in healthy young adult female domestic shorthaired cats," *Vet Ther* **8**(4): 239-46,
- Guerra, A., T, Meschi, et al, (2006), "Concentrated urine and diluted urine: the effects of citrate and magnesium on the crystallization of calcium oxalate induced in vitro by an oxalate load," *Urol Res*,
- Hezel, A., J, W, Bartges, et al, (2006), "Influence of hydrochlorothiazide on urinary calcium oxalate relative supersaturation in healthy adult cats," *J Vet Intern Med* **20**(3): 741,
- Hezel, A., J, W, Bartges, et al, (2007), "Influence of hydrochlorothiazide on urinary calcium oxalate relative supersaturation in healthy young adult female domestic shorthaired cats," *Vet Ther* **8**(4): 247-54,
- Jaggi, M., Y, Nakagawa, et al, (2007), "Tamm-Horsfall protein in recurrent calcium kidney stone formers with positive family history: abnormalities in urinary excretion, molecular structure and function," *Urol Res* **35**(2): 55-62,
- Kavanagh, J, P, (2006), "In vitro calcium oxalate crystallisation methods," *Urol Res* **34**(2): 139-45,
- Kavanagh, J, P., L, Jones, et al, (1999), "Calcium oxalate crystallization kinetics at different concentrations of human and artificial urine, with a constant calcium to oxalate ratio," *Urol Res* **27**(4): 231-7,
- Kumar, V, and J, C, Lieske (2006), "Protein regulation of intrarenal crystallization," *Curr Opin Nephrol Hypertens* **15**(4): 374-80,
- Lulich, J, P., C, A, Osborne, et al, (2004), "Effects of diet on urine composition of cats with calcium oxalate urolithiasis," *J Am Anim Hosp Assoc* **40**(3): 185-91,
- Lulich, J, P., C, A, Osborne, et al, (2005), "Effects of dietary supplementation with sodium chloride on urinary relative supersaturation with calcium oxalate in healthy dogs," *Am J Vet Res* **66**(2): 319-24,
- Marangella, M., C, Bagnis, et al, (2004), "Crystallization inhibitors in the pathophysiology and treatment of nephrolithiasis," *Urol Int* **72** Suppl 1: 6-10,
- Markwell, P, J., B, H, E, Smith, et al, (1999), "A non-invasive method for assessing the effect of diet on urinary calcium oxalate and struvite relative supersaturation in the cat," *Anim Tech* **50**(2): 61-7,
- Osborne, C, A., J, W, Bartges, et al, (2000), Canine urolithiasis, *Small Animal Clinical Nutrition*, M, S, Hand, C, D, Thatcher, R, L, Remillard and P, Roudebush, Marceline MO, Wadsworth Publishing Co: 605-688,
- Robertson, W, G., J, S, Jones, et al, (2002), "Predicting the crystallization potential of urine from cats and dogs with respect to calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate (struvite)," *J Nutr* **132**(6 Suppl 2): 1637S-41S,
- Ryall, R, L, (1997), "Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation," *World J Urol* **15**(3): 155-64,
- Shirane, Y., Y, Kurokawa, et al, (1999), "Study of inhibition mechanisms of glycosaminoglycans on calcium oxalate monohydrate crystals by atomic force microscopy," *Urol Res* **27**(6): 426-31,
- Smith, B, H., A, E, Stevenson, et al, (1998), "Urinary relative supersaturations of calcium oxalate and struvite in cats are influenced by diet," *J Nutr* **128**(12 Suppl): 2763S-2764S,
- Smith, L, H, (1990), "The pathophysiology and medical treatment of urolithiasis," *Semin Nephrol* **10**(1): 31-52,
- Stevenson, A, E., J, M, Blackburn, et al, (2004), "Nutrient intake and urine composition in calcium oxalate stone-forming dogs: comparison with healthy dogs and impact of dietary modification," *Vet Ther* **5**(3): 218-31,
- Stevenson, A, E., W, K, Hynds, et al, (2003), "Effect of dietary moisture and sodium content on urine composition and calcium oxalate relative supersaturation in healthy miniature schnauzers and labrador retrievers," *Res Vet Sci* **74**(2): 145-51,
- Stevenson, A, E., W, K, Hynds, et al, (2003), "The relative effects of supplemental dietary calcium and oxalate on urine composition and calcium oxalate relative supersaturation in healthy adult dogs," *Res Vet Sci* **75**(1): 33-41,
- Stevenson, A, E, and P, J, Markwell (2001), "Comparison of urine composition of healthy Labrador retrievers and miniature schnauzers," *Am J Vet Res* **62**(11): 1782-6,
- Stevenson, A, E., P, J, Markwell, et al, (2002), "The effect of diet on calcium oxalate urinary relative supersaturation (RSS) of stone-forming (SF) and normal (N) dogs," *J Vet Intern Med* **16**(3): 377,
- Stevenson, A, E., W, G, Robertson, et al, (2003), "Risk factor analysis and relative supersaturation as tools for identifying calcium oxalate stone-forming dogs," *J Small Anim Pract* **44**(11): 491-6,
- Stevenson, A, E., D, J, Wrigglesworth, et al, (2000), "Effects of dietary potassium citrate supplementation on urine pH and urinary relative supersaturation of calcium oxalate and struvite in healthy dogs," *Am J Vet Res* **61**(4): 430-5,
- Sutton, R, A, (2006), "The use of risk indices: do they predict recurrence?" *Urol Res* **34**(2): 122-5,
- Tiselius, H, G, (1997), "Risk formulas in calcium oxalate urolithiasis," *World J Urol* **15**(3): 176-85,
- Vella, M., M, Karydi, et al, (2007), "Pathophysiology and clinical aspects of urinary lithiasis," *Urol Int* **79** Suppl 1: 26-31,
- Xu, H., D, P, Laflamme, et al, (2006), "Effect of dietary sodium on urine characteristics in healthy adult cats (abstract)," *J Vet Intern Med* **20**(3): 738,
- Xu, H., D, P, Laflamme, et al, (2009), "Effects of dietary sodium chloride on health parameters in mature cats," *J Feline Med Surg* **11**(6): 435-41,