

Achtergrond richtlijn

Oxaalzuur, (calciumoxalaat)nierstenen en oxalaatnefropathie

Doelgroep: volwassenen

Deze achtergrond richtlijn is geschreven door Angélique van Empel – van den Braak (Bernhoven Uden) en Inez Jans (Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg) namens de DNN werkgroep richtlijnen.

Deze richtlijn is mede tot stand gekomen met een bijdrage van:

- Ylva Koopman. Zij heeft voor haar studie Nutrition and Health aan Wageningen University & Research (2017) haar bachelor thesis '*Dietary treatment, preventing calcium oxalate stones after Roux-en-Y Gastric Bypass procedure. A review of the latest evidence*' geschreven. Zij is mede begeleid door Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede.
- Sharon van Stralen. Zij heeft tijdens haar internship van haar studie Nutrition and Health aan Wageningen University & Research, (2019) literatuuronderzoek gedaan naar '*The effect of the pH of beverages on the development of kidney stones*'. Zij is mede begeleid door Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede.
- Met dank aan prof. dr. R.F. (Renger) Witkamp, Professor in Nutritional Biology aan Wageningen University & Research.

Inhoud

1. Oxalaat / oxaalzuur
2. Endogene oxalogenese
3. Hyperoxalemie
4. Hyperoxalurie
5. Niersteenvorming na metabole chirurgie
6. Voedingsfactoren van invloed op niersteenvorming en oxalaatnefropathie
7. Referentiewaarden bloed en urine
8. Behandeling van enterische hyperoxalurie (EH)
9. Niertransplantatie bij patiënten met EH of oxalaatnefropathie
10. Literatuur

Oxaalzuur speelt een belangrijke rol in de vorming van nierstenen: 70-75% van alle stenen bestaat uit calciumoxalaat. Nierstenen komen twee keer zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen.

Oxaalzuur kan ook leiden tot oxalaatnefropathie. Dit is een zeldzame oorzaak van nierfalen. Een belangrijk oorzaak is het malabsorptiesyndroom, zoals t.g.v. intestinale insufficiëntie, intestinaal falen of pancreasinsufficiëntie.

Ook bepaalde vormen van bariatrische chirurgie, de Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB of GBP), Duodenal Switch (DS) en Single Anastomosis Duodenal-Ileal Bypass + Sleeve (SADI-S), leiden tot malabsorptie. Als chronische nierschade wordt vastgesteld bij patiënten met een malabsorptiesyndroom of status na malabsorptieve bariatric, denk dan aan oxalaatnefropathie als mogelijke oorzaak.

Als er eenmaal nierfalen is, kan hyperoxalemie een contra-indicatie voor niertransplantatie zijn. Als patiënten met chronische nierschade bariatric overwegen, heeft een gastric sleeve de voorkeur.

Vele voedingsfactoren hebben invloed op niersteenvorming of het ontstaan van oxalaatnefropathie. Deze worden in deze achtergrond richtlijn toegelicht.

1. Oxalaat /oxaalzuur

Oxalaat is een organisch zuur dat voorkomt in de voeding. Ook wordt het endogeen gevormd vanuit het aminozuur metabolisme en als metaboliet uit o.a. ethyleenglycol en vitamine C. Met oxalaten worden meestal de zouten van het oxalaat-ion bedoeld. Er is geen biologische functie van oxaalzuur bekend.

Oxaalzuur, $(\text{COO})_2\text{H}_2$, komt in de voeding voornamelijk voor in de vorm van het oplosbare natrium- of kaliumoxalaat of het onoplosbare calciumoxalaat. ^[54] Het komt vooral voor in planten en hoopt zich vooral op in bladeren en stengels, maar ook in wortels, zaden, noten en vruchten. ^[22,51] Groenten zoals spinazie en rabarber bevatten grote hoeveelheden oxaalzuur. Zeer lage hoeveelheden oxaalzuur worden aangetroffen in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. In een gecombineerd 44 jaar follow-up onderzoek in de VS bedroeg de gemiddelde oxaalzuurinnname via de voeding 214 mg per dag voor mannen, 185 mg per dag voor vrouwen. ^[27]

Absorptie

De maag is in staat oxaalzuur op te nemen. De grootste opname vindt echter plaats in de dunne en dikke darm door zowel actief transport als passieve diffusie. De passieve opnamecapaciteit neemt toe naarmate het voedsel verder in het maagdarmkanaal komt (laagste opname in duodenum, hoogste opname in het colon). ^[3,54]

Oxaalzuur kan alleen in ongebonden vorm worden opgenomen door het darmepitheel. Onder normale omstandigheden is de absorptie uit de voeding beperkt tot 5-15% maar is afhankelijk van de voeding. Gelijktijdige inname van calcium of magnesium leidt tot de vorming van onoplosbare oxalaat kristallen in het darmlumen. Hierdoor kan het oxaalzuur niet worden opgenomen waarna het onveranderd met de ontlasting wordt uitgescheiden. Uiteindelijk komt dus slechts een zeer beperkt deel van het ingenomen oxaalzuur daadwerkelijk in de bloedbaan terecht. ^[3,14,15]

De biologische beschikbaarheid van oxaalzuur hangt behalve van eventuele binding in het darmlumen aan kationen als calcium en magnesium ook af van de darmpassage snelheid en de aanwezigheid van Oxalobacter formigenes in de dikke darm. ^[54,55] Inflammatie van het colon veroorzaakt een verhoogde permeabiliteit voor oxalaat met als gevolg een toegenomen passieve absorptie. Er zijn verschillende oorzaken voor deze inflammatie, zoals inflammatoire darmziekten of een hoge concentratie galzuren of vrije vetzuren in het colon. Inflammatie, antibioticagebruik of veranderde anatomie kunnen leiden tot een verstoorde darmflora. Afname van oxaalzuurafbrekende bacteriën, zoals de Oxalobacter formigenes, leidt tot minder metabolisatie van oxalaat en toegenomen absorptie van oxaalzuur. ^[3,14,49]

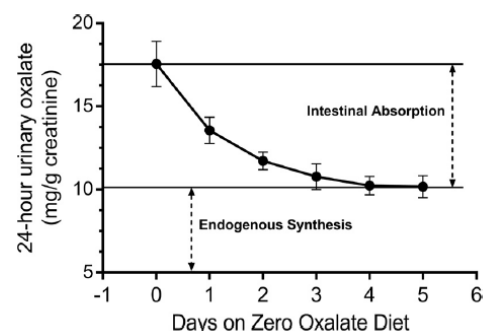
Uitscheiding

Oxaalzuur wordt voornamelijk door de nieren uitgescheiden via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Algemeen werd aangenomen dat onder normale omstandigheden slechts 10-20% van het renaal uitgescheiden oxaalzuur uit de voeding afkomstig is, hoewel recenter onderzoek suggereert dat de helft van de uitgescheiden hoeveelheid oxaalzuur afkomstig is uit de voeding en de andere helft van endogene productie. [3,41,53] Er is geen significant verschil in de opname van voedingsoxaalzuur tussen mannen en vrouwen. [3,54]

De oxaalzuuruitscheiding neemt toe als de oxaalzuurinname via de voeding toeneemt. De proximale tubuli bevatten oxalaat-transportkanalen. Oxaalzuur kan actief worden uitgescheiden en teruggeresorbeerd. [13]

Oxaalzuur dat niet wordt uitgescheiden, wordt verzameld en opgeslagen in structurele weefsels en zachte organen. Bij primaire hyperoxalurie zijn dat de nieren, botten, huid, netvlies, het cardiovasculaire systeem en het centrale zenuwstelsel. Bij secundaire hyperoxalurie slaat oxalaat vooral neer in de nieren. Extrarenale afzetting van oxalaat is hierbij zeldzaam, maar wel beschreven bij ernstige ziekte van Crohn. [14,38] Als wordt overgestapt op een oxaalzuur-vrije voeding duurt het enkele dagen voordat de oxaalzuuruitscheiding zich stabiliseert. [28]

Urinaire oververzadiging en kristal-afzetting in nierparenchym wordt in verband gebracht met steenvorming, tubulaire celbeschadiging, ontsteking, tubulaire atrofie of interstitiële fibrose. [3]



Figuur 1. Oxaalzuuruitscheiding na invoering van een oxaalzuurvrij dieet bij 12 gezonde proefpersonen. [28]

De exacte bijdrage van oxaalzuur uit de voeding aan niersteenvorming is om een aantal redenen niet goed vast te stellen: [42]

- de oxaalzuuruitscheiding wordt door een aantal andere voedingsfactoren beïnvloed, zoals de hoeveelheid calcium en magnesium;
- een nauwkeurige inname van oxaalzuur is moeilijk in te schatten; oxaalzuurgehalten van veel voedingsmiddel zijn niet bekend of er zijn tegenstrijdige gegevens en wordt daarnaast bepaald door o.a. omgevings- en groeifactoren;
- zowel de absorptie als uitscheiding varieert;
- het microbioom is van invloed op de oxalaatafbraak.

Normaal gesproken hebben gezonde niet-steenvormende mensen een gemiddelde urine-oxaalzuuruitscheiding van 34,3 mg per dag. Bij hyperoxalurie is de oxaalzuuruitscheiding ≥ 40 -45 mg per 24 uur. [40,41] Patiënten met primaire hyperoxalurie hebben over het algemeen een hogere oxaalzuurconcentratie in de urine (> 100 mg/24 uur) dan patiënten met secundaire hyperoxalurie. [14] Er zijn aanwijzingen dat een oxalaatuitscheiding van ≥ 25 mg/dag al een risicofactor is voor steenvorming.

Als de nierfunctie afneemt, vermindert het oxaalzuuruitscheidend vermogen van de nieren en stijgt de serumoxaalzuurspiegel. De oxaalzuurklaring neemt waarschijnlijk al af bij een eGFR onder de 30-40 ml/min/1,73m². [13,14] Costello et al. (1991) hebben een significante correlatie aangetoond tussen de plasma oxaalzuurwaarden en de periode op dialyse (zowel hemodialyse als peritoneale dialyse), dit ondanks het feit dat meer

AR Oxaalzuur, (CaOx)nierstenen en oxalaatnefropathie - versie 4, 09/2024 - status definitief - geldig tot 2029
Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactperso(n)en : Angélique van Empel – van den Braak, diëtist nierziekten Bernhoven Uden
Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg

Goedgekeurd door : DNN WG richtlijnen met instemming van NFN sectie richtlijnen

Afdrukdatum : 22-9-2024

oxaalzuur wordt uitgedialyseerd in vergelijking met de oxaalzuuruitscheiding van mensen zonder nierfalen. Een hogere absorptie lijkt hiervan niet de oorzaak te zijn, aangezien de veranderde darmflora bij uremie meer oxaalzuur afbreekt. Er wordt dan ook gesuggereerd dat de endogene oxaalzuursynthese is toegenomen. ^[10]

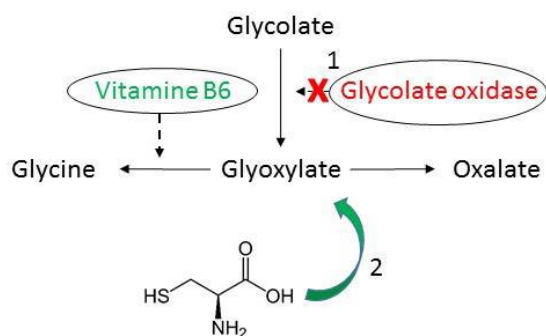
De Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC) geeft als referentiewaarde 0,3-0,6 mmol/24uur. Dit komt overeen met 24-54 mg/24uur. ^[44] De Bepalingenwijzer van het UMCG houdt 0,07-0,72 mmol/24uur aan (6-65 mg/24uur). ^[61]

2. Endogene oxalogenese

Oxalaat komt niet alleen het lichaam binnen via voedsel, maar wordt ook endogeen gesynthetiseerd in de lever. Ongeveer 60-80% van het plasma-oxalaat is afkomstig van hepatische synthese. Een verhoogde endogene oxalaatproductie is meestal een gevolg van een verhoogde beschikbaarheid van oxalaatprecursors, in het algemeen glyoxylaate, een voorloper van oxaalzuur, en in mindere mate vitamine C. ^[14,33]

Normaal katalyseert het leverenzym alanine-glyoxylaate transaminase de omzetting van glyoxylaate naar glycine. Vitamine B6 is een cofactor van dit leverenzym. Door een vitamine B6 deficiëntie wordt minder glyoxylaate omgezet in glycine, waarna het wordt omgezet in oxalaat. Zie figuur 2.

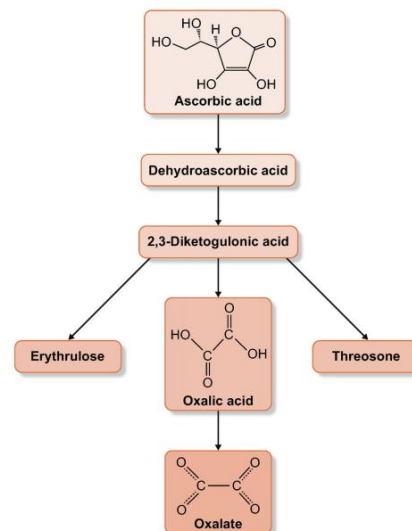
De synthese van oxalaat kan worden geremd door uitputting van de glyoxylaate pool. Dit kan worden gedaan door een molecuul toe te voegen dat direct reageert met glyoxylaate (bijvoorbeeld cysteïne) of remming van glyoxylaate oxidase. In observationele studies is echter geen eenduidig bewijs gevonden voor een verband van vitamine B6 met het ontstaan van nierstenen. ^[26] Ongeveer 1,5% van het ingenomen vitamine C wordt gemetaboliseerd tot oxalaat. Zie figuur 3. ^[39,49]



Figuur 2. Schematisch overzicht van het endogene oxalaatmetabolisme en mogelijke manieren om oxalaat-synthese te remmen.

