

Piotr Skrzypczyk, Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska

## Hipocytraturia – znaczenie w rozwoju kamicy układu moczowego

### Hypocitraturia: its importance as a factor in the development of urolithiasis

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Piotr Skrzypczyk, Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii WUM, ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa, tel.: +48 502 507 822, faks: +48 22 317 99 54, e-mail: pskrzypczyk@wum.edu.pl

#### Streszczenie

Anion cytrynianowy to endogeny inhibitor powstawania złogów wapniowych w drogach moczowych. Ponadto przez alkalizację moczu cytryniany zwiększają rozpuszczalność kwasu moczowego i cystyny. Hipocytraturia definiowana jest u dorosłych jako wydalanie cytrynianów z moczem poniżej 320 mg/24 h. Najczęściej stosowane definicje hipocytraturii u dzieci to wydalanie cytrynianów w dobowej zbiórce moczu <365 mg/1,73 m<sup>2</sup>/24 h u chłopców i <310 mg/1,73 m<sup>2</sup>/24 h u dziewczynek; używa się też wskaźnika cytrynianowo-kreatyninowego z porcji moczu: dla dzieci w wieku 0–5 lat <0,42 mg/mg, a powyżej 5. roku życia: <0,25 mg/mg. Hipocytraturia to częsta nieprawidłowość metaboliczna – stwierdza się ją u około 20–60% dorosłych i 10–68% dzieci z kamicą. Na wydalanie cytrynianów z moczem wpływ ma wiele czynników, z których najważniejszym jest wartość pH (krwi, moczu oraz wewnątrzkomórkowe). Większość pacjentów ma tzw. idiopatyczną hipocytraturię, choć występuje ona także w stanach kwasicy, w tym kwasicy kanalikowej dystalnej, hipokaliemii, diecie bogatobiałkowej oraz przy stosowaniu niektórych leków (inhibitory anhidrazy węglanowej, inhibitory konwertazy angiotensyny, diuretyki tiazydowe). U pacjentów z hipocytraturią w pierwszej kolejności należy podjąć modyfikacje dietetyczne, polegające na zwiększeniu ilości przyjmowanych płynów i owoców cytrusowych oraz ograniczeniu spożycia soli i białka. U pacjentów z nawrotową kamicą zastosowanie znajdują preparaty cytrynianów, z których najczęściej stosuje się cytrynian potasu. Alternatywnie można stosować soki cytrusowe, jednak ich korzystne działanie nie jest tak silne i jednoznaczne jak w przypadku komercyjnie dostępnych preparatów cytrynianów.

**Słowa kluczowe:** hipocytraturia, cytryniany, kamica moczowa, dzieci

#### Abstract

The citrate anion is an endogenous inhibitor of calcium deposits in the urinary tract. Moreover, by urine alkalinisation, citrates enhance uric acid and cystine solubility. Hypocitraturia in adults is defined as excretion of citrates with urine below 320 mg/24 h. The most common definitions in children involve citrate excretion in 24 hour urine collection at a level <365 mg/1.73 m<sup>2</sup>/24 h in boys and <310 mg/1.73 m<sup>2</sup>/24 h in girls. Moreover, the urine citrate/creatinine ratio is also considered: for children aged 0–5 years <0.42 mg/mg and for children older than 5 years of age <0.25 mg/mg. Hypocitraturia is a common metabolic disturbance; such a diagnosis is made in approximately 20–60% of adults and 10–68% of children with urolithiasis. Various factors may affect citrate excretion with urine, the most significant of which is the pH value (of blood, urine or intracellular fluid). Most patients are diagnosed with so-called idiopathic hypocitraturia, although it also accompanies acidosis, including distal tubular acidosis, hypokalaemia, high-protein diet and treatment with certain medications (carbonic anhydrase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, thiazide diuretics). Patients with hypocitraturia should first and of foremost have dietary modifications introduced. This involves an increase in the dietary amount of fluids and citrus fruit as well as salt and protein restriction. Patients with recurring urolithiasis may also be recommended citrate products, the most common of which is potassium citrate. Citrus juices may be an alternative, but their effect is not as potent and unambiguous as in the case of commercially available citrate products.

**Keywords:** hypocitraturia, citrates, urolithiasis, children

## KAMICA MOCZOWA – HIPOCYTRATURIA

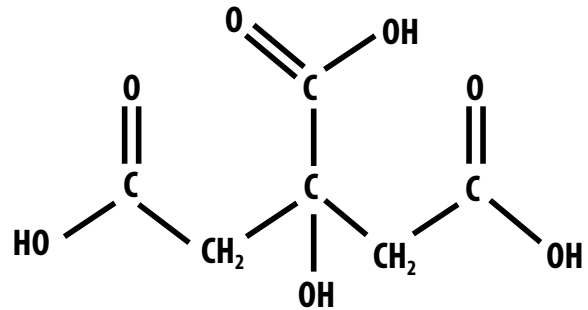
Zmniejszone stężenie inhibitorów krystalizacji to jeden z najważniejszych czynników ryzyka kamicy w badaniach epidemiologicznych<sup>(1)</sup>. Substancją uważaną za najważniejszy inhibitor formowania złogów w drogach moczowych są cytryniany. Ich obniżone wydalanie z moczem (hipocytraturia) może być izolowanym defektem u pacjentów z kamica, ale może także towarzyszyć hiperkalciurii lub hiperoksalurii.

