

Received: 24.04.2017
Accepted: 24.01.2018
Published: 27.05.2018

Interdyscyplinarne, terapeutyczne zastosowania cytrynianu potasu oraz związków pokrewnych w chorobach wewnętrznych

Interdisciplinary therapeutic application of potassium citrate in internal diseases

Sławomir C. Zmonarski, Katarzyna Madziarska, Mirosław Banasik, Magdalena Krajewska

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Cytryniany pełnią funkcję metaboliczną i wydzielniczą. Metabolicznie wywołują alkalizację organizmu z adaptacjami biochemiczno-hormonalnymi zależnymi od towarzyszącego kationu. Wydalnicza rola obejmuje hamowanie calciurii oraz agregacji kryształów szczawianu wapnia (COM) i kwasu moczowego (UA). Wydalanie cytrynianów zależy od równowagi kwasowo-zasadowej, diety, innych chorób i ich leczenia. Hipocytriaturia oznacza wydalanie cytrynianów < 320 mg/24 h. Występuje w t. 1 dystalnej kwasicy cewkowej u 76-87% chorych z kamicą wapniową, u 40% z moczanową, u 30% z nawrotową kamicą nerkową i osteopenią. Cytrynian potasu (K_3Cit) zmniejsza przesycenie moczu COM, zwiększa najwydajniej cytriaturię, jest stosowany w kamicy wapniowej z osteoporozą leczoną tiazydami. W zespole metabolicznym wzrost saturacji COM i UA jest nieproporcjonalny do cytriaturii. Kwasica metaboliczna w cukrzycy typu 2 (DM2) powoduje hipocytriaturię i zwiększa zapadalność na kamicę moczanową. Ze wzrostem indeksu masy ciała (BMI) maleje odpowiedź na leczenie K_3Cit . W cukrzycy typu 2 cytrynian potasu zmniejsza zapadalność na kamicę, odwraca ujemny bilans kwasów i poprawia wrażliwość na insulinę. Duże dawki K_3Cit powodują redukcję resorpcji kości i wzrost ich ogólnej masy, zwłaszcza kręgosłupa. U chorych z przewlekłymi nefropatiami śródmiąższowymi K_3Cit spowolnia spadek GFR.

Cytrynian potasu lub inne postacie cytrynianów, głównie w postaci wolno uwalniającej, według wskazań powinny być elementem leczenia chorych: w kamicy wapniowej (głównie szczawianowej) i moczanowej, zespołu metabolicznego z cukrzycą, osteoporozą i przewlekłych nefropatii (np. śródmiąższowych). Stosowanie cytrynianów przynosi korzyści pod warunkiem dobrego nawodnienia pacjenta i długotrwałego leczenia. Jeżeli lekarz widzi całego pacjenta, a nie tylko wycinkowo chorobę w ramach swojej specjalności, to w wielu schorzeniach cytrynian potasu może zmniejszyć koszty leczenia dla chorego i dla systemu opieki zdrowotnej.

Słowa kluczowe:

cytrynian potasu • cytryniany • hydroksycytrynian • kamica nerkowa • szczawian wapnia • zespół metaboliczny • cukrzyca • osteoporoza • osteopenia • przewlekła choroba nerek • nadciśnienie

Summary

Citrates share both metabolic and excretory role. Through Krebs-cycle conversion they stimulate blood alkalization with biochemical-hormonal effects depending from the accompanying cation. The excretory function covers inhibition of calcium oxalate (COM) and uric acid (UA) aggregation in urine, reduction of calciuria. Citriaturia depends on acid-base equilibrium, diet,