(1) Remming van het enzym dat glycolaat omzet in glyoxylaate.

(2) Toevoegen van een molecuul (in dit figuur cysteïne) dat direct in wisselwerking staat met glyoxylaate waardoor de pool van glyoxylaate wordt beperkt.



Figuur 3. Niet-enzymatisch metabolisme van vitamine C tot oxalaat. [overgenomen uit Rosenstock et al. (2021)]

3. Hyperoxalemie

Hyperoxalurie kan gepaard gaan met hyperoxalemie, te hoge oxaalzuurwaarden in het bloed. Bepaling van oxaalzuur in het bloed is geen standaard bepaling. Er zijn slechts enkele laboratoria waar deze bepaling kan worden verricht. De referentiewaarde is 0-5 umol/L. ^[61]

4. Hyperoxalurie

Primaire hyperoxalurie is het gevolg van erfelijke aandoeningen van het glyoxylaats-metabolisme die leiden tot overproductie van oxalaat in de lever. Secundaire hyperoxalurie is het gevolg van een verhoogde absorptie van oxalaat in de darm door een verhoogde inname van oxaalzuur of oxalaatprecursors, malabsorptie van vet of verminderde afbraak van oxalaat door veranderingen van de darmmicrobiota. ^[14] Hyperoxalurie geeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van calciumoxalaat (CaOx) nierstenen. Dit is de meest voorkomende soort; 70-75% van alle nierstenen bestaat uit calciumoxalaatkristallen. Curhan en Taylor (2008) rapporteerden bij een onderzoek onder gezondheidswerkers een drie- tot viervoudige toename van het risico op nierstenen tussen groepen met de laagste of hoogste oxaalzuuruitscheiding. ^[12] De oxaalzuur-uitscheiding is variabel over de dag, waarbij hoge uitscheiding afgewisseld kan zijn met lage uitscheiding. Daardoor geeft de totale uitscheiding in 24 uren urine slechts een indicatie. ^[42]

Bij de vorming van nierstenen zijn verschillende lithogene factoren aan te wijzen. Het proces van kristallisatie wordt versneld in een zure omgeving, bijvoorbeeld door verlies van bicarbonaat bij diarree wat kan leiden tot metabole acidose en hypocitraturie. Uitdroging bevordert kristalvorming door meer geconcentreerde urine. Uitscheiding ADH (antidiuretisch hormoon) en activering van de renine-angiotensine-aldosteronsysteem initiëren de tubulaire resorptie van natrium en water, waardoor oxalaatconcentratie in de tubuli toeneemt. ^[13]

Een minder vaak voorkomend gevolg is het optreden van oxalaatnefropathie. Hierbij ontstaat chronische nierschade door tubulo-interstitiële nefritis waarbij microscopische calciumoxalaat-kristallen neergeslagen zijn in de tubuli. Waarom bepaalde patiënten alleen nierstenen krijgen en anderen oxalaatnefropathie is niet helemaal duidelijk. ^[15]

Oxalaatnefropathie is een vorm van tubulo-interstitiële nefritis. Oxalaatkristallen kunnen neerslaan in de tubuli van de nieren. Dit leidt tot een ontstekingsreactie van de tubuli en het interstitium, de ruimte tussen de glomeruli en de tubuli. De glomeruli zijn aanvankelijk niet aangedaan. Er is geen respons op behandeling met immunosuppressiva of corticosteroïden. Als de oorzaak niet kan worden weggenomen, ontstaat uiteindelijk fibrose en wordt het filterend vermogen wel aangetast. In dat geval gaat de acute nierschade over in chronische nierschade en kan uiteindelijk leiden tot eindstadium nierfalen. Aanwezigheid van predisponerende factoren, zoals hogere leeftijd, hypertensie, diabetes, dehydratie en al bestaande chronische nierschade spelen hierin een rol. De diagnose kan alleen met een nierbiopsie worden vastgesteld. Na behandeling kan de nierfunctie enigszins herstellen, maar ongeveer de helft van de patiënten zal afhankelijk blijven van nierfunctievervangende behandeling. ^[13,15,49] Na niertransplantatie bestaat het risico op recidiverende calciumoxalaatafzetting en nefrolithiasis. ^[48] De meest voorkomende oorzaken van oxalaatnefropathie zijn chronische pancreatitis en gastric-bypass. ^[14]

4.1. Oorzaken hyperoxalurie

De oorzaken zijn onder te verdelen in primaire hyperoxalurie en secundaire hyperoxalurie, ook bekend als enterische hyperoxalurie (EH).

4.1.1. Primaire hyperoxalurie

Primaire hyperoxalurie is een erfelijke autosomaal recessieve stofwisselingsziekte en behoort tot de zeldzame aandoeningen. De aandoening wordt ook wel oxalose genoemd. De prevalentie is ongeveer 1 : 58.000 mensen. Er zijn 3 verschillende typen, elk veroorzaakt door een andere genetische afwijking. Zie figuur 4. Door deze afwijking ontbreekt een enzym dat nodig is bij de omzetting van glyoxylaat in glycine. Het gevolg is accumulatie van glyoxylaat in de lever glyoxylaat wat daarna wordt omgezet in oxaalzuur. Dit leidt tot calciumoxalaatnefrolithiasis en multisysteemafzettingen van

AR Oxaalzuur, (CaOx)nierstenen en oxalaatnefropathie - versie 4, 09/2024 - status definitief - geldig tot 2029

Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactpersoon(en) : Angélique van Empel – van den Braak, diëtist nierziekten Bernhoven Uden

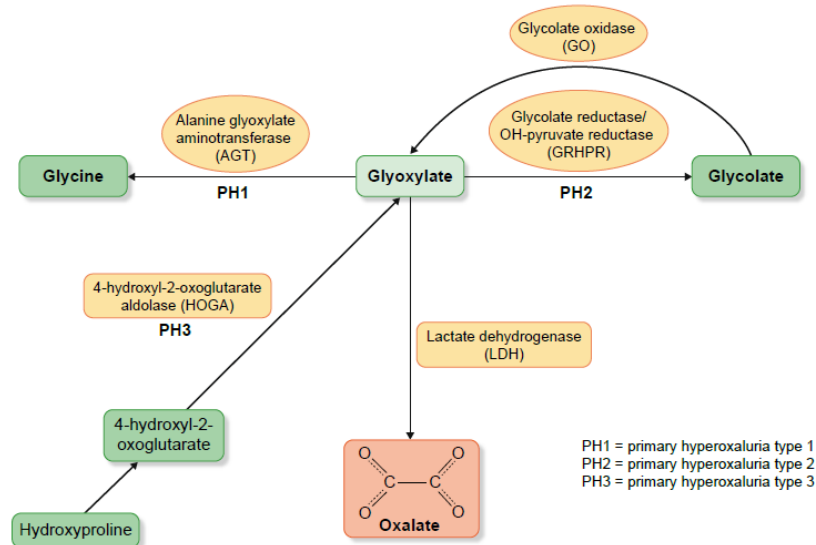
Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg

Goedgekeurd door : DNN WG richtlijnen met instemming van NFN sectie richtlijnen

Afdrukdatum : 22-9-2024

Pagina 5 van 27

calciumoxalaat, ook in de nieren. De eerste verschijnselen zijn vaak nierstenen en blaasstenen. Type 1 komt het meeste voor. [18,24,49]



Figuur 4. Oxalaatmetabolisme en oorzaken primaire hyperoxalurie. [overgenomen uit Rosenstock et al. (2021)]

4.1.2. Secundaire (enterische) hyperoxalurie

Secundaire of enterische hyperoxalurie (EH) wordt veroorzaakt door malabsorptie-syndromen of vetdiarree (steatorroe), en dan vooral als het colon nog functioneel is, of (minder vaak) door een overmatige inname van oxalaatrijke voedingsmiddelen. EH wordt over het algemeen niet gezien als het colon niet meer in tact is, zoals bij patiënten met een ileostoma na colectomie. [3,15,49]

Mogelijke oorzaken van EH zijn:

- Malabsorptie:
 - gastro-intestinale chirurgie (metabole (bariatrische) chirurgie, maag- en (partiële) pancreasresectie, intestinaal falen/short bowel syndroom);
 - inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa);
 - coeliakie;
 - exogene pancreasinsufficiëntie (chronische pancreatitis, cystic fibrose);
 - systemische sclerose.
- Voeding:
 - overmatige inname van oxalaatrijke voeding (zoals rabarber, noten en pinda's, bladgroenten, bieten, chaga paddenstoelen, sterfruit en birambi); oxalaat wordt waarschijnlijk in vloeibare vorm beter opgenomen (zoals een smoothie met oxaalzuurrijke groenten en/of fruit);
 - excessieve vitamine C-inname.
- Intoxicatie:
 - ethyleenglycol-intoxicatie (bestanddeel van antivries en aanwezig in een aantal oplosmiddelen, verven en andere industriële en commerciële producten).
- Verstoorde darmflora (antibioticagebruik waardoor Oxalobacter formigenes wordt verzwakt of gedood, inflammatoire darmziekten, gastro-intestinale chirurgie).
- Obesitas en metabool syndroom (laaggradige inflammatie verhoogd de absorptie).

Patiënten met EH hebben een verhoogd risico op oxalaatnefropathie wat kan leiden tot eindstadium nierfalen. Oxalaatnefropathie kan ook ontstaan bij personen met een normale maagdarmfunctie, vooral als het oxaalzuur in oplosbare vorm wordt geconsumeerd. Het risico hierop neemt toe bij al bestaande chronische nierschade. [42,48,49]

De prevalentie van EH is onbekend, maar zal toenemen aangezien er steeds meer metabole chirurgie wordt toegepast. [13,36] In een Nederlands cohort van 611 patiënten die in 2015-2016 werden voorbereid voor niertransplantatie, hadden 17 (3%) patiënten EH. [48]

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar het ontstaan van oxalaatnefropathie, wel is veel onderzoek gedaan naar het ontstaan van nierstenen, hoofdzakelijk bij patiënten na RYGB.

5. Niersteenvorming na metabole chirurgie

In de postoperatieve periode van metabole chirurgie hebben patiënten een verhoogd risico op de vorming van nierstenen. [40]

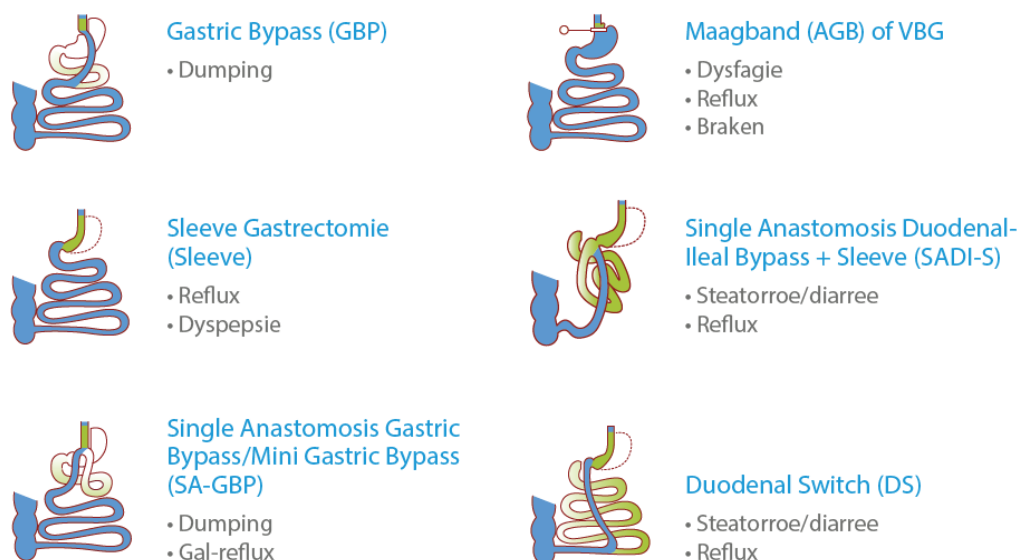
5.1. Metabole chirurgie

Obesitas is een wereldwijd groeiend probleem en oorzaak van comorbiditeit zoals diabetes mellitus type 2, hypertensie, hart- en vaatziekten, slaapapneu, dyslipidemie en bepaalde vormen van kanker. Obesitas is geassocieerd met een slechtere kwaliteit van leven en een verminderde levensverwachting.

Behandeling middels veranderingen van leefstijl (voeding en bewegen) en/of medicijnen hebben op de lange termijn helaas vaak een beperkt resultaat. GLP1-agonisten, zoals Ozempic®, zijn effectief wel gebleken bij gewichtsverlies, maar er is nog geen officiële registratie om deze middelen voor deze indicatie voor te schrijven. Tot nu toe is metabole chirurgie dan ook de enige behandeling die leidt tot een significant en blijvend gewichtsverlies bij de meeste morbid obese patiënten met daarbij verbetering of zelfs genezing van comorbiditeit zoals diabetes, hyperlipidemie, hypertensie en slaapapneu. [4]

Er zijn verschillende metabool chirurgische ingrepen mogelijk. In Nederland worden momenteel de volgende metabool chirurgische behandelingen voornamelijk toegepast:

- Gastric Bypass (Roux-en-Y Gastric Bypass, RYGB of GBP);
- Sleeve Gastrectomy (SG) of Gastric Sleeve (GS);
- One Anastomosis Gastric Bypass (OAGB);
- Single Anastomosis Duodenal-Ileal bypass (SADI), deze operatie volgt op een Gastric Sleeve (daarom ook wel aangeduid met SADI-S).