Cytryniany to inhibitory krystalizacji szczawianów wapnia i fosforanów wapnia. Hipocytraturię stwierdza się u około 20–60% dorosłych<sup>(2)</sup> i 10–68% dzieci z kamica nerkową<sup>(3–7)</sup>. W analizie 113 pacjentów z kamica nerkową hipocytraturię stwierdzono u 68% dzieci, w tym u 81% z genetycznie lub systemowo uwarunkowaną przyczyną kamicy (hiperoksaluria pierwotna, cystynuria, choroba Denta, kamica 2,8-dihydroksyadeninowa, kwasica kanalikowa, choroba Lescha–Nyhana, choroba Leśniowskiego–Crohna, dieta ketogenna) i u 65% z idiopatyczną kamica nerkową<sup>(5)</sup>. Ponadto hipocytraturię odnotowano u 31,7% (19/60) dzieci z bezobjawowym mikroskopowym krwinkomoczem<sup>(6)</sup>. W grupie 63 dzieci z kamica nerkową hipocytraturia była najczęstszą (58,1%) nieprawidłowością metaboliczną – częstszą niż hiperkalciuria. Autorzy postawili hipotezę, że ze względu na niekorzystne zmiany dietetyczne hipocytraturia staje się najpowszechniejszym czynnikiem ryzyka kamicy w populacji pediatrycznej<sup>(7)</sup>. Stanowi ona główny czynnik ryzyka kamicy u wcześniaków<sup>(8)</sup> i u dzieci z bardzo niską masą urodzeniową<sup>(9)</sup>, a także w niektórych rejonach świata (np. Turcji)<sup>(10)</sup>. Wydalanie cytrynianów jest wyższe u dzieci niż u dorosłych. Hipocytraturię u dorosłych rozpoznaje się jako wydalanie cytrynianów poniżej 320 mg/24 h (=1,67 mmol/24 h)<sup>(11)</sup>. Kryteria rozpoznawania hipocytraturii u dzieci wg Hoppego i Kempera są następujące<sup>(8)</sup>:

- ilość cytrynianów w dobowej zbiórce moczu:  
chłopcy: <365 mg/1,73 m<sup>2</sup>/24 h; dziewczynki:  
<310 mg/1,73 m<sup>2</sup>/24 h;
- wskaźnik cytrynianowo-kreatyninowy z porcji moczu:  
0.–5. rok życia: <0,42 mg/mg (<0,25 mol/mol);  
>5. roku życia: <0,25 mg/mg (<0,15 mol/mol).

Należy podkreślić, że granica rozpoznawania hipocytraturii jest arbitralna, a ryzyko kamicy rośnie w sposób ciągły wraz z obniżaniem się stężenia cytrynianów w moczu<sup>(12)</sup>. Kirejczyk i wsp. zbadali wydalanie cytrynianów z moczem w grupie 2334 zdrowych chłopców i dziewczynek w wieku 2–18 lat. Autorzy wykazali, że wyrażone w liczbach bezwzględnych wydalanie cytrynianów rośnie z wiekiem i jest wyższe u chłopców niż u dziewczynek. Na podstawie uzyskanych wyników zaproponowali następujące kryteria rozpoznania hipocytraturii (definiowanej jako wydalanie cytrynianów <5. centyla w badanej populacji): 180 mg/1,73 m<sup>2</sup>/24 h u chłopców i 250 mg/1,73 m<sup>2</sup>/24 h u dziewczynek<sup>(13)</sup>.

Hipocytraturia może być jedynym czynnikiem ryzyka kamicy, ale często współistnieje z innymi potencjalnymi

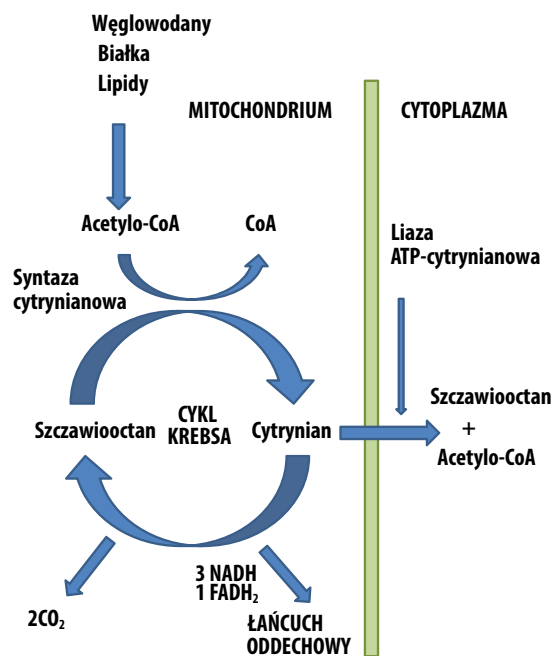


Ryc. 1. Budowa chemiczna kwasu cytrynowego<sup>(62, w modyfikacji własnej)</sup>

przyczynami, najczęściej hipomagnezurią, ale także hiperkalciurią i hiperoksalurią czy cystynurią. Stąd w ocenie ryzyka kamicy korzystne może być wyliczenie wzajemnych stosunków składników złogów i inhibitorów tworzenia złogów (np. cytrynianów). DeFoor i wsp. wykazali, że w tym celu użyteczny bywa wskaźnik wapniowo-cytrynianowy. W badanej przez autorów grupie dzieci zdrowych wynosił on średnio 0,33, u dzieci z jednym epizodem kamicy – 0,41, a u dzieci z nawrotową kamica – 0,64<sup>(14)</sup>. Turudic i wsp. stwierdzili natomiast, że wskaźnik szczawiany/(cytryniany × glikozaminoglikany) jest niezależnym czynnikiem ryzyka tworzenia złogów u dzieci<sup>(15)</sup>.