	accompanying diseases and their treatment. Hypocitriuria is defined as excretion of less than 320 mg/24h. It is found in tubular acidosis t.1, in 76-87% cases of calcium stones, in 40% of UA stone disease, in 30% cases of kidney stones with osteopenia. Potassium citrate (K_3Cit) reduces urinary COM saturation, has good citriuric effect. K_3Cit increases effectiveness of thiazide treatment of calcium stone disease with osteopenia. In metabolic syndrome COM and UA saturation raise much more than cytriuria. A metabolic acidosis in t.2 diabetes (DM2) induces hypocitriuria and raises a risk of UA stone disease. Growing-up body mass index reduces citriuric effect of K_3Cit. In DM2 K_3Cit reduces stone morbidity, reverses negative base equilibrium and increases insulin sensitivity. High K_3Cit doses increase general lumbar bone mass and reduce bone resorption activity. In chronic interstitial nephropathies K_3Cit slow down GFR decline. Slow releasing formulas of K_3Cit and other citrates in accordance to precise indications should be elements of therapeutic regimen of calcium (i.e.: COM) or UA stone diseases, metabolic syndrome, osteopenia and chronic (interstitial) nephropathies. Profits are limited by the hydration status of patient and his/her motivation to long lasting treatment. The interdisciplinary usefulness of K_3Cit may improve cost/effect ratio of treatment.
Keywords:	potassium citrate • citrate • hydroxycitrate • kidney stone disease • calcium oxalate • metabolic syndrome • diabetes mellitus • osteoporosis • osteopenia • chronic kidney disease • hypertension
GICID	01.3001.0012.0666
DOI:	10.5604/01.3001.0012.0666
Word count:	6198
Tables:	–
Figures:	–
References:	43

Adres autorki: dr hab. n.med. Katarzyna Madziarska, Katedra Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; e-mail: kmadziarska@wp.pl

Wykaz skrótów: **ATP** – adenozyno trójfosforan, **BMD** – bone mineral density, **BMI** – indeks masy ciała, **bs-ALP** – izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej, **CA2** – anhydraza węglanowa t.2, **Ca₃Cit₂** – cytrynian wapnia, **Ca-Ph** – fosforan wapnia, **Cit** – cytryniany, **CO₂** – dwutlenek węgla, **COM** – jednowodny szczawian wapnia, **dRTA** – dystalna kwasica cewkowa, **EA** – nabłonkowy wymiennik anionów, **eNAC** – wymiennik sodowo-anionowy, **ERK** – kinazy regulowane pozakomórkowo (mitogenami), **FRAX** – indeks ryzyka złamania, **GPR91/SUCR** – receptor bursztynianu, **H⁺** – jony wodorowe, **H₂O** – woda, **HbA1c %** – odsetek glikowanej hemoglobiny, **HCO₃⁻** – wodorowęglany, **HO-Cit** – hydroksy-cytrynian, **HOMA IR** – indeks oporności na insulinę, **idRTA** – niepełna kwasica cewkowa dystalna, **IGF-1** – insulinopochodny czynnik wzrostu, **INDY** – transporter składników cyklu Krebsa, **iPTH** – parathormon, kompletna cząsteczka, **K₃Cit** – cytrynian potasu, **KT** – przeszczep nerki; pacjent po przeszczepie, **MSK** – gębczość rdzenia nerki, **Na₃Cit** – cytrynian sodu, **NHANES** – National Health and Nutrition Examination Survey, **OGR1** – związany z proteiną G sensor jonów H⁺, **PChN** – przewlekła choroba nerek, **PEPCK** – fosfokinaza enolokinaza pirogronianowa, **PINP** – N-terminalny fragment prokolagenu, **PKa** – punkt równowagi elektrochemicznej, **pRTA** – proksymalna kwasica cewkowa, **SLC** – transporter cytrynianów sprzężony z sodem, **SLE** – toczeń trzewny układowy, **SR** – powolne uwalnianie, **TGF** – czynnik wzrostu guza, **U-Ca** – stężenie wapnia w moczu, **U-Cit** – stężenie cytrynianów w moczu, **USG** – ultrasonografia, **USzK** – Uniwersytecki Szpital Kliniczny.

REGULACJA METABOLICZNA GOSPODARKI KWASOWO-ZASADOWEJ

Metabolizm i straty jelitowe zasad sprzyjają powstaniu kwasicy metabolicznej. Źle dobrana dieta zaburza równowagę między składnikami zakwaszającymi i alkalizującymi na rzecz zakwaszania [23]. Utrzymanie

fizjologicznego pH krwi wymaga regeneracji przez cewki nerkowe około 4320 mmol wodorowęglanów (HCO_3^-)/24 h (z 80-85% udziałem cewki proksymalnej) [7].