Figuur 5. Anatomie na de meest toegepaste metabool chirurgische procedures (DSMBS).

In Nederland worden >10.000 metabole operaties per jaar uitgevoerd, voor het grootste deel de gastric bypass (59% in 2018), gevolgd door de gastric sleeve (24% in 2018). Verschillende studies laten zien dat metabole chirurgie als veilig beschouwd kan worden. [4] Er wordt een complicatieregistratie bijgehouden. Nefrologische complicaties worden echter niet geregistreerd. [16]

5.2. Prevalentie nierstenen na metabole chirurgie

De malabsorptieve methoden, met name RYGB- en BPD-DS, zijn gerelateerd aan de ontwikkeling van nierstenen in de postoperatieve periode. Het eerste niersteenevent vindt gemiddeld ongeveer 2,2 jaar na de RYGB-procedure plaats en treedt op bij 7-11% van de patiënten. [6,53]

Uit een observationeel onderzoek met 759 patiënten wachtend op een RYGB en 759 zwaarlijvige controles bleek de prevalentie van nierstenen in beide groepen ongeveer 4% te zijn. In 73% van de gevallen ging het om CaOx-stenen. Na de RYGB-ingreep nam de prevalentie van nierstenen toe tot 11%, waarbij het in 94% van de gevallen om CaOx-stenen ging. CaOx-stenen blijken dus vaker voor te komen bij postoperatieve RYGB-patiënten dan bij normale steenvormers. Dit kan een indicatie zijn dat specifieke mechanismen ten grondslag liggen aan de vorming van niersteen na - en waarschijnlijk te wijten aan - RYGB-procedure. [36]

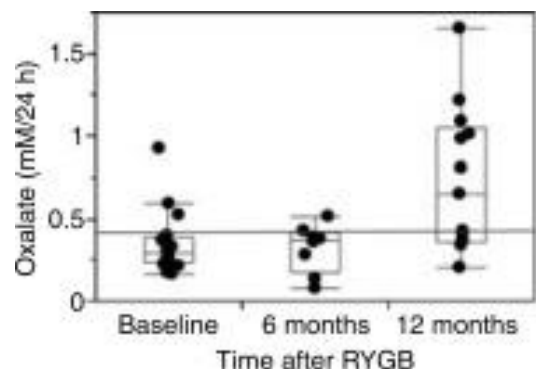
Er liggen mogelijk verschillende mechanismen ten grondslag aan de vorming van nierstenen na de RYGB-procedure. De belangrijkste mechanismen zijn overmatige excretie van oxalaat via de urine (enterische hyperoxalurie, EH), laag urinevolume en lage concentratie van urinesitraat (hypocitraturie). EH is niet beschreven na Gastric Sleeve.

5.2.1. Enterische hyperoxalurie

Uit onderzoek bleken RYGB-patiënten een significant hogere concentratie oxalaat in de urine te hebben dan idiopathische niersteenvormers (78 tegenover 37 mg per dag). Bij RYGB-patiënten ontstaat EH in de loop van de tijd. [40]

Sinha et al. (2007) hebben in een cross-sectioneel onderzoek onder 60 patiënten de oxalaatzuur-uitscheiding onderzocht zowel voor als na de RYGB-procedure.

De concentraties waren bij aanvang relatief normaal en was EH slechts bij 10% aanwezig. Na 12 maanden was de concentratie van urine-oxalaat opgelopen tot 53,9% (zie figuur 5). Redenen voor afwezigheid van EH bij aanvang en de aanwezigheid na zes maanden zijn nog niet duidelijk, maar er wordt aangenomen dat veranderingen in het voedingspatroon na RYGB een rol zouden kunnen spelen. Een andere mogelijkheid is dat oxalaat zich na verloop van tijd ophoopt tot een bepaalde drempel wordt bereikt, waarna het wordt uitgescheiden. [53]



Figuur 6. Veranderingen in urineoxalaat. [Overgenomen uit Sinha et al. (2007)]

Whitson et al. (2010) onderzochten de urinesamenstelling van patiënten met hyperoxalurie. De RYGB-patiënten hadden 3dd 400 mg Calciumsuppletie bij de maaltijden. Desondanks was de oxalaatuitscheiding van RYGB-patiënten met 129 vs. 91 mg/dag ($P < 0.01$) significant hoger dan van niet-RYGB-patiënten (waarvan de meerderheid zonder calciumsuppletie). [67]

Aangenomen werd dat hyperoxalurie bij malabsorptiesyndromen deels te wijten is aan een vitamine B6-tekort. Vitamine B6 wordt in het jejunum opgenomen. Een tekort kan bijdragen aan een hogere endogene oxalaatproductie via accumulatie van glyoxylaat in peroxisomen die uiteindelijk zullen worden geoxideerd tot oxalaat. Uit diverse onderzoeken blijkt echter een vitamine B6-tekort in minder dan 5% van de RYBG-patiënten aanwezig te zijn. ^[43,62] Uit Nederlands onderzoek bij patiënten die metabole malabsorptieve chirurgie hebben ondergaan bleek echter dat ook bij een aanzienlijk aantal patiënten een hoge vitamine-B6-status wordt gevonden. ^[29]

5.2.2. Vetmalabsorptie

Bij malabsorptie zijn er veel niet-geabsorbeerde vetten in de darm aanwezig. Calcium bindt bij voorkeur aan deze vetten in plaats van vrij oxalaat. Als gevolg hiervan neemt de hoeveelheid vrij oxalaat in de darm toe, net als de absorptie van oxalaat en de urine-uitscheiding van oxalaat.

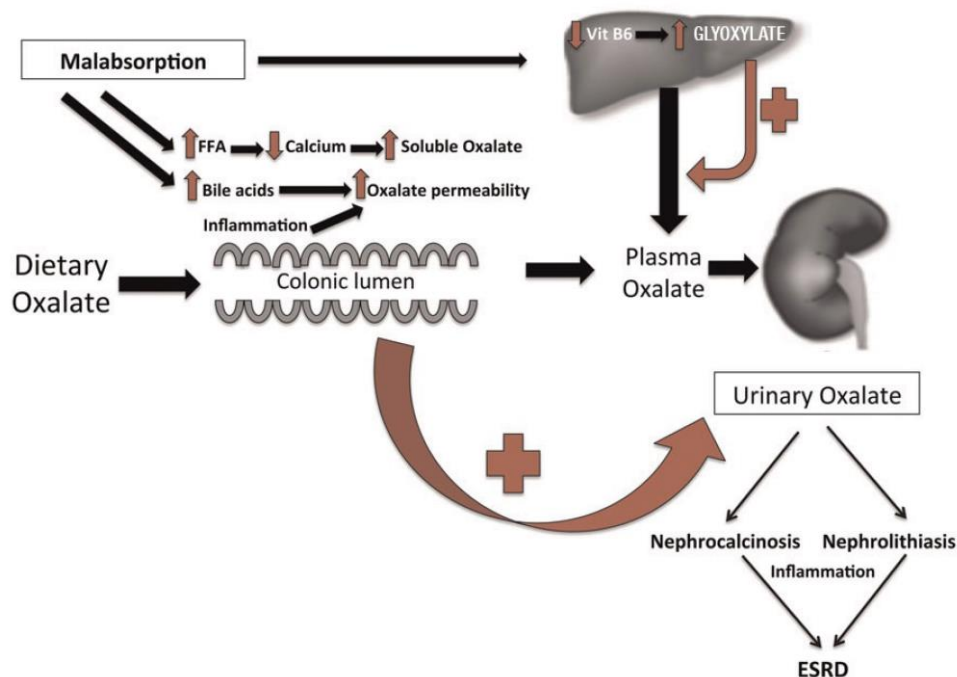
Bij een RYBG wordt een klein stukje van de maag (ongeveer 30 ml) verbonden met het jejunum. De maagrest, het duodenum en het proximale jejunum worden distaal aan het jejunum gehecht. De gal en spijsverteringssappen komen via een biliare lis in het jejunum waarna menging met voedsel en absorptie plaats kunnen vinden. ^[4] De vertraagde menging van voedingsmiddelen met de lipase-enzymen en galzouten, plus het verkorte gemeenschappelijke kanaal resulteert in malabsorptie van vet. Na RYGB daalt de maagzuursecretie, met als gevolg een afname van de exocriene pancreasfunctie.

In een onderzoek onder zeven RYGB-patiënten waren na een maaltijd de darmhormonen Glucagon-achtige peptide 1 (GLP-1) en Peptide YY (PYY) verhoogd. Dit was niet het geval bij zwaarlijvige controles. Deze verhoging kan worden verklaard door de korte transitijd van de voedingsstoffen naar het ileum. Verhoogde niveaus van GLP-1 en PYY werden geassocieerd met verminderde maagzuursecretie, verminderde maaglediging en verminderde exocriene pancreasfunctie resulterend in maldigestie.

Veranderingen in de anatomie van het spijsverteringskanaal veranderen dus de hormonale balans en veroorzaken daarom ook een verkeerde spijsvertering waarvan vetmalabsorptie een voorbeeld is. ^[8]

Vetmalabsorptie is aangetoond in een prospectieve studie onder negen morbide obese patiënten. Het oxalaatmetabolisme werd onderzocht vóór en tot 12 maanden na de RYGB. 72 uur fecaal vet was significant verhoogd na zowel zes ($P = 0.026$) als na 12 maanden ($P = 0.055$) na de RYGB-procedure, hoewel de inname van vet bijna was gehalveerd, wat inderdaad wijst op een verhoogde malabsorptie van vet. ^[32]

Orlistat (Alli®, Xenical®) is een lipaseremmer en kan, hoewel medicamenteuze interventies worden afgeraden, als vermageringsmiddel worden ingezet. Het vermindert de vetabsorptie met 30%. In theorie kan dit daarmee een factor zijn in het ontstaan van nierstenen. ^[49]



Figuur 7. Malabsorptie van vet veroorzaakt een toename van voedingsvet in de dikke darm. Vet bindt aan calcium met als gevolg een daling van het vrije calcium in de dikke darm. Door calciumbinding aan vet stijgt de hoeveelheid vrij oxalaat. Malabsorptie leidt daarnaast ook tot een toename van galzuren, waardoor de oxalaat-permeabiliteit van de darm wordt verhoogd. Verhoogd plasma-oxalaat zal leiden tot hogere urine oxalaat-uitscheidingen. Plasma oxalaat kan ook worden versterkt door endogene oxalogenese, bijvoorbeeld als gevolg van vitamine B6-tekort. [Overgenomen uit Mitchel et al (2018)]

5.2.3. Laag urinevolume

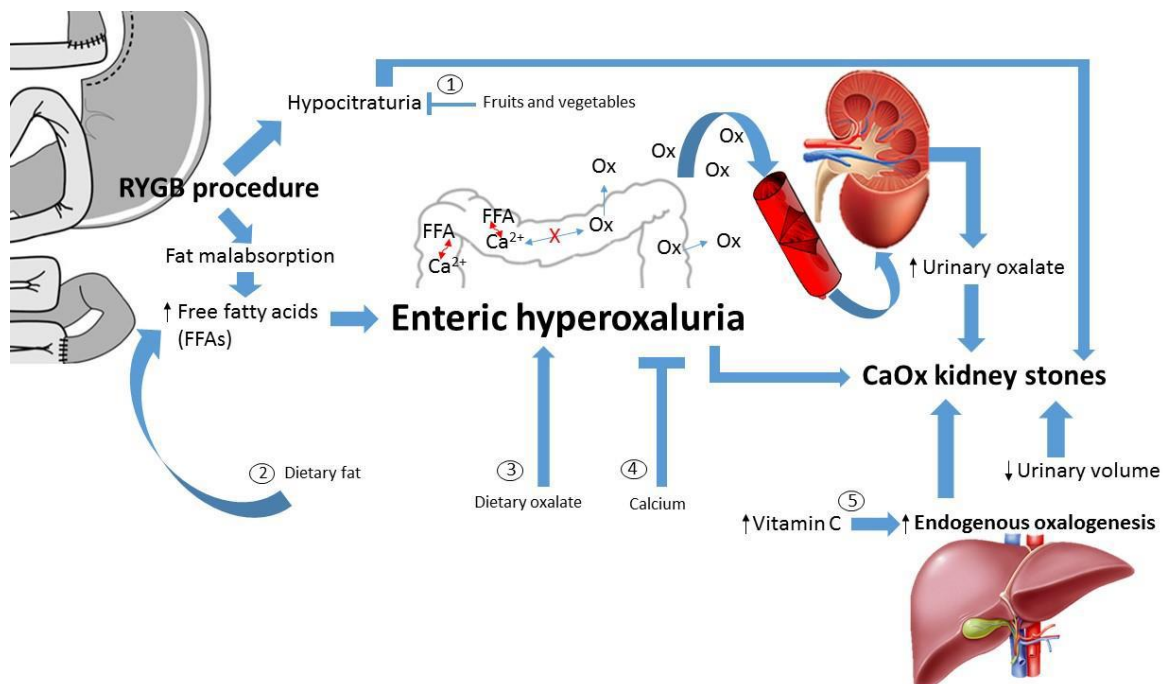
Naast hyperoxalurie wordt ook gedacht dat een laag urinevolume een risicofactor is voor de vorming van nierstenen. In de eerste maanden na de RYGB ligt de waterinname en daarmee ook het urinevolume lager dan voor de ingreep. Na 6 maanden komt er een nieuwe balans en nemen de waterinname en urinevolume toe, maar het niveau van voor de RYGB wordt niet meer behaald. Gemiddeld was het eerste niersteenevent bij RYGB-patiënten ongeveer 2,2 jaar na de RYGB-ingreep. [32,46] Het is belangrijk om te benadrukken dat het lage urinevolume net na de procedure kan bijdragen aan het begin van de accumulatie van oxalaat.