## METABOLIZM CYTRYNIANÓW

Kwas cytrynowy to kwas trójkarboksylowy (ryc. 1), syntezowany w mitochondriach ze szczawiooctanu i acetylo-CoA przy udziale enzymu syntazy cytrynianowej (ryc. 2). Jest to centralny etap cyklu kwasów trójkarboksylowych (inaczej



Ryc. 2. Metabolizm kwasu cytrynowego<sup>(62, w modyfikacji własnej)</sup>

cyklu Krebsa lub cyklu kwasu cytrynowego), będącego wspólnym szlakiem końcowym utleniania węglowodanów, białek i tłuszczów<sup>(16)</sup>. Stężenie cytrynianów w surowicy utrzymuje się na względnie stałym poziomie – waha się od 0,1 do 0,15 mmol/l<sup>(17)</sup>. Mniej więcej 90% zawartych w organizmie cytrynianów znajduje się w kościach, które stanowią główny ich rezerwuuar, a podstawowym miejscem produkcji cytrynianów w organizmie są osteoblasty. Cytryniany zostają uwolnione do krążenia w trakcie resorpcji tkanki kostnej<sup>(17)</sup>. We krwi większość cytrynianów krąży w postaci kompleksów z kationami dwuwartościowymi, takimi jak wapń i magnez. Uważa się, że najważniejszymi hormonami odpowiedzialnymi za utrzymanie prawidłowego stężenia cytrynianów we krwi są parathormon i kalcytonina – poprzez swój wpływ na metabolizm kostny<sup>(17)</sup>.

Cytryniany są filtrowane przez kłębuszki nerkowe i w całości dostają się do moczu pierwotnego. Reabsorpcja cytrynianów odbywa się głównie na poziomie cewki proksymalnej<sup>(18)</sup>. U ludzi reabsorbowane jest od 65 do 90% filtrowanych cytrynianów<sup>(19)</sup>. Stąd ich wydalanie z moczem zależy w głównej mierze od stopnia reabsorpcji na poziomie cewki proksymalnej<sup>(18)</sup>. Najważniejszym białkiem odpowiedzialnym za reabsorpcję cytrynianów jest zależny od sodu transporter dwukarboksylowy (*sodium-dependent dicarboxylate transporter 1*, NaDC-1), którego ekspresję stwierdza się w cewce proksymalnej, jelicie cienkim i grubym, wątrobie oraz mózgu<sup>(19)</sup>. Transporter NaDC-1 wykazuje aktywność wobec cytrynianów podwójnie ujemnych, natomiast cytryniany trójujemne są inhibitorem jego

aktywności. Energię potrzebną do procesu reabsorpcji cytrynianów zapewnia pompa sodowo-potasowa, która jest zlokalizowana na powierzchni podstawno-bocznej komórek cewki proksymalnej. Większość cytrynianów przechodzących przez błonę apikalną wchodzi do mitochondriów i zostaje zużyta w cyklu kwasów trójkarboksylowych<sup>(18)</sup>. Pozostające w cytoplazmie cytryniany są metabolizowane przez enzym liazę ATP-cytrynianową. Katalizuje on konwersję cytrynianów przy użyciu koenzymu A i ATP do szczawiooctanu i acetylo-CoA. Acetylo-CoA jest następnie zużywany, np. w procesie syntezy kwasów tłuszczowych i cholesterolu, a szczawiooctan stanowi substrat dla gluko-neogenezy<sup>(20)</sup>. Niezmetabolizowane cytryniany powracają do krążenia żyłą nerkową<sup>(17)</sup>.

Nerkowa reabsorpcja cytrynianów jest regulowana przez wiele czynników, ale najważniejszy z nich stanowi wartość pH (moczu, osocza, śródmiąższu nerek, płynu wewnątrzkomórkowego). Kwasica zmniejsza nerkowe wydzielanie cytrynianów, a alkalozja – nasila je<sup>(21)</sup>. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za wpływ pH jest stopień jonizacji cytrynianów. Cytryniany dwuujemne transportowane przez białko NaDC-1 występują w większym stężeniu w pH kwaśnym niż zasadowym. Przewlekła kwasica nie tylko nasila aktywność transportera NaDC-1, lecz także zwiększa jego ekspresję. Ponadto intensyfikuje wewnątrzcewkowy metabolizm cytrynianów<sup>(19)</sup>.