W cewkach nerkowych jony wodorowe (H^+) i HCO_3^- są generowane przez anhydrazę węglanową t.2 (CA_2) z dwutlenku węgla (CO_2) i wody (H_2O) [6, 7]. Sekrecja H^+

do moczu odbywa się w 90% przez wymiennik Na/H^+ -ATP-azę NHE3 (w cewce proksymalnej, grubym ramieniu wstępującym i dystalnej cewce krętej). Tam H^+ wiąże się z napływającymi HCO_3^- . Fizjologicznej regeneracji HCO_3^- nie towarzyszy więc sekrecja H^+ netto [7]. Do zneutralizowania lub wydalenia pozostaje 70-100 mMol H^+ /24 h [7, 20, 23]. Proces zachodzi w dystalnym odcinku nefronu (głównie w komórkach wtrąconych alfa) przez wydzielanie: kwasności miareczkowej, wolnych H^+ oraz jonów NH_4^+ (rozkład glutaminy) [33]. Glutaminazę aktywuje kwasica metaboliczna i hipokaliemia, hamuje alkalozę [26]. W komórkach alfa sekrecja H^+ polega na rekrutacji dodatkowych mechanizmów wydzielania H^+ :

- przemieszczanie wakuolarnej H^+ -ATP-azy ku powierzchni wierzchołkowej, co pozwala osiągnąć pH moczu 4,5;
- zwiększenie aktywności ATP-azy - wymiennika H^+/K^+ na błonie wierzchołkowej [7].

Wydzielane do moczu H^+ są buforowane przez fosforany (pK_a 6,8), moczniki (pK_a 5,8) i kreatyninę (pK_a 5,0). Najniższe możliwe pH moczu to 4,2. HCO_3^- są przenoszone z komórek cewkowych do krwi przez wymiennik $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ w błonie podstawnej [7]. Fizjologicznie do dystalnej cewki nefronu dociera około 10% przefiltrowanego ładunku potasu. Powoduje to, że ze względu na interakcję z wydzielaniem H^+ nerki tracą obligatoryjnie około 10-15 mEq/24h K^+ na dobę [33].

WŁASNOŚCI, METABOLIZM I FARMAKOLOGIA CYTRYNIANÓW

Cytryniany (Cit) pełnią rolę metaboliczną i wydalinczą. Te obecne we krwi przeważnie są metabolizowane przez wątrobę, mięśnie i korę nerek [6]. Metabolizm może być: cytoplazmatyczny (ATP-liaza cytrynianowa) - rekrutowany w warunkach stresu metabolicznego, albo mitochondrialny w cyklu Krebsa (m-akonitaza) - dominujący w spoczynku. W obu procesach powstaje oxalo-octan przetwarzany przez fosfokinazę enolokinazę pirogronianową (PEPCK). Kwasica metaboliczna i hipokaliemia zwiększają prawie wyłącznie w nerkach metabolizm cytrynianów. Następuje: zwiększenie resorpcji Cit przez przenośnik $\text{NaDC}-1$ oraz aktywacja ATP-liazy cytrynianowej, PEPCK i m-akonitazy [26]. Większość cytrynianów jest metabolizowana w cyklu Krebsa do dwutlenku węgla i wody. W sytuacji nadmiaru CO_2 w nerkach anhidraza węglanowa t.2 tworzy HCO_3^- [6]. Kwasica metaboliczna hamuje akonitazę wątrobową [26].

Elementem cyklu Krebsa są też bursztyniany, w warunkach stresu (np. w kwasicy) bursztyniany powstają w cytoplazmie w wyniku deaminacji aminokwasów i nieenzymatycznej dekarboksylacji α -ketoglutaranu. Fizjologicznie są obecne w mitochondrium (np. wątroby), mogą się tam akumulować po zwolnieniu aktywności cyklu Krebsa. Nadmiar bursztynianów (i cytrynianów) może opuścić mitochondria przez poriny, a następnie cytosol przez transporter INDY. Bursztynian ma własności hormonopodobne, np.:

pobudzając receptor GPR91/SUCNR1 powiązany z G-proteina powoduje m.in. napływ wapnia do komórek, pobudzenie np. ERK1/2 kinazy i modyfikację stężenia cAMP. W nerkach receptory GPR91 są umiejscowione na luminalnej powierzchni naczyń (obficie w aferentnych arteriolach) i w większości komórek cewek nerkowych; regulują m.in. uwalnianie reniny. U myszy GPR91 wpływa na homeostazę glukozy i masę komórek tłuszczowych [12].