5.2.4. Hypocitraturie

Hypocitraturie, een urine-uitscheiding van minder dan 320 mg citraat per dag, is een van de risicofactoren voor de vorming van nierstenen. [37] Uit het eerdergenoemde onderzoek van Whitson et al. (2010) bleek de urine citraatuitscheiding significant lager in de metabole chirurgische groep vergeleken met aan de controle groep (390 versus 800 mg/dag, $P = 0,04$), ondanks de inname van kaliumcitraat supplementen. [66]

Een mogelijke oorzaak is metabole acidose. Metabole acidose stimuleert het transport en metabolisme van citraat in de proximale tubuli van de nieren, waardoor uitscheiding van citraat via de urine afneemt. In rattenonderzoek werd metabole acidose veroorzaakt door een toegenomen calciurie en toename van lactaat in het plasma. Dit laatste is waarschijnlijk het gevolg van een veranderde microbiota aangezien bepaalde darmbacteriën lactaat produceren tijdens de fermentatie van koolhydraten. Een voeding met naar verhouding veel dierlijke eiwitten is een andere mogelijke oorzaak van hypocitraturie. [1] De referentiewaarde voor de citraatuitscheiding met de urine is 1.5-4.5 mmol/24uur. [44]

5.2.5. Overzicht van de biologische mechanismen na RYGB en effect dieet



Figuur 8. Overzicht van biologische mechanismen en dieetbehandeling.

1. Voldoende inname van fruit en groenten beperkt hypocitraturie door de concentratie van urinecitraat te verhogen.
2. Hoge inname van voedingsvet zal resulteren in een toename van vrije vetzuren in de dikke darm als gevolg van door RYGB geïnduceerde vetmalabsorptie. Als calcium beschikbaar is, zal dit in de dikke darm binden met vet in plaats van oxaalzuur.
3. Hoge inname van oxalaat in de voeding zal leiden tot een toename van oxalaat in de dikke darm. De binding van oxalaat aan calcium wordt geremd wanneer vet aanwezig is, omdat calcium bij voorkeur aan vet bindt. Vrij oxalaat zal worden geabsorbeerd.
4. Inname van zowel voedings- als aanvullend calcium verlaagt EH omdat oxalaat kan worden gebonden door calcium, waardoor de absorptie van oxalaat wordt verminderd.
5. Hoge inname van vitamine C resulteert in hogere endogene oxalogenese in de lever en verhoogde oxalaatabsorptie uit de darm, hogere concentratie serumoxalaatwaarden en bijgevolg de vorming van nierstenen of oxalaatnephropathie.

5.2.6 Urinezuur

In het eerste jaar na metabole chirurgie neemt door het snelle gewichtsverlies ook de uitscheiding van urinezuur toe waardoor ook het risico op urinezuurstenen toeneemt. Zie [DNN PP Urinezuur](#).

6. Voedingsfactoren van invloed op niersteenvorming en oxalaatnephropathie

Patiënten met EH hebben een verhoogd risico op oxalaatnephropathie bij gebruik van een oxaalzuurrijke voeding. Oxalaatnephropathie kan echter ook ontstaan bij personen met een normale maagdarmfunctie, vooral als het oxaalzuur in oplosbare vorm wordt geconsumeerd. Het risico hierop neemt toe bij chronische nierschade. [42,48]

Het is onduidelijk in hoeverre oxalaatnephropathie kan worden voorkomen. Er is een beperkt verband tussen oxaalzuurconcentraties in serum en urine enerzijds en het ontstaan van oxalaatnephropathie en nierstenen anderzijds. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar preventie van oxalaatnephropathie. Bij patiënten met ileumresectie is aangetoond dat de oxaalzuuruitscheiding daalt op een oxaalzuurbepoort dieet. En bij RYGB-patiënten is veel onderzoek gedaan naar het ontstaan van nierstenen.

Preventieve adviezen bij EH zijn daarom pragmatisch gebaseerd op de pathofysiologie en komen grotendeels overeen met de adviezen voor idiopathische niersteenvormers met

AR Oxaalzuur, (CaOx)nierstenen en oxalaatnephropathie - versie 4, 09/2024 - status definitief - geldig tot 2029

Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactperso(n)en : Angélique van Empel – van den Braak, diëtist nierziekten Bernhoven Uden

Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg

Goedgekeurd door : DNN WG richtlijnen met instemming van NFN sectie richtlijnen

Afdrukdatum : 22-9-2024

Pagina 11 van 27

CaOx-stenen. Voor patiënten met EH én nierstenen en/of chronische nierschade is het belangrijk de dieetbehandeling aan te scherpen, met o.a. een vetbeperking, oxaalzuurbeperking (40-50 mg oxaalzuur/dag) en het voorkomen van dehydratie. ^[48]

6.1. Algemeen

In de gezonde populatie wordt het DASH-dieet geassocieerd met een verminderd risico op niersteenvorming. Kenmerken zijn: meer groente en fruit (leidend tot een hogere hoeveelheid citraat in de urine), peulvruchten, noten, magere zuivelproducten en volle granen en een vermindering van zout, gezoete dranken, rood en bewerkt vlees. Opvallend is het feit dat deelnemers met het hoogste kwintiel van de DASH-score in verband werden gebracht met een verlaagd niersteenrisico, hoewel ze de hoogste hoeveelheden oxalaat en vitamine C consumeerden. De grote hoeveelheden fytaat, magnesium, kalium, calcium en citraat in de hoogste kwintielgroep hebben de hoge concentratie van deze steenbevorderende factoren mogelijk gecompenseerd. Het weglaten van fruit en groenten resulteerde in een lagere urine-oxalaatuitscheiding (en dus vermindering van EH), maar ook in een lagere urine-citraatuitscheiding. ^[58]

Leone et al. (2017) hebben onderzoek gedaan naar het Mediterrane dieet en het risico op nierstenen bij 16.094 deelnemers en concludeert dat dit net als het DASH-dieet geassocieerd is met een lager risico. Een voeding rijk aan groente, fruit en zuivel vermindert het risico, een voeding rijk aan enkelvoudig onverzadigd en verzadigd vet verhoogt het risico. In de groep met het hoogste tertiel van het Mediterrane dieet was de incidentie 40% lager dan in de groep van het laagste tertiel. ^[34]

Er moet worden gestreefd naar een gezonde leefstijl gericht op een bij de leeftijd passend gezond gewicht en beweging minimaal conform de *Beweegrichtlijnen*. Een belangrijke reden hiervoor is het voorkomen/verminderen van insulineresistentie. Insulineresistentie leidt tot een verminderde ammoniakuitscheiding. Hierdoor wijzigt het zuur-base metabolisme in de nieren waardoor de pH in de urine lager wordt en het risico op nierstenen (zowel calciumoxalaatstenen als urinezuurstenen) toeneemt. ^[35]

6.2. Calcium

Hypercalciurie is een risicofactor voor de vorming van calciumhoudende nierstenen. De calciumuitscheiding weerspiegelt de calciuminname via de voeding. Bij gezonde mensen met een calciuminname conform de ADH ligt dit tussen 100-250 mg per dag. Bij een laag-calcium dieet is dit naar verwachting 50-150 mg per dag en op een calciumvrije voeding 5-40 mg per dag. De calciumuitscheiding wordt ook beïnvloed door de natrium- en kaliuminname: zowel een lagere natriuminname als hoge kaliuminname resulteerde in een lage calciumuitscheiding en omgekeerd. ^[23]

Taylor en Curhan (2008) hebben aangetoond dat inname van zowel calcium uit de voeding als calcium uit supplementen omgekeerd evenredig zijn met de uitscheiding van oxalaat in de urine. Calcium uit de voeding bleek echter een grotere invloed te hebben op de oxalaatuitscheiding dan calcium uit supplementen. ^[55] De hoeveelheid calcium in de voeding draagt voor een groter deel bij aan het ontstaan van niersteen dan hoeveelheid oxaalzuur in de voeding. ^[42]

Normaal bindt calcium zich aan oxalaat in de darm. Wanneer in de darm ook vrije vetzuren beschikbaar zijn, bindt calcium bij voorkeur aan vet. Door inname van voldoende calcium, eventueel in de vorm van suppletie, kan de beschikbare hoeveelheid calcium om zowel vet als oxalaat te binden toenemen. Het calcium dient daarvoor bij de maaltijden worden ingenomen. ^[11]

In een studie van Maalouf et al. (2010) bleek de calciumuitscheiding van RYBG-patiënten significant lager te zijn dan die van de obese controlegroep, waarbij er geen significant

verschil was van het serumcalcium en de natriuminname. Een lagere calciuminname zou mogelijk de oorzaak kunnen zijn. ^[37]

Park et al. (2009) hebben een prospectieve studie uitgevoerd bij 45 obese patiënten die een RYGB ondergingen. Na de operatie was de calciumuitscheiding lager. De natriuminname was echter ook lager, zodat dit een oorzaak zou kunnen zijn. ^[46]

Als calciumsupplementen moeten worden voorgeschreven, gaat de voorkeur uit naar calciumcitraat. Bij patiënten na RYGB bleek de biologische beschikbaarheid van calciumcitraat hoger te zijn dan die van calciumcarbonaat. Voor een optimale opname van calciumcarbonaat is een zure omgeving nodig. Bij RYGB-patiënten is de maagzuurproductie verminderd door de afwijkende route van het maagdarmkanaal. De opname van calciumcitraat is hier minder gevoelig voor. Aangezien maagzuurremmers in de top 10 van geneesmiddelengebruik staat, geldt het advies voor calciumcitraat voor een veel bredere patiëntengroep. ^[60]

Concluderend: Een adequate calciuminname conform ADH werkt preventief. De voorkeur gaat uit naar het verhogen van de calciuminname via de voeding in plaats van aanvullende suppletie. Is calciumsuppletie toch nodig, dan gaat de voorkeur uit naar calciumcitraat, in te nemen met de maaltijden.

6.3. Vitamine D

Vitamine D bevordert de calciumopname. Overdosering kan leiden tot hypercalciëmie en hypercalciurie. Aangezien vitamine D een vetoplosbaar vitamine is, kan bij malabsorptie een vitamine D deficiëntie ontstaan. In dat geval zijn vaak hogere doseringen nodig.

Concluderend: Zorg voor een adequate vitamine D inname conform ADH. Gebruik suppletie volgens voorschrift van de Gezondheidsraad, adviezen na metabole chirurgie of op geleide van vitamine D spiegel.

6.4. Citraat

Citraat in de urine zorgt ervoor dat calcium in de opgeloste vorm aanwezig blijft. ^[5] Meschi et al. (2004) onderzochten het effect van een twee weken durende eliminatie van groenten en fruit op het risicoprofiel voor de vorming van urinestenen bij 12 volwassenen zonder een voorgeschiedenis van nierstenen. Bij 26 personen met nierstenen en hypocitraturie werd het effect van langdurig gebruik van extra groente en fruit onderzocht. De totale eliminatie van groenten en fruit (groente en fruit met hoog oxaalzuurgehalte waren uitgesloten) bij gezonde proefpersonen veroorzaakt nadelige veranderingen in het risicoprofiel van urinestenen die slechts gedeeltelijk worden gecompenseerd door een vermindering van oxalaat. Toevoeging van groente en fruit aan het dieet van hypocitraturische steenvormers die voorheen nauwelijks groente en fruit aten, gaf geen verandering van de oxaalzuuruitscheiding. Daarentegen verhoogt het niet alleen significant de uitscheiding van citraat, maar vermindert het ook de relatieve verzadiging van calciumoxalaat en urinezuur. ^[41]

In de cross-over studie van Kato et al. (2004) onder patiënten met Ca-Ox nierstenen leidde suppletie van kalium-natriumcitraat en magnesiumoxide tot een significant hogere citraatuitscheiding en tegelijkertijd een lagere oxaalzuuruitscheiding ($P < 0.01$). Zowel magnesium als citraat staan bekend om hun steenremmende eigenschappen. Magnesium kan, net als calcium, onoplosbare neerslagen vormen met oxalaat in de darm, waardoor de absorptie van oxalaat door het darmepitheel wordt geremd. Bovendien werd de pH van de urine verhoogd door magnesiumzouten en bijgevolg de citraatuitscheiding verhoogd. ^[30]

Kaliumcitraat heeft een niet geregistreerde indicatie voor het alkaliseren van de urine bij profylaxe en behandeling van bepaalde nierstenen. Calciumcitraat en magnesiumcitraat

AR Oxaalzuur, (CaOx)nierstenen en oxalaatnefropathie - versie 4, 09/2024 - status definitief - geldig tot 2029
Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactperso(n)en : Angélique van Empel – van den Braak, diëtist nierziekten Bernhoven Uden
Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg

Goedgekeurd door : DNN WG richtlijnen met instemming van NFN sectie richtlijnen

Afdrukdatum : 22-9-2024

Pagina 13 van 27

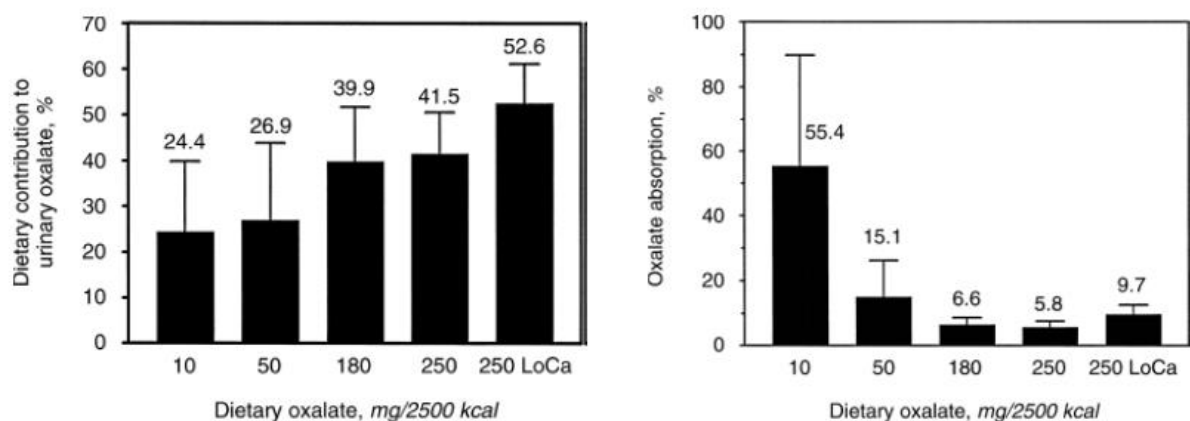
hebben evenmin een formele registratie voor de voorkoming van nierstenen. [S. Belliot-May, poliklinisch apotheker Ziekenhuis Gelderse Vallei, persoonlijke communicatie 14 mei 2020]. De therapietrouw voor deze middelen is beperkt door de bijwerkingen (gastro-intestinaal) en de kosten als de middelen niet worden vergoed. ^[47]

Concluderend: Gebruik van groenten en fruit tenminste volgens de aanbevelingen van de Richtlijnen Goede Voeding wordt aanbevolen, ondanks dat de inname van oxaalzuur toeneemt. Hierdoor verhoogt bij idiopathische steenvormers met hypocitraturie de citraatuitscheiding en heeft daarmee een preventieve werking. Met name citrusfruit en bessen zijn rijk aan citraat. Zie [DNN BL Analyselijst Citroenzuur](#). Dit geldt ook voor RYGB-patiënten. Niettemin is het belangrijk om fruit en groenten met een hoog tot zeer hoog oxaalzuurgehalte te vermijden, om een toename van de oxalaatuitscheiding in de urine te remmen. Grapefruit- en appelsap verhogen mogelijk het risico op nierstenen, het mechanisme is echter nog niet opgehelderd. ^[5]

6.5. Oxaalzuur

In het onderzoek van Holmes et al. (2001) kregen 6 gezonde vrouwen en 6 gezonde mannen gecontroleerde diëten of maaltijdvervangers met verschillende hoeveelheden oxaalzuur, waarna de oxaalzuuruitscheiding werd gemeten. De uitscheiding van oxalaat in de urine nam toe naarmate de oxalaatinname toenam. De gemiddelde bijdrage van de oxaalzuurinname aan de oxaalzuuruitscheiding was $24,4 \pm 15,5\%$ op het dieet van 10 mg oxaalzuur per 2500 kcal/dag tot $41,5 \pm 9,1\%$ op het dieet van 250 mg oxaalzuur per 2500 kcal/dag. ^[28]

Wanneer bij een dieet met 250 mg oxaalzuur het calciumgehalte werd verlaagd van 1002 naar 391 mg, nam de oxaalzuuruitscheiding toe met gemiddeld $28,2 \pm 4,8\%$ en nam de gemiddelde voedingsbijdrage toe tot $52,6 \pm 8,6\%$. Het was opmerkelijk dat de oxaalzuurabsorptie uit de voeding afneemt naarmate de oxaalzuurinname toeneemt. (figuur 9A). Dit kan betekenen dat de totale belasting voor de nieren hetzelfde blijft voor zowel de inname van 10 mg als 50 mg oxaalzuur. In figuur 9B is ook aangetoond dat het verlagen van de calciuminname leidde tot een hogere absorptie van oxaalzuur. ^[28] Er is dan ook geen plaats voor een calciumbeperking, zoals vroeger wel werd gedacht.



Figuur 9. (A) Bijdrage van oxalaat uit de voeding aan de uitscheiding van oxalaat in de urine. ^[28] [Overgenomen uit Holmes et al (2001)]

(B) Absorptie van oxalaat in de voeding.

Een voeding met minder dan 30 mg oxaalzuur per dag is praktisch niet haalbaar en tevens onvolwaardig. Daarnaast bleek dat het oxaalzuur uit een extreem oxaalzuurarme voeding (10 mg/dag) zeer efficiënt werd geabsorbeerd en een belangrijke bijdrage leverde aan de oxaalzuuruitscheiding. De grootste veranderingen werden gezien bij diëten met minder dan 50 mg oxaalzuur per dag. De Nutrition Care Manual van de

AR Oxaalzuur, (CaOx)nierstenen en oxalaatnefropathie - versie 4, 09/2024 - status definitief - geldig tot 2029
Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactperso(n)en : Angélique van Empel – van den Braak, diëtist nierziekten Bernhoven Uden
Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg

Goedgekeurd door : DNN WG richtlijnen met instemming van NFN sectie richtlijnen

Afdrukdatum : 22-9-2024

Pagina 14 van 27

Academy of Nutrition and Dietetics adviseert een oxalaatzuurbeperkt dieet met max. 40-50 mg oxalaat per dag. [2]

Er zijn verschillende mogelijke verklaringen: transporters in de darm die verantwoordelijk zijn voor de absorptie van oxalaat kunnen bij lage oxalaatconcentraties verzadigd raken. Er kunnen meerdere transporters zijn met verschillende affiniteiten en transportsnelheden, of de darminhoud kan oververzadigd raken met calciumoxalaat als de oxalaatzuurinname ongeveer 50 mg/dag is, wat resulteert in kristalvorming, waardoor de hoeveelheid beschikbare oxalaat voor opname afneemt. [28]

De relatie tussen de oxalaatzuurinname en het risico op nierstenen blijft onduidelijk. In een groot onderzoek onder ruim 240 duizend personen bleek de groep in het hoogste kwintiel van oxalaatinname slechts een gering hoger risico op de vorming van nierstenen te hebben. Hierbij was gecorrigeerd voor leeftijd, BMI, gebruik van thiazide diuretica en andere voedingsfactoren. Dit zou er op kunnen wijzen dat oxalaatzuur niet de belangrijkste risicofactor is. Cross-sectionele studies in hetzelfde cohort lieten echter een tweevoudige toename op het risico voor niersteenvorming zien bij een toename van 5 mg oxalaatzuur in de 24-uurs urine. Het verschillende risico op steenvorming berekend op de geschatte inname van oxalaat via de voeding en de urinaire excretie van oxalaat kan wijzen op de aanwezigheid van andere factoren die de biologische beschikbaarheid en netto absorptie van oxalaat in de darm beïnvloeden. [3,55]

Voedingsmiddelen kunnen worden ingedeeld in een aantal klassen, zie tabel 1. [25]

Klasse	Oxalaatzuur (mg/portie)
Hoog	10-12
Gemiddeld	5-9
Laag	2-4
Beperkt (weinig tot niet)	0-1

Tabel 1 Classificatie voedingsmiddelen o.b.v. oxalaatzuurgehalte.

Oxalaatzuurgehalten van voedingsmiddelen zijn moeilijk vast te stellen omdat zowel bereidingswijzen als testmethoden de uitslag beïnvloeden. Zo verlaagt koken het oxalaatgehalte van bepaalde groenten met 30-87% meer dan met stomen (5-19%) of bakken (geen verlies). Maar ook de omgevings- en groeifactoren zorgen voor variabele oxalaatzuurgehalten. Volgens Siener et al. is het oxalaatzuur hoger in biologische producten dan in conventioneel geteelde producten. [52]

Er bestaat nog geen gouden standaardreferentiedatabase voor oxalaatzuur. [9]

- Oxalaatzuur is niet opgenomen in het Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO) of in buitenlandse voedingsmiddelentabellen. De Harvard Medical School heeft wel een overzicht van oxalaatzuurgehalten in veel voedingsmiddelen. [25] Zie [DNN BL Analyselijst Oxalaatzuur](#).
- De voedingsmiddelentabel van Souci-Fachmann-Kraut vermeldt van een aantal voedingsmiddelen het oxalaatzuurgehalte. Het opvallendste verschil is het oxalaatzuurgehalte van aardappelen. Volgens de informatie van Harvard is het oxalaatzuurgehalte 43 mg/100 gram; de tabel van Souci-Fachmann-Kraut geeft aan dat er geen oxalaatzuur in aardappelen zit. Omdat oxalaatzuur in plantaardige producten zit, is dit laatste onwaarschijnlijk. Grote verschillen zijn ook te zien in het overzicht op de website <https://oxalate.org>.

Kruiden in de vorm van voedingssupplementen zijn populair vanwege hun vermeende positieve effecten op de gezondheid. Dit geldt bijvoorbeeld voor kaneel en kurkuma. Deze kruiden zijn rijk aan oxalaatzuur: kaneel bevat 1789 mg oxalaatzuur/100 gram en kurkuma 1969 mg/100 gram. Tang et al. (2008) hebben in een cross-over studie bij 11 gezonde volwassenen onderzocht wat het effect is van het slikken van kaneel- en

kurkumasupplementen op de nuchtere plasma lipiden- en glucosewaarden en de oxaalzuuruitscheiding. Gedurende 4 weken werd dagelijks 3 gram kaneel of 2,8 gram kurkuma geslikt; dit leverde dagelijks ± 55 mg oxaalzuur. Daarnaast mochten de deelnemers hun gebruikelijke voeding gebruiken met uitzondering van een aantal oxaalzuurrijke producten. Uit de resultaten bleek dat de oxaalzuropname uit kurkuma met 8,2% beduidend hoger was dan uit kaneel (2,6%). De auteurs concluderen dat dit hoogstwaarschijnlijk komt doordat het oxaalzuur in kurkuma voor 91% in de oplosbare vorm aanwezig is; bij kaneel is dat slechts 6%. In eerder onderzoek was een vergelijkbaar verschil aangetoond bij amandelen (absorptie 5,9%; 31% oplosbaar oxaalzuur) en zwarte bonen (absorptie 1,8%; 5% oplosbaar oxaalzuur). Overigens hadden kaneel en kurkuma geen effect op de lipiden- en glucosewaarden. ^[54]

De *EAU guidelines on Urolithiasis* geeft het advies een voeding met laag oxaalzuurgehalte te adviseren aan niersteenvormer met hyperoxalurie. ^[20] Dit wordt verder niet toegelicht.

Tabel 2 geeft een overzicht van de voor zover bekend meest oxaalzuurrijke voedingsmiddelen met een mogelijk advies.

	Af te raden zijn:	Adviseer beperkt gebruik van:
Fruit	Sterfruit (Averrhoa carambola en Averrhoa bilimbi)*, frambozen, ananas uit blik en gedroogde ananas, dadels en gedroogde vijgen.	Avocado, kiwi, mandarijn, sinaasappel. Grapefruit**.
Groente	Bieten, paprika, okra, rabarber, snijbiet en spinazie.	Aubergine, koolraap, knolraap, pastinaak, tomatensaus. Tomaat (bijv. ≤ 1 per dag).
Zetmeelproducten	Amarant, boekweit, bulgur, gierst, quinoa en witte bonen.	Aardappelen, puree, frites etc., zoete aardappel en yam (altijd schillen, bijv. ≤ 3 x per week een kleine portie). Peulvruchten, alle soorten (bijv. 1x per week).
Vleesvervangers		Vleesvervangers op basis van soja/peulvruchten/schimmels, zoals tofu, tempeh en quorn (adviseer bijv. 1x per week).
Dranken	Groentesappen/smoothies met oxaalzuurrijke groenten, zoals bieten, wortel en/of spinazie. Sterke zwarte thee. Chocolademelk. Rijstdrink.	Slappe zwarte thee (bijv. ≤ 3 glazen/dag). Limonade van vruchtenlimonade-siroop, alléén sterk verdund Tomatensap en pruimensap (≤ 1 glas per dag).
Diversen	Cacao en producten met cacao, zoals chocola, brownie, hagelslag, chocolade- en hazelnootpasta. Amandelen en producten met amandelen of amandelspijs zoals amandelbroodje, gevulde koek en marsepein. Cashewnoten, pistachenoten en pinda's, pindakaas, pindasaus. Sesampasta (tahin). Chips.	Olijven. Tomatenpuree, tomatenketchup. sojasaus/ketjap. Pecannoten en walnoten (bijv. ≤ 2 x per week 1 klein handje).
Voedingssupplementen	Kurkuma en kaneel *** en chaga paddenstoelen.	

Tabel 2. Oxaalzuurrijke voedingsmiddelen.

* Sterfruit wordt afgeraden bij CNS G3-5. Zie [DNN PP Sterfruit](#).

** Effect op niersteenvorming van deze fruitsoorten is onduidelijk, door zowel positieve effecten (kalium,

vezel, citraat) als negatief effect (oxaalzuur). De *EAU guidelines on urolithiasis* stelt dat gebruik van groente en fruit aangemoedigd moet worden.
*** Wel als specerij bij bereiding te gebruiken.

Bij EH en oxalaatnefropathie wordt een zeer strenge oxaalzuurbepierking geadviseerd van max. 40-50 mg oxaalzuur per dag. Zie hiervoor [DNN BL Analyzelijst Oxaalzuur](#).