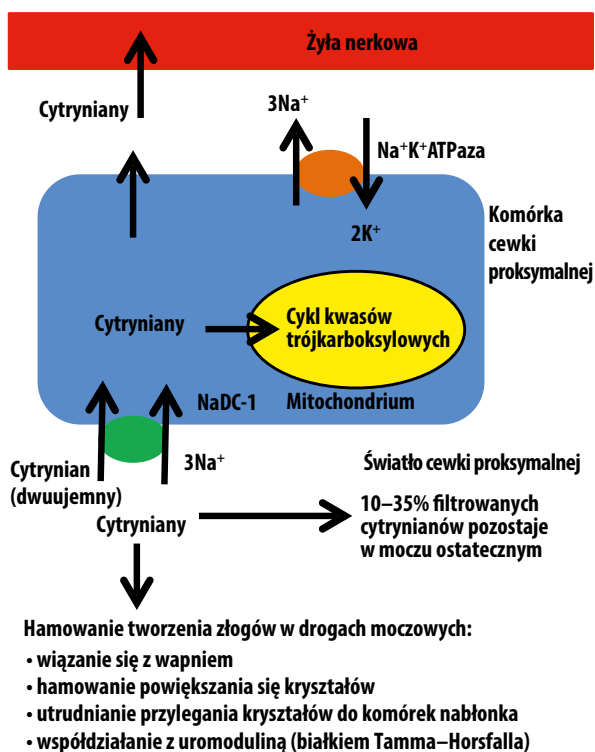
Jelitowa absorpcja cytrynianów zachodzi również przy pomocy transportera NaDC-1. Biodostępność cytrynianów po podaniu doustnym wynosi 96–98%<sup>(21)</sup>.

## MECHANIZM PRZECIWKAMICZEGO DZIAŁANIA CYTRYNIANÓW

Mechanizmy przeciwkamiczego działania cytrynianów i ich transport w nerce przedstawiono na ryc. 3. Cytryniany wiążą się z wapniem w świetle cewek, tworząc niedysocjujący, ale rozpuszczalny kompleks. Wpływa to na zmniejszenie puli wolnego wapnia, dostępnego do wiązania ze szczawianami i fosforanami. Cytryniany wydają się także hamować powiększanie się kryształu (agregację), a więc proces, w którym pojedyncze kryształy szczawianu wapnia łączą się w złoże<sup>(22)</sup>. Cytryniany wiążą się także z powierzchnią złożu. Utrudniają to adhezję szczawianów wapnia do komórek nabłonka<sup>(23)</sup>. Mechanizm działania cytrynianów polega ponadto na wchodzeniu w pozytywną interakcję z innym inhibitorem krystalizacji – białkiem Tamma–Horsfalla (uromoduliną)<sup>(24)</sup>. Wykazano także, że zmniejszają one stężenie w moczu osteopontyny, która jest częstym składnikiem macierzy kamienia. Ponadto zwiększają rozpuszczalność kwasu moczowego i cystyny – poprzez podwyższanie pH moczu<sup>(25)</sup>.

## STANY KLINICZNE PROWADZĄCE DO HIPOCYTRATURII

Stany kliniczne prowadzące do hipocytraturii przedstawiono w tab. 1.



Ryc. 3. Transport cytrynianów w nerce i mechanizmy ich działania przeciwkamiczego<sup>(61, w modyfikacji własnej)</sup>

<b>Kwasica metaboliczna</b>	Kwasica kanalikowa dystalna Kwasice metaboliczne o innej etiologii (np. wrodzone wady metabolizmu) Przewlekłe biegunki Zespoły złego wchłaniania Intensywne wysiłki fizyczne
<b>Zaburzenia jonowe systemowe/nerkowe</b>	Hipokaliemia Hipokaliuria Hipomagnezuria
<b>Zaburzenia hormonalne</b>	Nadczynność przytarczyc Hiperaldosteronizm
<b>Czynniki dietetyczne</b>	Dieta bogatobiałkowa Dieta wysokosolna Dieta ketogenna Dieta uboga w warzywa/owoce Głodzenie
<b>Leki</b>	Inhibitory anhidrazy węglanowej Inhibitory konwertazy angiotensyny Diuretyki tiazydowe
<b>Inne stany choroby</b>	Glikogenoza typu I
<b>Czynniki genetyczne</b>	Polimorfizmy genu receptora dla witaminy D (VDR) Polimorfizmy genu transportera sodowo-cytrynianowego (NaDC-1) Polimorfizmy genu ZNF365 (zinc finger)

Tab. 1. Stany kliniczne prowadzące do hipocytraturii<sup>(61)</sup>, w modyfikacji własnej

## Hipocytraturia idiopatyczna, czynniki dietetyczne i czynniki genetyczne

Choć nie są znane przyczyny hipocytraturii idiopatycznej, to jednak proponowana etiologia wiąże się z czynnikami środowiskowymi (przede wszystkim dietą bogatobiałkową)<sup>(26)</sup> i genetycznymi. Dieta bogatobiałkowa (zwłaszcza białko pochodzące z mięsa, drobiu i jajek) poprzez zakwaszanie ustroju zwiększa reabsorpcję cytrynianów na poziomie cewki proksymalnej. Wykazano, że zakwaszające diety ubogowęglowodanowe (dieta Atkinsa, dieta ketogenna, dieta Kwaśniewskiego) również zmniejszają wydalanie cytrynianów z moczem<sup>(27)</sup>.

Także dieta uboga w owoce skutkuje zakwaszeniem ustroju oraz niskim spożyciem potasu i niskim wydalaniem potasu z moczem, to zaś koreluje z wydalaniem cytrynianów z moczem<sup>(26,28)</sup>.