Większość wydalanych z moczem cytrynianów pochodzi z własnej syntezy, a nie z diety [42]. Cytriaturia jest zależna od aktywności przenośnika $\text{NaDC}-1$ w cewce proksymalnej [26]. Hipocytriaturia to wydalenie cytrynianów poniżej ($<$) 1,67 mmol/24 h = 5,01 mEq/24 h = 320 mg/24 h, które samodzielnie występuje np. w około 10% przypadków kamicy, a w 15-60% z innymi zaburzeniami [30]. Wydzielanie nerkowe cytrynianów jest:

- pochodną stanu równowagi kwasowo-zasadowej, malejąc w kwasicy metabolicznej [27, 42],
- zależne od innych chorób (np. jelit), stosowanych leków, stężenia K^+ , Mg^{2+} [42],
- zależne od diety, np.: niskie w diecie obfitej w białka zwierzęce, wyższe w diecie bogatej w białka roślinne i w potas [13, 16, 43].

Wydalinicza rola Cit (aniony) zależy od zasobu kationów i ich wydalania z moczem, obejmuje:

- hamowanie wzrostu i agregacji kryształów jednowodnego szczawianu wapnia (COM) i fosforanu wapnia (Ca-Ph) [13, 30, 42, 43],
- zmniejszenie calciurii przez: ograniczenie resorpcji kości, modyfikację saturacji COM i Ca-Ph [30, 37, 42],
- tworzenie trudno dysocjujących kompleksów wapniowo-cytrynianowych [6, 13, 30, 37, 43],
- udział w regeneracji białka Tamm-Horsfalla w zakresie hamowania agregacji kryształów [37].

W terapii nefrologicznej w różnym zakresie mają zastosowanie prawie wszystkie sole cytrynianów. Cytrynian sodu (Na_3Cit) - rzadko jest stosowany z powodu obecności sodu działającego calciurycznie [42]. Częściej są stosowane sole: sodowo-potasowe, wapniowe (Ca_3Cit_2), wapniowo-sodowe i potasowe (K_3Cit) [30]. Przeważnie są stosowane doustnie, ich absorpcja z treści jelitowej różni się w zależności od postaci: z płynnej ~98%, a z tabletkowej ~91% (mniejsza w chorobach biegunkowych) [15]. Proporcjonalnie do czasu trwania leczenia stymuluje adaptację hormonalno-nerkową do zmiany równowagi kwasowo-zasadowej oraz ładunku towarzyszącego kationu (np. K^+) [38]. Zatrucie cytrynianami jest prawie wyłącznie problemem masowej transfuzji masy erytrocytarnej lub osocza zawierających odpowiednio ~18 mEq/jedn. lub ~14 mEq/jedn. Na_3Cit . Cytryniany są wtedy intensywnie metabolizowane do CO_2 i wody. Powikłania są m.in. skutkiem dużego śródkomórkowego stężenia CO_2 z pozakomórkowymi zmianami wtórnymi: metaboliczną alkalozą i kwasicą oddechową. W ciągu godziny w nerkach, w błonie luminalnej cewki proksymalnej, aktywuje się wymiennik Na^+/H^+ , a w podstawnej kotransporter $3\text{HCO}_3^-/1\text{Na}^+$. W cewce zbiorczej nasila się dzia-

łanie H^+ATP -azy w błonie luminalnej oraz wymiennika Cl^-/HCO_3^- i kanału Cl^- w błonie podstawnej. K^+ i Cl^- intensywnie przechodzą do światła cewki nerkowej. Analogiczne zmiany kompensacyjne zachodzą w erytrocytach oraz w osteoblastach (wymiana Cl^-/HCO_3^- z akumulacją Cl^-). Dochodzi do hiperkaliurii, hipokaliemii, hipochloremii (pogłębianej czasem przez stosowanie diuretyków), hipernatremia zależy od dawki Na_3Cit . Zaburzenia te są odporne na wlewy KCl i hipotoniczną sól. Kompensacyjnie zwiększa się wydzielanie peptydu natriuretycznego, mleczany zachowują się neutralnie. Wtórnie dochodzi do hipomagnezdemii, hipokalcemii, hipofosfatemii z ewentualnym rozwojem nadczynności przytarczyc [6].