Concluserend: Oxaalzuur speelt een sleutelrol bij de vorming van CaOx-nierstenen, EH en het ontstaan oxalaatnefropathie. Het beperken / vermijden van oxaalzuurrijke voedingsmiddelen (genoemd in tabel 2) draagt bij aan de preventie van het ontstaan van nierstenen bij idiopatische steenvormers. Bij EH en oxalaatnefropathie wordt een strenger dieet met maximaal 40-50 mg oxaalzuur per dag geadviseerd.

6.6. Vitamine C

Inname van grote hoeveelheden vitamine C kan resulteren in hogere endogene oxalogenese en hogere oxalaatabsorptie in de darm, uiteindelijk resulterend in een hogere oxalaatuitscheiding in de urine en mogelijk tot hyperoxalurie. In de literatuur is geen consensus over de maximale inname; het varieert tussen 1000 en 2000 mg per dag. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine C voor volwassenen is 75 mg/dag. In Nederland is geen aanbevolen bovengrens vastgesteld. Een vitamine C deficiëntie komt zelden voor. De US Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine heeft wel een 'upper limit' voor vitamine C vastgesteld op 2000 mg/dag. Vitamine C wordt in het jejunum en ileum opgenomen.

Massey et al. (2005) bestudeerden het effect van vitamine C-suppletie op urine-oxalaat in een gerandomiseerde, cross over, gecontroleerde opzet waarbij proefpersonen (29 steenvormers en 19 op leeftijd- en geslacht gematchte niet-steenvormers), een gecontroleerd dieet consumeerden met of zonder 2x per dag 1000 mg vitamine C. Van de 48 deelnemers werden er 19 (12 steenvormers, 7 niet-steenvormers) geïdentificeerd als responders. Bij hen was na inname van vitamine C suppletie de oxalaatuitscheiding met meer 10% toegenomen. Volgens de onderzoekers kwam dit door zowel een met 31% toegenomen oxalaatabsorptie als een toename in de endogene oxalaatsynthese met 39%.^[39] Het effect van een hoge inname van vitamine C is ook onderzocht in een transversale studie onder 3348 deelnemers, zowel steenvormers als niet-steenvormers in de Health's Professionals Follow-up Study, de Nurses' Health Study I en de Nurses' Health Study II. De consumptie van ≥ 1000 mg vitamine C per dag was gerelateerd aan 6,8 mg/dag hogere urine-oxalaatuitscheiding in vergelijking met deelnemers die minder dan 90 mg vitamine C per dag consumeerden ($P < 0,001$).^[56]

Omdat gebruik van groenten en fruit, zoals in het DASH dieet, is geassocieerd met een verminderd risico op niersteenvorming, is beperking van deze vitamine C-rijke voedingsmiddelen echter niet wenselijk.

Concluserend: Een hoge vitamine C-inname (via suppletie) is geassocieerd met een hogere urine-oxalaatuitscheiding. Gebruik van groente en fruit volgens de Richtlijnen Goede Voeding moet worden geadviseerd. Het vitaminepreparaat voor RYGB bevat 120 mg vitamine C; het is niet bekend welk deel wordt opgenomen. Het vitaminepreparaat voor dialyse bevat 100-120 mg vitamine; hiervan is niet bekend welk deel wordt uitgedialyseerd. In alle andere gevallen moet vitamine C suppletie worden ontraden, zeker als de dosering vitamine C $\geq 100\%$ ADH ligt. Bij gebruik van een multivitaminen supplement bij voorkeur kiezen voor een variant met een dosering van max. 50% ADH.

6.7. Natrium en zout (NaCl)

Door een hoge zoutinname neemt de calciumuitscheiding met de urine toe; dit wordt niet veroorzaakt door natrium maar door het chloride in zout. Daarnaast blijkt ook de citraatuitscheiding af te nemen waarmee de kans op calciumneerslagen groter wordt. Tenslotte blijkt het risico op nierstenen toe te nemen bij een hogere natrium:kaliumratio in de voeding. ^[5]

Concluderend: Een voeding met veel zout verhoogt het risico op nierstenen. Aangenomen wordt dat dit ook geldt voor het ontstaan van oxalaatnefropathie. Geadviseerd moet worden om conform *Richtlijnen goede voeding* niet meer dan 6 gram zout per dag te gebruiken.

6.8. Cafeïne en alcohol

Bij gebruik van grote hoeveelheden cafeïne (meer dan 300 mg/dag) neemt de calciumuitscheiding met de urine toe en wordt de intestinale calciumsecretie gestimuleerd. Ook bij een grotere inname van alcohol neemt de calciumuitscheiding toe doordat de cortisolproductie toeneemt. Hierdoor vermindert zowel de actieve calciumabsorptie in de darm als de reabsorptie van calcium in de nieren. ^[67]

Concluderend: Nadelig effect zal pas optreden bij een structureel gebruik van meer dan 4 koppen koffie per dag. In dat geval kan cafeïnevrije koffie een oplossing zijn. Adviseer conform *Richtlijnen goede voeding* geen alcohol te drinken, of in ieder geval niet meer dan 1 glas per dag.

6.9. Kalium

Uit kaliumsuppletiestudies blijkt dat een hogere kaliuminname leidt tot een verminderde calciumuitscheiding. Groente en fruit kunnen zowel vanwege het hoge kaliumgehalte als hoge citraat- en bicarbonaatgehalte een bijdrage leveren aan de preventie van nierstenen. Als kalium gesuppleerd moet worden, gaat de voorkeur uit naar kaliumcitraat boven kaliumchloride. ^[45]

Concluderend: Een kaliumrijke voeding speelt een rol bij de preventie van nierstenen. Aangenomen wordt dat dit ook geldt voor het ontstaan van oxalaatnefropathie. De Richtlijnen Goede Voeding, met extra aandacht voor het gebruik van groenten en fruit, kunnen hiervoor worden gehanteerd. Vermijd of beperk echter soorten met hoog tot zeer hoog oxaalzuurgehalte.

6.10. Magnesium

Magnesium zorgt ervoor dat calcium in de urine in opgeloste vorm aanwezig blijft en kan zich net als calcium in de darm binden aan oxaalzuur. Uit een observationele studie bleek dat een magnesiumrijke voeding omgekeerd geassocieerd was met het risico op nierstenen. Magnesiumoxalaat is meer in oplossing in de urine dan calciumoxalaat, waardoor het minder kans geeft op de vorming van nierstenen. Magnesiumsuppletie kan de intestinale absorptie van oxaalzuur en daarmee de oxalaatuitscheiding verminderen. ^[5,59]

Concluderend: Een magnesiumrijke voeding speelt mogelijk een rol bij de preventie van nierstenen. Aangenomen wordt dat dit ook geldt voor het ontstaan van oxalaatnefropathie. De *Richtlijnen goede voeding* kunnen hiervoor worden gehanteerd. Vermijd of beperk echter magnesiumrijke voedingsmiddelen met een hoog tot zeer hoog oxaalzuurgehalte, zoals bepaalde groentesoorten en noten.

6.11. Vocht

Een ruime vochtinname zorgt ervoor dat calciumoxalaatverzadiging van de urine in de tubuli laag blijft en daarmee kristallisatie afneemt. Dehydratie moet dan ook worden voorkomen. De European Association of Urology (EAU) adviseert minimaal 2,5-3 liter per

dag te drinken en de vochtinname over de hele dag te verdelen (circadiaans drinken; inname van 500 ml voor de nacht). ^[5,20]

Het effect van vruchtensappen wordt voornamelijk bepaald door de aanwezigheid van citraat of bicarbonaat. Als waterstofionen aanwezig zijn, is het netto resultaat neutralisatie. Als er echter kalium aanwezig is, worden zowel de pH als het citraat verhoogd. De EAU adviseerde in een eerdere richtlijn alléén pH-neutrale dranken te drinken. ^[20] Dit is echter gebaseerd op een aanname uit één onderzoek waarin Shuster et al. (1992) concludeerden dat 'onthouding van consumptie van frisdrank doeltreffend is voor degenen met een hoge inname van frisdrank dat is aangezuurd met fosforzuur zonder citroenzuur'. ^[50] Er is geen aanvullende literatuur gevonden over het effect van de pH van dranken op niersteen-vorming. ^[63]

Bij darmfalen door een short bowel syndroom wordt een vochtinname geadviseerd waarbij de urineproductie minimaal 800 ml per 24 uur is (met ≥ 20 mmol natrium/L). Hierbij is de keuze van dranken van belang:

- beperk de hoeveelheid hypotone dranken tot maximaal 500 ml per 24 uur (hypotone dranken veroorzaken een groter verlies van water en natrium via het stoma)
- beperk de hoeveelheid hypertone dranken tot maximaal 500 ml per 24 uur (hypertone dranken veroorzaken osmotische diarree alsmede verlies van natrium als de hypertone drank geen zout bevat)
- vul aan met isotone dranken of ORS, in kleine hoeveelheden verdeeld over de dag (let op: isotone sportdranken bevatten vaak onvoldoende zout; gebruik bij voorkeur dranken met >90 mmol natrium/L (5 g zout/L), 110-140 mmol glucose/L (2-2,5 g/L) en ± 290 mOsmol/L. ^[64,65]

Concluderend: Een ruim vochtgebruik moet worden gestimuleerd om (relatieve) uitdroging te voorkomen. Nachtelijke urineproductie moet bij voorkeur direct worden gecompenseerd. De pH van dranken lijkt geen invloed te hebben. Suikerhoudende dranken en dranken met toegevoegde glucose-fructose siroop (HFC, FGS en GFS) moeten worden ontraden. Zie 6.12 fructose. Bij darmfalen gelden aangepaste adviezen.

6.12. Fructose

Er is veel onderzoek verricht naar het verband tussen de inname van fructose en het ontstaan van nierstenen. In een grote prospectieve studie van Taylor & Curhan (2008) in drie cohorten, 93.730 oudere vrouwen in de Nurses Health Study I (NHS I), 101.824 jongere vrouwen in de Nurses Health Study II (NHS II) en 45.994 mannen in de Health Professionals Follow-up Study (HPFS), werd gevonden dat het relatieve risico op het krijgen van nierstenen 1,27 tot 1,37 was voor personen in het hoogste kwintiel van de totale inname van fructose (dus inclusief sacharose). ^[57]

Ferraro et al. (2013) hebben 194.095 deelnemers >8 jaar gevolgd en analyseerden het verband tussen de inname van verschillende soorten dranken en de incidentie van nierstenen. De resultaten toonden aan dat sommige dranken, zoals met suiker gezoete cola, met suiker gezoete niet-cola, punch en kunstmatig gezoete niet-cola de incidentie van nierstenen verhoogden. De consumptie van andere dranken, zoals thee, cafeïnehoudende en cafeïnevrije koffie, wijn, bier en sinaasappelsap verlaagde het relatieve risico op nierstenen. ^[20] Opvallend is het lagere relatieve risico van thee, aangezien thee een oxaalzuurbevattende drank is. Het oxaalzuurgehalte in thee is echter mede afhankelijk van de tijd dat de thee getrokken wordt (hoe sterker, hoe meer oxaalzuur). Groene thee en kruidenthee bevatten minder oxaalzuur dan zwarte thee. ^[49] Fructose kan via verschillende mechanismen niersteenvorming beïnvloeden. Koolhydraten, samen met aminozuren, leveren het grootste deel van het koolstof dat nodig is voor de synthese van glyoxylaat en oxalaat. Fructose is mogelijk een belangrijk voedingssuiker dat de productie van oxalaat beïnvloedt. Fructose bevordert ook de

calcium- en oxalaatuitscheiding. Door een hoge fructose-inname neemt het risico op insulineresistentie toe, wat op zijn beurt door een lagere ammoniakproductie is geassocieerd met een lagere pH van de urine, een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van nierstenen. Tenslotte wordt een deel van het fructose omgezet in urinezuur en kan zo een bijdrage leveren aan het ontstaan van urinezuurstenen. [20,57]

Aangetekend moet worden dat deze onderzoeken zijn uitgevoerd in de Verenigde Staten, waar veel vaker glucose-fructose siroop (HFCS, FGS of GFS) wordt toegevoegd aan producten dan in Europa. Zie [DNN PP Urinezuur](#).

Concluderend: Beperking van fructose (met uitzondering van de aanbevolen hoeveelheid fruit) en suiker moet worden nagestreefd.

6.13. Dierlijk eiwit

Een voeding rijk aan dierlijk eiwit kan bijdragen aan het ontstaan van acidose. Acidose (pH van de urine < 5.5) leidt tot een verhoogde uitscheiding van calcium, oxaalzuur en urinezuur en een verminderde uitscheiding van citraat. Daarnaast is dierlijk spierweefsel rijk aan purine en daarmee een belangrijke leverancier van urinezuur. [34] Zie [DNN PP Urinezuur](#).

Concluderend: Adviseer gebruik van eiwitrijke dierlijke niet-zuivel producten conform Richtlijnen Goede Voeding. Stimuleer een meer plantaardig voedingspatroon. Plantaardige voedingsmiddelen bevatten echter in tegenstelling tot dierlijke voedingsmiddelen oxaalzuur. Het gebruik van voedingsmiddelen met een hoog tot zeer hoog oxaalzuur-gehalte dient vermeden te worden.