Wykazano ponadto, że hipocytraturia wiąże się z dietą bogatosodową<sup>(29)</sup> oraz głodzeniem<sup>(30)</sup> (w obu przypadkach prawdopodobnie w mechanizmie wywoływania łagodnej kwasicy metabolicznej).

Stwierdzono zależność pomiędzy polimorfizmami genu receptora dla witaminy D (*vitamin D receptor*, VDR) a wydalaniem cytrynianów z moczem<sup>(31)</sup>. Aktywna postać witaminy D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D – poprzez wiązanie się z receptorem VDR moduluje aktywność transportera NaDC-1<sup>(32)</sup>.

Ponadto odnotowano związek pomiędzy wydalaniem cytrynianów z moczem a polimorfizmami genu kotransportera sodowo-cytrynianowego NaDC-1<sup>(33,34)</sup> oraz genu ZNF365 (*zinc finger protein 365*), kodującego białko talaninę<sup>(34)</sup>.

## Zaburzenia jonowe i cewkowe

### Kwasice metaboliczne

Dzieci z przewlekłą kwasicą metaboliczną cechują się zwiększonym ryzykiem kamicy. U dzieci z kwasicą z powodu zwiększonej reabsorpcji cytrynianów w cewce proksymalnej maleje wydalanie cytrynianów z moczem – są one bowiem używane do regeneracji puli zasad w organizmie. W mechanizmie wywoływania przewlekłej kwasicy metabolicznej hipocytraturia – a więc i zwiększone ryzyko kamicy – występuje w przewlekłych biegunkach (np. mukowiscydozie)<sup>(35)</sup>.

Jest też powszechna w kwasicy kanalikowej dystalnej (typu I). Nasilenie hipocytraturii jest większe w przypadku kwasicy kanalikowej kompletnej, ale może występować także w niekompletnej kwasicy kanalikowej dystalnej (*distal renal tubular acidosis*, dRTA) – przy braku jawnej kwasicy metabolicznej<sup>(35)</sup>. Należy zaznaczyć, że inne rodzaje kwasicy kanalikowej – takie jak postać proksymalna (t. II) i hipokaliemiczna (t. IV) – nie wiążą się z obecnością hipocytraturii. Rozpoznawano ją natomiast u dzieci z kwasicą kanalikową wtórną m.in. do leczenia ifosfamidem czy u narkomanów wączających „klej” (przewlekłe zatrucie toluenem).

U pacjentów z zespołami złego wchłaniania stwierdza się hipocytraturię, która jest wtórna nie do upośledzonej absorpcji cytrynianów, lecz do jelitowej utraty wodorowęglanów<sup>(36)</sup>.

### Hipokaliemia

Hipokaliemia, prowadząc do kwasicy wewnątrzkomórkowej (w mechanizmie wymiany przez błonową jonów K<sup>+</sup> i H<sup>+</sup>) oraz wewnątrzcewkowej, nasila aktywność transportera NaDC-1<sup>(28)</sup>.

### Hiperkaliuria i hipermagnezuria

Zwiększone wydalanie wapnia i magnezu z moczem nasila również wydalanie cytrynianów z moczem<sup>(37)</sup>. Kovacevic i wsp. wykazali dodatnią korelację pomiędzy wydalaniem potasu i magnezu a wydalaniem cytrynianów<sup>(7)</sup>. Podawanie magnezu zwiększa wydalanie cytrynianów z moczem<sup>(38)</sup>. Wapń i magnez wiążą się z cytrynianami w moczu, przez co zmniejszają ich pulę dostępną dla transportera NaDC-1.

### Czynniki hormonalne

Parathormon zmniejsza wydalanie cytrynianów z moczem<sup>(17)</sup>. Hipocytraturię stwierdza się u około 20–40% pacjentów z nadczynnością przytarczyc<sup>(39)</sup>. Dokładny mechanizm działania parathormonu nie jest jasny. Nie ma danych na temat jego wpływu na zwiększanie aktywności transportera NaDC-1. Wykazano natomiast, że parathormon może hamować metabolizm cytrynianów w komórkach cewek nerkowych<sup>(40)</sup>. Badania na modelu zwierzęcym wskazują na zwiększanie wydalania cytrynianów przez nerki pod wpływem kalcytoniny. Podanie jej szczurom pięciokrotnie zwiększa cytraturię<sup>(41)</sup>. Mechanizm tego zjawiska oraz jego znaczenie u ludzi nie są jasne.

## Leki

Hipocytraturię stwierdza się u pacjentów leczonych inhibitorami anhidrazy węglanowej. Leki te hamują reabsorpcję wodorowęglanów na poziomie cewki proksymalnej, wywołując w ten sposób kwasicę systemową. To z kolei skutkuje zwiększoną reabsorpcją cytrynianów z moczem. Do leków tych należą m.in. acetazolamid, topiramata i zonisamid<sup>(36)</sup>. Hipocytraturię stwierdzono aż u 93% dzieci leczonych topiramatem<sup>(42)</sup>.

Hipocytraturia może także występować po leczeniu inhibitorami konwertazy angiotensyny. Uważa się, że mechanizm działania tych leków polega na zwiększaniu aktywności liazы adenozynej trójfosforanu cytrynianowego w komórkach cewki proksymalnej<sup>(43)</sup>.

Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie cytrynianów z moczem, prawdopodobnie w mechanizmie wywoływania hipokaliemii<sup>(26,44)</sup>. Lit natomiast zwiększa stężenie cytrynianów w moczu poprzez hamowanie ich zwrotnego wchłaniania w cewce proksymalnej<sup>(45)</sup>.

Witamina D wpływa na aktywność transportera NaDC-1<sup>(32)</sup> oraz na metabolizm cytrynianów w komórkach cewek<sup>(19)</sup>, w wyniku czego zwiększa się wydalanie cytrynianów z moczem.

## Inne stany kliniczne

W przewlekłej chorobie nerek wraz z obniżaniem się przesączania kłębuszkowego spada stężenie cytrynianów w moczu pierwotnym. Wzrost frakcji filtracyjnej utrzymuje jednak stabilne stężenie cytrynianów w moczu ostatecznym – aż do etapu ciężkiej niewydolności nerek<sup>(46)</sup>. Hiperaldosteronizm poprzez zwiększenie puli sodu w organizmie oraz hipokaliemię wywołuje hipocytraturię oraz hiperkalciurię<sup>(47)</sup>. Hipocytraturię (podobnie jak hiperkalciurię i hiperurykozurię) wykazano u pacjentów z glikogenezą typu I<sup>(48)</sup>. Pomimo zwiększonego ryzyka kamicy nerkowej w otyłości zależność pomiędzy wskaźnikiem masy ciała a cytraturią nie jest jednoznaczna<sup>(26,49)</sup>. Ćwiczenia fizyczne co prawda zmniejszają wydalanie cytrynianów z moczem, ale reabsorpcja wody powoduje utrzymanie ich stężenia na dość stabilnym poziomie<sup>(50)</sup>.

## POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W HIPOCYTRATURII

Na ryzyko powstawania kamicy istotny wpływ mają modyfikacje dietetyczne. Zwiększone spożycie owoców i warzyw pozytywnie oddziałuje na wydalanie cytrynianów z moczem<sup>(51)</sup>. Mechanizm działania polega z jednej strony na obecności cytrynianów w tych produktach, a z drugiej – na zwiększaniu puli potasu i magnezu. Należy także podkreślić, że spożywane cytryniany są w głównej mierze metabolizowane w wątrobie do dwuwęglanów i poprzez podwyższanie pH hamują reabsorpcję cytrynianów z moczem<sup>(25)</sup>.

Doustna suplementacja cytrynianów zmniejsza ryzyko wystąpienia kamicy u pacjentów z hipocytraturią<sup>(52)</sup>. Najczęściej podaje się cytrynian potasu. Preparaty te zwiększają pulę zasad, a ponadto podnoszą pH moczu, co zmniejsza ryzyko kamicy z kwasu moczowego i kamicy cystynowej. Skuteczność stosowania cytrynianu potasu wykazano także u pacjentów z kamicią infekcyjną<sup>(53)</sup>.

Wpływ podawania cytrynianów oceniano na podstawie badań prospektywnych u dorosłych z nawrotową kamicią<sup>(54,55)</sup>. Dawki cytrynianów wynosiły 60–90 mmol/24 h. Skuteczność cytrynianu potasu (podawanego w dawce 1 mmol/kg/24 h) w prewencji nawrotów kamicy wykazano także u dzieci z hipocytraturią<sup>(56)</sup>. W grupie 82 dzieci z hipocytraturią nawrót kamicy wystąpił tylko u 1 spośród 71 dzieci (1,4%) leczonych cytrynianem potasu i u wszystkich 11, które go nie otrzymały<sup>(56)</sup>. Działania niepożądane cytrynianu potasu są łagodne i zwykle dotyczą przewodu pokarmowego (wzdęcia, nudności, biegunki)<sup>(57)</sup>. Częściej występują w przypadku podawania preparatów płynnych w porównaniu z tabletkami. Niemniej jednak stopień absorpcji cytrynianów z tabletek jest niższy niż z preparatów płynnych.

Dawka cytrynianów zależy od masy ciała pacjenta oraz stopnia hipocytraturii i kwasicy. Typowe dawki dla dorosłych to 40–60 mmol/24 h. U dzieci rekomendowane dawki cytrynianów wynoszą 0,1–0,2 g/kg/24 h (0,3–0,6 mmol/kg/24 h). Mogą one być znacznie większe u pacjentów z kwasicą kanalikową dystalną. W tej grupie chorych minimalna dawka cytrynianu potasu wynosi zwykle 0,2–0,3 g/kg/24 h.

Aktualnie w Polsce dostępne są dwa produkty lecznicze zawierające cytrynian potasu. Tabletki 680 mg (1 tabletkę zawiera 2,2 mmol) (Litocid) zarejestrowane są do leczenia dorosłych chorych z kamicią wapniową i niskim wydalaniem cytrynianów z moczem. Zalecaną początkową dawką jest 3 × 2 tabletki (około 50 mg/kg/24 h), a następnie zostaje ona zmodyfikowana w zależności od pH moczu. Granulat (Citrolyt) zawiera 46,4 g jednowodnego cytrynianu potasu, 39,1 g dwuwodnego cytrynianu sodu i 14,5 g jednowodnego kwasu cytrynowego w 100 g (tj. 3,16 mmol cytrynianów w 1 g). Preparat jest zarejestrowany do leczenia kamicy nerkowej złożonej z kwasu moczowego oraz moczanów u dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia. Początkowy schemat leczenia to 2,5 g granulatu rano, w godzinach 7–8, następnie 2,5 g w godzinach 14–15, potem zaś 5,0 g około godziny 22. Dalsze leczenie prowadzi się z uwzględnieniem kontroli pH moczu.