POTENCJALNE ZASTOSOWANIA LECZNICZE CYTRYNIANÓW

Kamica nerkowa

W populacji ogólnej „świata zachodniego” ryzyko życiowe zachorowania na kamicę nerkową wynosi 10-20% (20,5% dla mężczyzn i 7,1% dla kobiet) z tendencją do wzrostu [2, 30]. Nawrotowość u 89-96% chorych jest uwarunkowana metabolicznie (67% jeden czynnik, 27% - dwa) [30]. Kamica nerkowa zwiększa ryzyko przewlekłej choroby nerek [35]. Przy pierwszym epizodzie kamicy (np. kolka nerkowa) szukanie predyspozycji metabolicznych jest zalecane tylko u dzieci w sytuacjach obecności jedynej nerki, chorób o znanym współistnieniu z kamicą, historii rodzinnej kamicy, kamicy moczowej, wielu kamieni w jednej nerce lub w obu nerkach [22, 43]. 60-80% kamieni zawiera wapń, 5% kwas moczowy [30]. Do powstania kamienia potrzeba spełnienia części warunków:

- dieta wysokoprzetworzona z ew. suplementacją wapnia poza posiłkami [23, 27],
- schorzenia powodujące niską objętość moczu sprzyjającą jego przesyleniu (np.: hiperkalcemia z hiperoksalurią) [27, 30, 43],
- retencja kryształów substratów kamieni w nerkach i niedobór inhibitorów agregacji (cytryniany, pirofosforany, magnez, nefrokalcyna) [30],
- obecność promotorów: plaki Randalla, „rumowisko” komórkowe, agregaty białkowe [30],
- jatrogenny wpływ leków (np.: tiazydy, acetazolamid).

Hipocytriaturię stwierdzono u: 87% chorych z kamicą COM, 76% chorych z kamicą Ca-Ph, 40% z kamicą moczową [30]. Pacjenci z wieloma kamieniami wydają zwykle mniej cytrynianów niż chorzy z jednym [22]. U chorych z przewlekłymi biegunkami występują jednocześnie: przyspieszona perystaltyka, mała objętość moczu z niskim pH, hiperoksaluria, hipocytriaturia [36]. Przyczyną hipocytriaturii jest zbyt mała dostępność cytrynianów w diecie [34]. Schemat leczenia obejmuje klasyczne preparaty kwasu cytrynowego/ K_3Cit / Ca_3Cit_2 i stosowanie wapnia w czasie posiłków [36].

Stowarzyszenia urologiczne rekomendują leczenie chorych z hipocytriaturią [30]. Uzupełnianie potasu modyfikuje cytriaturię w zróznicowany sposób zależnie od

anionu związanego z potasem. KCl (doustnie 40 mEq/24 h, przez 1 miesiąc) stosowane u chorych z nawrotową kamicą wapniową ma niewielki wpływ na wzrost cytriaturii - średnio +15% bez istotnego wpływu na kalciurię, fosfaturię i COM [13, 25]. K_3Cit (30-60 mEq/24 h, przez 3 miesiące) obniża wydalanie wapnia oraz saturację COM, bez zmian w wydalaniu sodu, fosforu, szczawianów, azotu mocznika, siarczanów oraz powoduje wyraźny wzrost: pH moczu (5,87-6,47), cytriaturii i kaliurii [37]. W badaniach porównujących leczenie doustne w równoważnych dawkach (60 mEq/24 h, przez 3 dni) wodorowęglanu sodu ($NaHCO_3$) z K_3Cit stwierdzono wiele wspólnych, wyżej opisanych skutków. Jednak $NaHCO_3$ zwiększał wydalanie sodu bez zmiany kalciurii, a K_3Cit bardziej zmniejszał przesylenie COM i zwiększał kaliurię. $NaHCO_3$ i K_3Cit zwiększały przesylenie Ca-Ph i moczanu sodu (jest lepiej rozpuszczalny niż kwas moczowy) [31].

Cytryniany (Cit) i hydroksycytryniany (HO-Cit) podnoszą górny limit metastabilności moczu zawierającego COM. O ile Cit hamują wzrost kryształów COM w jednym wymiarze (c), to HO-Cit (20 ug/ml) powodują powstawanie diamentokształtnych struktur hamując ich wzrost w dwóch płaszczyznach (c/b). HO-Cit jest słabo metabolizowany, a w moczu pojawia się większość przyjętej dawki. Cit i HO-Cit mogą doprowadzić do maksymalnie 60% hamowania wzrostu kryształów COM, przy czym HO-Cit wydaje się wydajniejszy. Oba cytryniany hamują krystalizację w stężeniach trzykrotnie mniejszych niż stężenie wapnia, co jest dowodem na interakcję kryształ-inhibitor [10].