6.14. Vet

Er zijn nog niet veel studies gedaan naar de invloed van een vetarm dieet op de uitscheiding van oxalaat in de urine, terwijl het een belangrijke rol lijkt te spelen bij de vorming van EH en bijgevolg niersteenvorming. Een vetrijk dieet bij ratten na een RYGB resulteerde in EH. Op een vetbeperkt dieet daalde de oxaalzuuruitscheiding significant met 32%. [7] Na RYGB zorgt een vertraagde menging van voedingsmiddelen met lipase-enzymen en galzouten, plus het verkorte gemeenschappelijke kanaal - korter in vergelijking met vóór de operatie - voor malabsorptie van vet. [31] Colestyramine bindt galzuur waardoor de permeabiliteit van de darm voor oxaalzuur afneemt en ook oxalaat direct bindt. Resultaten in studies zijn echter niet eenduidig. [14] Sevelamerhydrochloride (Renagel®) kan eveneens vetzuren binden, maar leidt niet tot een significante vermindering van de oxaalzuur uitscheiding. [49]

Concluderend: Bij hyperoxalurie als gevolg van malabsorptie is een vetbeperking geïndiceerd. Colestyramine bindt vrije vetzuren in de darm waardoor de permeabiliteit van de darm voor oxaalzuur afneemt.

6.15. Vitamine B6

Vitamine B6 wordt met name geleverd door granen, vlees, vis, eieren, kaas, aardappelen en bepaalde groente- en fruitsoorten. Er is ook gerapporteerd dat pyridoxine door bacteriën in het colon geproduceerd kan worden. Het is echter nog onduidelijk in welke mate dit wordt opgenomen en wat de bijdrage aan de totale inname is. Vitamine B6-deficiëntie lijkt zeldzaam in Nederland. [67]

Aangenomen werd dat hyperoxalurie bij malabsorptiesyndromen (zoals te zien is in RYGB) deels te wijten is aan vitamine B6-tekort. Hoewel vitamine B6 net als veel andere B-vitamines in het jejunum wordt opgenomen, wordt in de praktijk een tekort niet vaak gezien. De hoeveelheid vitamine B6 in de vitaminesuppletie-preparaten na metabole chirurgie is laag in vergelijking met de andere B-vitamines.

AR Oxaalzuur, (CaOx)nierstenen en oxalaatnefropathie - versie 4, 09/2024 - status definitief - geldig tot 2029

Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactpersoon(en) : Angélique van Empel – van den Braak, diëtist nierziekten Bernhoven Uden

Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg

Goedgekeurd door : DNN WG richtlijnen met instemming van NFN sectie richtlijnen

Afdrukdatum : 22-9-2024

Pagina 20 van 27

Concluderend: Een vitamine B6-deficiëntie speelt waarschijnlijk geen sleutelrol bij het induceren van hyperoxalurie bij RYGB-patiënten. Belangrijk is wel na te gaan of de aanbevolen vitamine suppletie volgens voorschrift wordt geslikt.

7. Referentiewaarden bloed en urine

Algemene referentiewaarden voor bloed staan in tabel 3; referentiewaarden voor urine staan in tabel 4. ^[44] Streefwaarden bij bepaalde ziektebeelden kunnen afwijken van de referentiewaarden. Zie [DNN AR Referentie- en streefwaarden en formules](#).

Biochemische parameters – bloed		Referentiewaarde
Bloedgas analyse	pH	7.35-7.45
	pCO ₂	35-48 mmHg of 4.7-6.4 kPa
	pO ₂	75-100 mmHg of 10.3-13.3 kPa
	HCO ₃	21-27 mmol/L
	Base Excess	-3 tot +3 mmol/L
Calcium (gecorrigeerd voor albumine)		2.10-2.55 mmol/L
Calcium (geïoniseerd)	capillair	1.20-1.30 mmol/L
	veneus	1.24-1.34 mmol/L
Chloor	veneus	97-107 mmol/L
Fosfaat		0.9-1.5 mmol/L
Kalium		3.5-5.0 mmol/L
Kreatinine (enzymatisch)		♂: 45-100 µmol/L / ♀: 45-80 µmol/L
Magnesium		0.7-1.0 mmol/L
Natrium		1.20-1.30 mmol/L
Urinezuur		♂: 0.20 – 0.42 mmol/L ♀: 0.12-0.34 mmol/L

Tabel 3. Referentiewaarden biochemie bloed.

Biochemische parameters – urine	Referentiewaarde
Calcium	< 8 mmol/24 uur
Citraat	1.0-3.5 mmol/24 uur
Fosfaat	10-40 mmol/24 uur
Kalium	25-125 mmol/24 uur
Kreatinine	♂: 13-18 mmol/24 uur / ♀: 7-13 mmol/24 uur
Magnesium	3.0-5.0 mmol/24 uur
Natrium	100 mmol/24uur
Oxaalzuur	0.3-0.6 mmol/24 uur
Urinezuur	1.2-4.0 mmol/24 uur

Tabel 4. Referentiewaarden biochemie urine.

In de richtlijn van de European Association of Urology (EAU) worden grenswaarden voor interventie genoemd. Zie hiervoor tabel 5. ^[20]

Biochemische parameters – urine	Grenswaarde voor interventie	Mogelijke oorzaken
pH	Continu > 5.8	Renale tubulaire acidose
	Continu > 7.0	Infectie
	Continu < 5.8	Verminderde ammoniagenese, hoge zuur-belasting uit dieet
Soortelijk gewicht	> 1.010	Onvoldoende vochtinname
Calcium	♂ > 7.5 mmol/24 uur ♀ > 6.3 mmol/24 uur	Hyperparathyreoïdie, vit. D tekort, maligniteit
Oxaalzuur	> 0.5 mmol/24 uur	Hyperoxalurie, verhoogde inname, EH, darmziekte, verhoogde productie
	> 1.0 mmol/24 uur	Primaire hyperoxalurie
Urinezuur	♂ > 5 mmol/24 uur ♀ > 4 mmol/24 uur	Hyperuricemie, jicht
Citraat	< 2.5 mmol/24 uur	Hypocitraturie, hoge zuurbelasting uit dieet, renale tubulaire acidose, hypokaliëmie
Magnesium	< 3.0 mmol/24 uur	Hypomagnesiëmie, lage magnesium-inname uit dieet, chronische diarree
Fosfaat	> 35 mmol/24uur	Hyperfosfaturie
Ammonium	> 50 mmol/24 uur	
Cystine	> 0.8 mmol/24 uur	Cystinurie
Natrium	> 100 mmol/24 uur	Hoge zoutinname

Tabel 5. Grenswaarden voor interventie n.a.v. biochemie urine.

8. Behandeling van EH

De behandeling van hyperoxalurie c.q. preventie van (recidief) oxalaatnefropathie bestaat uit:

- Veel drinken, zo veel mogelijk de klok rond, en (nachtelijke) dehydratie vermijden; streef naar een urineproductie van ≥ 2 liter/24 uur (bewezen effectief); aangepast bij verminderde of afwezige urineproductie door nierfalen.
- Calciuminname/calciumsuppletie rond de maaltijden, zodat meer oxaalzuur in de darm gebonden wordt en de oxalurie afneemt.
- Oxaalzurbepierking (max. 40-50 mg/dag) en voorkom pieken in een maaltijd (bewezen effectief).
- Geen vitamine C suppletie (>100% ADH; m.u.v. vitaminesuppletie protocollair voorgeschreven na metabole chirurgie of bij dialyse); voedingssupplement kurkuma ontraden, vitamine B6-deficiëntie uitsluiten.
- Waar mogelijk toepassing van de overige beïnvloedende factoren (natrium kalium, magnesium, dierlijk eiwit, fructose).
- pH van de urine verhogen middels citraat, correctie van metabole/renale acidose middels natriumbicarbonaat en/of suppletie van magnesium.
- Geen lisdiuretica (furosemide en bumetanide; deze verhogen de calciumuitscheiding).
- Bij malabsorptie een vetbeperkt dieet en colestyramine om vrije vetzuren weg te vangen (beperkt onderzocht met wisselende effectiviteit).
- Bij exocriene pancreasinsufficiëntie adequate pancreasenzym-suppletie (effect op oxalurie is niet onderzocht).
- Probiotica om de groei van oxalaat-afbrekende bacteriën te bevorderen is slechts beperkt onderzocht en tot nu toe niet erg effectief gebleken. ^[49]

Bovenstaande maatregelen kunnen ook bij patiënten met malabsorptie (ook na RYGB) en beginnende nierschade een belangrijke preventieve bijdrage leveren om oxalaat-nefropathie en/of niersteenvorming te voorkomen.

9. Niertransplantatie bij patiënten met EH of oxalaatnefropathie

Niertransplantatie bij patiënten met eindstadium nierfalen als gevolg van oxalaatnefropathie is niet zonder risico aangezien er zonder preventieve maatregelen een aanzienlijke kans op recidief is. Nog jaren na de transplantatie kan er sprake zijn van hyperoxalurie als gevolg van langdurige afgifte van oxalaat uit de weefsels. Er zijn verschillende oorzaken voor een recidief oxalaatnefropathie beschreven, zoals gastro-enteritis (dehydratie), sepsis met anurie of inadequate suppletie van pancreasenzymen. [48]

Voor patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, kan hemodialyse ook in de eerste dagen na de transplantatie nodig zijn om herhaling van oxalaatnefropathie te voorkomen. Een levende donor heeft de voorkeur, zodat de oxaalzuurspiegel van de patiënt voor de operatie zo laag mogelijk kan worden gebracht. Aanvankelijk werd gedacht dat hemodialfiltratie (HDF) effectiever is in het verwijderen van oxaalzuur dan hemodialyse. In recenter onderzoek werd dit niet bevestigd, mogelijk doordat ook de hemodialyse (HD) technieken inmiddels sterk verbeterd zijn. [19] De streefwaarde oxaalzuur voor transplantatie is <30-50 $\mu\text{mol/L}$.

Onderstaand een voorbeeld protocol:

Eerste voorbereiding	1 week voor (bij levende donor) of vanaf moment van transplantatie (bij postmortale donor)	Directe posttransplantatie periode	Zodra de urineproductie ≥ 2 liter/24 uur is
Dieet passend bij preventie CaOx-nierstenen, o.a. oxaalzuurbepoort dieet (40–50 mg/dag), mits passend bij chronische nierschade.	Volledige oxaalzuur-vrije drink- of sondevoeding	Volledige oxaalzuur-vrije drink- of sondevoeding	Drink- of sondevoeding stop. Dieet passend bij preventie CaOx-nierstenen, o.a. oxaalzuurbepoort dieet (40–50 mg/dag)
Cholestyramine 3dd 4 gram	Dagelijks langdurige hemodialyse	Dagelijks langdurige hemodialyse	Hemodialyse stop.
Natriumbicarbonaat 3dd 1-2x 500 mg		Start immunosuppressiva.	Vochtinnname zodanig dat diurese ≥ 2 liter/24 uur is.
Calciumsuppletie (calciumcitraat/calciumcarbonaat) tijdens de maaltijden		Geen lisdiuretica	Geen lisdiuretica Evt. calciumsuppletie (calciumcitraat/calciumcarbonaat) tijdens de maaltijden

Tabel 6. Voorbeeld protocol transplantatie bij EH of oxalaatnefropathie. [48 aangepast]

10. Literatuur

1. Abegg, K., Gehring, N., Wagner, C. A., Liesegang, A., Schiesser, M., Bueter, M., & Lutz, T. A. (2013). Roux-en-Y gastric bypass surgery reduces bone mineral density and induces metabolic acidosis in rats. *American Journal of Physiology*, 305(9), 999-1009. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00038.2013>
2. Attala, K., De, S., & Monga, M. (2014). Oxalate content of food: A tangled web. *Urology*, 84(3), 555-560. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.03.053>
3. Bargagli, M., Tio, M. C., Waikar, S. S., & Ferraro, P. M. (2020). Dietary oxalate intake and kidney outcomes. *Nutrients*, 12, 2673. <https://doi.org/10.3390/nu12092673>
4. Boerlage T. C. C., Acherman, Y. I. Z., Houweling, S. T., Holleman, F., & Gerdes, V. E. A. (2017). Bariatrische chirurgie: hoe, wanneer, wat en bij wie? *Nederlands4 Tijdschrift voor Geneeskunde*, 161:D1249

AR Oxaalzuur, (CaOx)nierstenen en oxalaatnefropathie - versie 4, 09/2024 - status definitief - geldig tot 2029

Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactperso(o)n(en) : Angélique van Empel – van den Braak, diëtist nierziekten Bernhoven Uden

Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede / Alliantie Voeding in de Zorg