Pacjenci, którym podaje się cytryniany, wymagają monitorowania: jonogramu, pH moczu oraz poziomu wydalania minerałów i cytrynianów z moczem. Odczyn moczu po podaży cytrynianów może rosnąć do poziomu stanowiącego ryzyko rozwoju kamicy wapniowo-fosforanowej. Jeśli pH moczu przekracza 7,0, wówczas dawka cytrynianów musi zostać zmniejszona. Wyjątkiem są pacjenci z kwasicą kanalikową dystalną, u których już przed leczeniem pH moczu jest wysokie.

Chorzy, którzy nie tolerują cytrynianu potasu, mogą spożywać owoce cytrusowe. Wabner i Pak wykazali, że picie soku



pomarańczowego zwiększa stężenie cytrynianów w moczu podobnie jak cytrynian potasu, ale – inaczej niż lek – nie zmniejsza wydalania z moczem szczawianu wapnia<sup>(58)</sup>. Natomiast sok grejpfrutowy nie zmniejsza czynników ryzyka kamicy<sup>(59)</sup>, a ponadto może wykazywać niepożądany wpływ na metabolizm leków – poprzez działanie na cytochrom P450. Dane dotyczące korzyści ze spożywania lemoniady (woda z sokiem cytrynowym) wydają się niejednoznaczne<sup>(60,61)</sup>. Część badaczy odnotowała pozytywny jego wpływ na wydalanie cytrynianów, inni zaś nie wykazali takich korzyści. Sok cytrynowy zawiera kwas cytrynowy – inaczej niż sok pomarańczowy i grejpfrutowy, które z kolei mają dużą zawartość cytrynianu potasu. Duża ilość jonu protonowego wywiera negatywny wpływ na właściwości moczu i neutralizuje pozytywny efekt cytrynianów.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Rudman D, Kutner MH, Redd SC 2<sup>nd</sup> et al.: Hypocitraturia in calcium nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 1052–1057.
- Pak CY: Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 624–637.
- Miller LA, Stapleton FB: Urinary citrate excretion in children with hypercalciuria. *J Pediatr* 1985; 107: 263–266.
- Gouru VR, Pogula VR, Vaddi SP et al.: Metabolic evaluation of children with urolithiasis. *Urol Ann* 2018; 10: 94–99.
- Bevill M, Kattula A, Cooper CS et al.: The modern metabolic stone evaluation in children. *Urology* 2017; 101: 15–20.
- Spivacow FR, Del Valle EE, Rey PG: Metabolic risk factors in children with asymptomatic hematuria. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1101–1106.
- Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Edwards L et al.: From hypercalciuria to hypocitraturia – a shifting trend in pediatric urolithiasis? *J Urol* 2012; 188 (Suppl): 1623–1627.
- Hoppe B, Kemper MJ: Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 403–413.
- Sikora P, Roth B, Kribs A et al.: Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney Int* 2003; 63: 2194–2199.
- López M, Hoppe B: History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 49–59.
- Chow K, Dixon J, Gilpin S et al.: Citrate inhibits growth of residual fragments in an in vitro model of calcium oxalate renal stones. *Kidney Int* 2004; 65: 1724–1730.
- Curhan GC, Taylor EN: 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008; 73: 489–496.
- Kirejczyk JK, Porowski T, Konstantynowicz J et al.: Urinary citrate excretion in healthy children depends on age and gender. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1575–1582.
- DeFoor W, Jackson E, Schulte M et al.: Calcium-to-citrate ratio distinguishes solitary and recurrent urinary stone forming children. *J Urol* 2017; 198: 416–421.
- Turudic D, Batinic D, Golubic AT et al.: Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 1959–1965.
- Krebs HA, Salvin E, Johnson WA: The formation of citric and alpha-ketoglutaric acids in the mammalian body. *Biochem J* 1983; 32: 113–117.
- Costello LC, Franklin RB: Plasma citrate homeostasis: how it is regulated; and its physiological and clinical implications. An important, but neglected, relationship in medicine. *HSOA J Hum Endocrinol* 2016; 1: 1–19.
- Brennan TS, Klahr S, Hamm LL: Citrate transport in rabbit nephron. *Am J Physiol* 1986; 251: 683–689.
- Simpson DP: Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983; 244: 223–234.
- Melnick JZ, Srere PA, Elshourbagy NA et al.: Adenosine triphosphate citrate lyase mediates hypocitraturia in rats. *J Clin Invest* 1996; 98: 2381–2387.
- Dedmon RE, Wrong O: The excretion of organic anion in renal tubular acidosis with particular reference to citrate. *Clin Sci* 1962; 22: 19–32.
- Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL: Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 1990; 37: 51–56.
- Sheng X, Jung T, Wesson JA et al.: Adhesion at calcium oxalate crystal surfaces and the effect of urinary constituents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 267–272.
- Hess B, Zipperle L, Jaeger P: Citrate and calcium effects on Tamm–Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. *Am J Physiol* 1993; 265: 784–791.
- Habbig S, Beck BB, Hoppe B: Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011; 80: 1278–1291.
- Mandel EI, Taylor EN, Curhan GC: Dietary and lifestyle factors and medical conditions associated with urinary citrate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 901–908.
- Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K et al.: Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 265–274.
- Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W, Kochakarn W: Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 546–554.
- Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK et al.: The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 1993; 150: 310–312.
- Windus DW, Cohn DE, Heifets M: Effects of fasting on citrate transport by the brush-border membrane of rat kidney. *Am J Physiol* 1986; 251: 678–682.
- Mossetti G, Vuotto P, Rendina D et al.: Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and tubular citrate handling in calcium nephrolithiasis. *J Intern Med* 2003; 253: 194–200.
- Pajor AM, Sun N: Protein kinase C-mediated regulation of the renal Na<sup>+</sup>/dicarboxylate cotransporter, NaDC-1. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1420: 223–230.
- Okamoto N, Aruga S, Matsuzaki S et al.: Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int J Urol* 2007; 14: 344–349.
- Medina-Escobedo M, González-Herrera L, Villanueva-Jorge S et al.: Metabolic abnormalities and polymorphisms of the vitamin D receptor (*VDR*) and *ZNF365* genes in children with urolithiasis. *Urolithiasis* 2014; 42: 395–400.
- Pak CY: Citrate and renal calculi: an update. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 371–377.
- Welch BJ, Graybeal D, Moe OW et al.: Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 555–563.
- Hamm LL: Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990; 38: 728–735.
- Reungjui S, Prasongwatana V, Premgamone A et al.: Magnesium status of patients with renal stones and its effect on urinary citrate excretion. *BJU Int* 2002; 90: 635–639.
- Koff SG, Paquette EL, Cullen J et al.: Comparison between lemonade and potassium citrate and impact on urine pH and 24-hour urine parameters in patients with kidney stone formation. *Urology* 2007; 69: 1013–1016.
- Alvarez-Arroyo MV, Traba ML, Rapado A et al.: Role of citric acid in primary hyperparathyroidism with renal lithiasis. *Urol Res* 1992; 20: 88–90.