Tiazydy stosowane, m.in. w leczeniu kamicy wapniowej oraz chorób układu krążenia wywołując hipopotasemię prowadzą do kwasicy śródkomórkowej, hipocytriaturii, hiperglikemii, hiperurykemii, hiperlipidemii. Po uwzględnieniu wyrównania kwasowo-zasadowego wskazana jest suplementacja K_3Cit , która zwiększa antykaliuryczne działanie tiazydów [27, 42]. Nawet u chorych z kamicą wapniową bez hipocytriaturii warto rozważyć dołączenie K_3Cit do tiazydu [37].

Kwasice cewkowe

Dystalna kwasica cewkowa (dRTA) jest zaburzeniem, które upośledza wydzielanie H^+ w cewkach łączącej i zbiorczej przy prawidłowej funkcji nerek [33]. Kwasica metaboliczna indukuje kompensacyjną alkalozę oddechową [7]. Może zostać ujawniona np. po zastosowaniu inhibitora pompy protonowej; wraz z narastaniem kwasicy nasila się osłabienie, mogą się pojawić obfite wymioty powodujące utratę wody i potasu. Hipowolemia przez aktywację układu RAA zwiększa utratę potasu. W dRTA rzadko występuje ciężka hipokaliemia, jednak połączenie postaci proksymalnej RTA (pRTA) i dRTA (np. zespół Sjögrena, SLE) może bardzo obniżyć stężenie potasu [33]. Ostra hipokaliemia objawia się osłabieniem mięśni z bolesnymi przykurczami. Przewlekła hipokaliemia oznacza zmniejszenie zasobów potasu [7]. Hipokaliemia zmniejsza sekrecję insuliny, a kwasica metaboliczna

zmniejsza wrażliwość na insulinę [11]. Chorzy z przewlekłą kwasicą zwykle są niskiego wzrostu [33]. Zniszczone zęby mogą być mylnie interpretowane jako zmiany pierwotnie próchnicze. Opisane zmiany występują zwłaszcza wtedy, gdy dorosły pacjent ma przewlekłe upośledzoną wymianę gazową, np.: nałogowo pali papierosy. Taką pacjentkę hospitalizowaliśmy w Klinice Nefrologii USzK we Wrocławiu w maju 2016 r.

W przebiegu RTA zwykle pojawiają się objawy osteoporozy spowodowanej akumulacją H^+ w kościach i stymulacją aktywności osteoklastów. Następuje wymiana jonów H^+ na Na^+ , K^+ , Ca^{2+} z fosforanów/węglanów z uwalnianiem ich do krwi. W dRTA dochodzi do utraty kości niepodatnej na leczenie bisfosfonianami oraz do hiperkalciurii. Kwasica powoduje spadek aktywności kotransporterów sodowo-fosforanowych w cewce proksymalnej. dRTA zwiększa resorpcję cytrynianów w cewce proksymalnej powodując hipocytriurię. Alkaliczny mocz i hiperfosfaturia sprzyjają precypitacji Ca-Ph. Wśród chorych z dRTA 5% ma kamicę nerkową, 56% nefrokalcynozę, u 41% chorych z kamicą Ca-Ph dRTA jest jej przyczyną. Podejrzanie dRTA powinno zostać wysunięte już w poradni POZ/pediatrycznej/internistycznej na podstawie przewlekłej kwasicy metabolicznej z prawie obojętnym pH porannego moczu. Hipokaliemia kieruje uwagę na RTA typu 1 lub 2 [7], w pRTA hipokaliemia zwykle jest łagodniejsza niż w dRTA i współistnieje z elementami zespołu Fanconiego, a pH moczu obniża się przy znacznym spadku HCO_3^- w surowicy. W dRTA wartość luki anionowej w moczu jest $> +20$ (norma $< [-]20$). Wydalanie > 15 mEq/24 h potasu u chorego z hipokaliemią potwierdza wymuszoną utratę potasu. W dRTA cytriuria jest niewielka, w pozostałych RTA może być prawidłowa. Frakcjonowane wydalanie HCO_3^- (po skorygowaniu w surowicy do 22mEq/L) wynosi w dRTA $< 5\%$; w pRTA $> 20\%$ [33]. W dRTA test zakwaszania moczu (np. 40 mg furosemidu + 1 mg fludrokortyzonu) wykazuje brak możliwości zakwaszenia moczu do $< pH$ 5,3, a średnie uzyskiwane wartości pH = 6,6 [7]. Wśród niżej wymienionych wariantów dRTA cytryniany mogą mieć zastosowanie jedynie w wariantie pierwszym i ograniczone w nabytej postaci drugiego.