Goedgekeurd door : DNN WG richtlijnen met instemming van NFN sectie richtlijnen

Afdrukdatum : 22-9-2024

Pagina 23 van 27

5. Borghi, L., Meschi, T., Maggiore, U., & Prati, B. (2006). Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutrition Reviews*, 64(7), 301-312.
<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00214.x>
6. Canales, B. K., & Hatch, M. (2014). Kidney stone incidence and metabolic urinary changes after modern bariatric surgery: review of clinical studies, experimental models, and prevention strategies. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(4), 734-742. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.03.026>
7. Canales, B. K., & Hatch, M. (2017). Oxalobacter formiigenes colonization normalizes oxalate excretion in an gastric bypass model of hyperoxaluria. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13(7), 1152-1157.
<https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.03.014>
8. Carswell, K. A., Vincent, R. P., Belgaumkar, A. P., Sherwood, R. A., Amiel, S. A., Patel, A. G., & Le Roux, C. W. (2014). The effect of bariatric surgery on intestinal absorption and transit time. *Obesity Surgery*, 24(5), 796-805.
<https://doi.org/10.1007/s11695-013-1166-x>
9. Chai, W., & Liebman M. (2005). Effect of different cooking methods on vegetable oxalate content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(8), 3027-3030.
<https://doi.org/10.1021/jf048128d>
10. Costello, J. F., Sadovnic, M. J., & Cottington, E. M. (1991). Plasma oxalate levels rise in hemodialysis patients despite increased oxalate removal. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1991(1), 1289-129 <https://doi.org/10.1681/ASN.V1121289>
11. Curhan, G. C., Willett, W. C., Speizer, F. E., Spiegelman, D., & Stampfer, M. J. (1997). Comparison of dietary calcium and other nutrients as factor affecting the risk for kidney stones in woman. *Annals of Internal Medicine*, 126(7), 497-504.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-7-199704010-00001>
12. Curhan, G. C., & Taylor, E. N. (2008). 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney International*, 73(4), 489-496.
<https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002708>
13. De Martines, D. G. L., Gianotten, S., Wetzels, J. F. M., & Van der Meijden, W. A. G. (2019). Secondary hyperoxaluria due to pancreatic insufficiency. *The Netherlands Journal of Medicine*, 77(08), 287-292
14. Demoulin, N., Aydin, S., Gillion, V., Morelle, J., & Jadoul, M. (2021). Pathophysiology and management of hyperoxaluria and oxalate nephropathy: A review. *American Journal of Kidney Diseases*. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.018>
15. Deurvorst, S. E., Alberga, J. J., Van Tellingen, A., & Flens, M. J. (2018). Oxalaat-nefropathie door malabsorptiesyndromen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 162:D2782
16. Dutch Audit for Treatment of Obesity (DATO, z.d.). Geraadpleegd op 27 april 2020, van <https://dica.nl/jaarrapportage-2018/dato>
17. Dutch Society for Metabolic and Bariatric Surgery (DSMBS, z.d.). *Spoedeisende zorg voor bariatrische patient*. Geraadpleegd op 8 juni 2020, van <https://www.dsmbs.nl/wp-content/uploads/2019/07/seh-poster.pdf>.
18. Erfocentrum (z.d.). *Primaire hyperoxalurie*. Geraadpleegd op 28 september 2019, van <https://erfelijkheid.nl/ziektes/primaire-hyperoxalurie>.
19. Ermer, T., Kopp, C., Asplin, J. R., Granja, I., Perazella, M. A., Reichel, M., ... Knauf, F. (2017). Impact of regular or extended hemodialysis and hemodiafiltrations in patients with end-stage renal disease. *Kidney International Reports*, 2(6), 1050-1058. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.06.002>
20. European Association of Urology, (EAU, 2023). *Guidelines on Urolithiasis*. Geraadpleegd op 15 januari 2024, van <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
21. Ferraro, P. M., Taylor, E. N., Gambaro, G., & Curhan, G. C. (2013). Soda and other beverages and the risk of kidney stones. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 8(8), 1389-1395. <https://doi.org/10.2215/CJN.11661112>

22. Ferraro, P. M., Bargagli, M., Trinchieri, A., & Ferraro, P. M. (2020). Risk of kidney stones: Influence of dietary factors, dietary patterns, and vegetarian-vegan diets. *Nutrients*, 12, 779. <https://doi.org/10.3390/nu12030779>
23. Foley, K. F., & Boccuzzi, L. (2010). Urine Calcium: Laboratory measurements and clinical utility. *Labmedicine*, 41(11), 683-686. <https://doi.org/10.1309/LM9SO94ZNBHEDNTM>
24. Groothoff, P. (2018). Oorzaak van primaire hyperoxalurie. Geraadpleegd op 26 april 2020, van <https://www.nieren.nl/bibliotheek/148-primaire-hyperoxalurie-ph/1312-wat-is-primaire-hyperoxalurie>
25. Harvard T. H. Cha School of Public Health Nutrition Department. (z.d.) Geraadpleegd op 1 mei 2020, van <https://regepi.bwh.harvard.edu/health/Oxalate/files>
26. Holmes, R. P., & Assimos, D. G. (1998). Glyoxylate synthesis and its modulation and influence on oxalate synthesis. *The Journal of Urology*, 160(5), 1617-1624. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)62363-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)62363-2)
27. Holmes, R. P., & Kennedy, M. (2000). Estimation of the oxalate content of foods and daily oxalate intake. *Kidney International*, 57(4), 1667-2000. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00010.x>
28. Holmes, R. P., Goodman, H. O., & Assimos, D. G. (2001). Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney International*, 59(1), 270-276. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00488.x>
29. Jansen-Burg, W., Van der Kaaden, I., Den Otter, J., Punt, M., Slabbekoorn, A., Smelt, M. ... Westerlaken, S. (2017). Dieetbehandelingsrichtlijn Bariatrische chirurgie bij obesitas II en III. In C. Bijl, H. Ruinemans, E. Te Nijenhuis, M. Admiraal, E. Vanhauwaert, F. Neelemaat & D. De Leeuw, D. (Reds), *Dieetbehandelingsrichtlijnen*. 20/10 Uitgevers.
30. Kato, Y., Yamaguchi, S., Yachiku, S., Nakazono, A., Hori, J.-I., Wada, N., & Hou, K. (2004). Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology*, 63(1), 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.09.057>
31. Koopman, Y. (2017). *Dietary treatment, preventing calcium oxalate stones after Roux-en-Y Gastric Bypass procedure. A review of the latest evidence*. [Ongepubliceerde bachelor thesis]. Wageningen University & Research.
32. Kumar, R., Lieske, J. C., Collazo-Clavell, M. L., Sarr, M. G., Olson, E., Vrtiska, T. J., ... Li, X. (2011). Fat malabsorption and increased intestinal oxalate absorption are common after roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surgery*, 149(5), 654-661. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.11.015>
33. Lamarche, J., Nair, R., Peguero, A., & Courville, C. (2011). Vitamin C-induced oxalate nephropathy. *International Journal of Nephrology*, article ID 146927. <https://doi.org/10.4061/2011/146927>
34. Leone, A., Fernández-Montero, A., De la Fuente-Arrillaga, C., Martínez-González, M. Á., Bertoli, S., Battezzati, A., & Bes-Rastrollo, M. (2017). Adherence to the Mediterranean dietary pattern and incidence of nephrolithiasis in the Seguimiento Universidad de Navarra follow-up (SUN) cohort. *American Journal of Kidney Diseases*, 70(6), 778-786. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.06.027>
35. Li, H., Klett, D. E., Littleton, R., Elder, J. S. & Sammon, J. D. (2014). Role of insulin resistance in uric acid nephrolithiasis. *World Journal of Nephrology*, 3(4), 237-242. <https://doi.org/10.5527/wjn.v3.i4.237>
36. Lieske, J. C., Mehta, R. A., Milliner, D. S., Rule, A. D., Bergstralh, E. J., & Sarr, M. G. (2015). Kidney stones are common after bariatric surgery. *Kidney International*, 87(4), 839-845. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.352>
37. Maalouf, N. M., Tondapu, P., Guth, E. S., Livingston, E. H., & Sakhaee, K. (2010). Hypocitraturia and hyperoxaluria after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *The Journal of Urology*, 183(3), 1026-1030. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.11.022>

38. Marengo, S. R., & Romani, A. M. (2008). Oxalate in renal stone disease: the terminal metabolic that just won't go away. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 4(7), 368-377. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0845>
39. Massey, L. K., Lieman, M., & Kynast-Gales, S. A. (2005). Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *The Journal of Nutrition*, 135(7), 1673-1677. <https://doi.org/10.1093/jn/135.7.1673>
40. Matlaga, B. R., Shore, A. D., Magnusson, T., Clark, J. M., Johns, R., & Makary, M. A. (2009). Effect of gastric bypass surgery on kidney stone disease. *The Journal of Urology*, 181(6), 22573-2577. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.02.029>
41. Meschi, T., Maggiore, U., Fiaccadori, E., Schianchi, T., Bosi, S., Adorni, G., ... Borghi, L. (2004) The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney International*, 66(6), 2402-2410. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66029.x>
42. Mitchell, T., Kumar, P., Reddy, T., Wood, K. D., Knight, J., Assimos, D. G., & Holmes, R. P. (2018). Dietary oxalate and kidney stone formation. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 316(3), 409-413. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00373.2018>
43. Nazzari, L., Puri, S., & Goldfarb, D. S. (2016). Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(3), 375-382. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv005>
44. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. (NVKC) *Alles over testen*. Geraadpleegd op 12 mei 2023, [Home | Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde \(allesovertesten.nl\)](https://www.allesovertesten.nl)
45. Nierstichting (2022). *Op zoek naar betere zoutvervangers*. Geraadpleegd op 20 september 2024, van <https://nierstichting.nl/nieuws/2022/07/op-zoek-naar-betere-zoutvervangers/>
46. Park, A. M., Storm, D. W., Fulmer, B. R., Still, C. D., Wood, G. C., & Hartle, J. E. (2009). A prospective study of risk factors for nephrolithiasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *The Journal of Urology*, 182(5), 2334-2339. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.044>
47. Prezioso, D., Strazzullo, P., Lotti, T., Bianchi, G., Borghi, L., Caione, P., ... Zattoni, F. (2015). Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 87(2), 105-120. <https://doi.org/10.4081/aiua.2015.2.105>
48. Roodnat, J. I., De Mik-Van Egmond, A. M. E., Visser, W. J., Berger, S. P., Van der Meijden, W. A. G., Knauf, F., ... Hoorn, E. J. (2017). A successful approach to kidney transplantation in patients with enteric (secondary) hyperoxaluria. *Transplantation direct*, 3(12), e331-e338. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000748>
49. Rosenstock, J. L., Joab, T. M. J., DeVita, M. V., Yang, Y., Sharma, P. D., & Bijol, V. (2021). Oxalate nephropathy: a review. *Clinical Kidney Journal*, sfab145 <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab145>
50. Shuster, J., Jenkins, A., Logan, C., Barnett, T., Riehle, R., Zackson, D., ... Schnarch, S. (1992). Soft drink consumption and urinary stone recurrence: A randomized prevention trial. *Journal of Clinical Epidemiology*, 45(8), 911-916. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90074-W](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90074-W)
51. Siener, R., Hönow, R., Seidler, A., Viss, S., & Hesse, A. (2006) Oxalate contents of species of the Polygonaceae, Amaranthaceae and Chenopodiaceae families. *Food Chemistry*, 98(2), 220-224. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.05.059>
52. Siener, R., Seidler, A., Voss, S., & Hesse, A. (2016) The oxalate of fruit and vegetable juices, nectars and drinks. *Journal of food composition and analysis*, 45, 108-112. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2015.10.004>

53. Sinha, M. K., Collazo-Clavell, M. L., Rule, A., Milliner, D. S., Nelson, W., Sarr, M. G., ... Lieske, J. C. (2007). Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney International*, 72(1), 100-107.
<https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002194>
54. Tang, M., Larson-Meyer, D. E., & Liebman, M. (2008). Effect of cinnamon and turmeric on urinary oxalate excretion, plasma lipids, and plasma glucose in healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(5), 1262-1270.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1262>
55. Taylor, E. N., & Curhan, G. C. (2007). Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. *Journal of the American Society of Nephrology*, (18)7, 2198-2204.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2007020219>
56. Taylor, E. N., & Curhan, G. C. (2008a). Determinants of 24-hours oxalate excretion. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, (3)5, 1453-1460.
<https://doi.org/10.2215/CJN.01410308>
57. Taylor, E. N., & Curhan, G. C. (2008b). Fructose Consumption and the Risk of Kidney Stones. *Kidney International*, 73(2), 207-212.
<https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002588>
58. Taylor, E. N., Fung, T. T., & Curhan, G. C. (2009). DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(10), 2253-2259. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009030276>
59. Taylor, E. N., Stampfer, M. J., & Curhan, G. C. (2004). Dietary factors and the risk if incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 3225-3232.
<https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000146012.44570.20>
60. Tondapu, P., Provost, D., Adams-Huet, B., Sims, T., Chang, C., & Sakhaee, K. (2009). Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity Surgery*, 19(9), 1256-1261.
<https://doi.org/10.1007/s11695-009-9850-6>
61. UMCG bepalingenwijzer geraadpleegd op 19 april 2020, van
<https://www.umcg.nl/bw/a4d1f0a0-85dc-441b-bd82-d4d3dd23a9a6>.
62. Van der Beek, E. S. J., Montpellier, V. M., Eland, I., Tromp, E., & Van Ramshorst, B. (2015). Nutritional deficiencies in gastric bypass patients; incidence, time of occurrence and implications for post-operative surveillance. *Obesity Surgery*, 25(5), 818-823. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1456-y>
63. Van Stralen, S. (2019). *Literature study on the effect of the pH of beverages on the development of kidney stones*. [Ongepubliceerd internship report]. Wageningen University & Research.
64. Wierdsma, N. (2016). *Darm- en nierfalen*. [Ongepubliceerde presentatie op DNN Scholing 2016-2017].
65. Wierdsma, N., & Van Rijssen, N. (2023) Dieetbehandelingsrichtlijn Short Bowel Syndroom. In C. Bijl, H. Ruinemans,, E te Nijenhuis, M. Admiraal, E. Vanhauwaert, F. Neelemaat & D. de Leeuw. (Reds.), *Dieetbehandelingsrichtlijnen*. 20/10 Uitgevers.
66. Whitson, J. M., Stackhouse, G. B., & Stoller, M. L. (2010). Hyperoxaluria after modern bariatric surgery: case series and literature review. *International Urology and Nephrology*, 42(2), 369-374. <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9602-5>
67. Witkamp, R. F., & Balvers, M. G. J. (2020). Vitamines – algemeen. In M. Former, G. van Asseldonk, J. Drenth & C. Schuurman (Reds.), *Voedingskennis.nl*. Bohn Stafleu van Loghum.