41. Franklin R, Costello LC, Stacey R et al.: Calcitonin effects on plasma and urinary citrate levels in rats. *Am J Physiol.* 1973; 225: 1178–1180.
42. Corbin Bush N, Twombly K, Ahn J et al.: Prevalence and spot urine risk factors for renal stones in children taking topiramate. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 884–889.
43. Melnick JZ, Preisig PA, Haynes S et al.: Converting enzyme inhibition causes hypocitraturia independent of acidosis or hypokalemia. *Kidney Int* 1998; 54: 1670–1674.
44. Pak CY, Peterson R, Sakhaee K et al.: Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiazide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. *Am J Med* 1985; 79: 284–288.
45. Zhang X, Aggarwal P, Li X et al.: The role of lithium carbonate and lithium citrate in regulating urinary citrate level and preventing nephrolithiasis. *Int J Biomed Sci* 2009; 5: 215–222.
46. Marangella M, Vitale C, Manganaro M et al.: Renal handling of citrate in chronic renal insufficiency. *Nephron* 1991; 57: 439–443.
47. Shey J, Cameron MA, Sakhaee K et al.: Recurrent calcium nephrolithiasis associated with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 7–12.
48. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J et al.: Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 415–424.
49. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD et al.: Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* 2004; 172: 159–163.
50. Sakhaee K, Nigam S, Snell P et al.: Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renal stone formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 974–979.
51. Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E et al.: The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors. *Kidney Int* 2004; 66: 2402–2410.
52. Pak CY, Fuller C: Idiopathic hypocitraturic calcium-oxalate nephrolithiasis successfully treated with potassium citrate. *Ann Intern Med* 1986; 104: 33–37.
53. Cicerello E, Merlo F, Gambaro G et al.: Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual renal stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. *J Urol* 1994; 151: 5–9.
54. Hofbauer J, Höbarth K, Szabo N et al.: Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis – a prospective randomized study. *Br J Urol* 1994; 73: 362–365.
55. Soygür T, Akbay A, Küpeli S: Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. *J Endourol* 2002; 16: 149–152.
56. Karsli O, Izol V, Aridogan IA et al.: Metabolic risk factors and the effect of metaphylaxis in pediatric stone disease with hypocitraturia. *Urolithiasis* 2013; 41: 9–13.
57. Mattle D, Hess B: Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate – a critical review. *Urol Res* 2005; 33: 73–79.
58. Wabner CL, Pak CY: Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993; 149: 1405–1408.
59. Goldfarb DS, Asplin JR: Effect of grapefruit juice on urinary lithogenicity. *J Urol* 2001; 166: 263–267.
60. Penniston KL, Steele TH, Nakada SY: Lemonade therapy increases urinary citrate and urine volumes in patients with recurrent calcium oxalate stone formation. *Urology* 2007; 70: 856–860.
61. Zuckerman JM, Assimos DG: Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009; 11: 134–144.
62. Granner DK, Murray RK, Rodwell VW: *Biochemia Harpera Ilustrowana*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2018.