Pierwszym wariantem jest dRTA zależna od defektu sekrecji H^+ , zwykle obejmuje wrodzony defekt wakuolarny H^+ -ATPazy (z głuchotą) lub nabłonkowego transportera HCO_3^- (EA1) w błonie podstawnej [7]. W zespole Sjögrena opisano obecność przeciwciał przeciw H^+ -ATP-azie i pendrynie u chorych z dodatnimi anty-Ro/SS(A/B) [24]. Wrodzony lub nabyty defekt CA2 może przebiegać jako różne połączenie pRTA i dRTA [7]. W wielu schorzeniach autoagresywnych (toczeń trzewny układowy[SLE], zespół Sjögrena, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, pierwotna marskość żółciowa) pojawiają się przeciwciała anty-CA2 [7, 33]. Szczególnym przypadkiem kwasicy cewkowej jest postać jatrogena w przebiegu terapii inhibitorami anhidrazy węglanowej, takimi jak: topiramatem (profilaktyka migrenowych bólów

głowy, napadów padaczki) lub acetazolamid (jaskra) [21]. dRTA o zmiennych objawach (idRTA) zależnych od liczby dotkniętych nefronów (malformacje cewek dalszych) występuje w gąbczastości rdzenia nerki (MSK) [7].

Drugim wariantem jest dRTA zależna od defektu różnicy potencjałów. Kwasica powstaje w wyniku dysfunkcji kanału sodowego w błonie podstawnej (eNAC) lub H^+ -ATP-azy regulowanych aldosteronem dając obraz pseudohipoaldosteronizmu. Nabyta postać to skutek hipoaldosteronizmu hiporeninowego mogącego wikać cukrzycę typu 2; przewlekłą chorobę nerek, nefropatię poanalgetyczną, leczenie inhibitorami kalcyneuryny, długotrwałe leczenie amiloridem, litem, heparyną, inhibitorami enzymu konwertującego lub receptora angiotensyny [7].

W przedstawionych niżej pozostałych wariantach dRTA stosowanie soli potasu, w tym K_3Cit nie jest zalecane. W trzecim wariantie dRTA jest zależna od defektu gradientu H^+ występuje jako powikłanie leczenia amfoterycyną B, która uszkadza błonę wierzchołkową umożliwiając napływ zwrotny H^+ do komórek cewek zbiorczych. W czwartym wariantie dRTA jest zależna od defektu sekrecji NH_4^+ w hiperkaliemii [24].

Szczególnym przypadkiem dRTA jest kwasica niepełna (idRTA) z brakiem zdolności zakwaszania moczu przy częściowo zachowanej zdolności wydalania NH_4^+ w cewce proksymalnej oraz hipocytriuria [7]. Parametrem sugerującym idRTA jest wysokie pH porannego moczu (78% chorych). idRTA zwykle nie powoduje jawnej kwasicy, ale może się przyczyniać do okresowego jej występowania zależnego od czynników losowych. U chorych z idRTA obserwuje się też zwiększoną zapadalność na infekcje układu moczowego [14]. Gąbczastość rdzenia nerki (MSK) jest zwykle samodzielną malformacją struktury nerki związaną z:

- tworzeniem mikrotorbieli przewodów Belliniego (dystalne fragmenty cewek zbiorczych) [7, 14], powodujących lokalny zastój moczu i precypitację kryształów Ca-Ph COM [14],
- zaburzeniami czynnościowymi: niepełną dystalną kwasicą cewkową [2, 9] (33-40%) i hipocytriurią ($> 80\%$), zaburzeniami zagęszczania moczu. W kościach okresowy nadmiar jonów wodorowych jest wykrywany przez sprzężony z proteiną G sensor jonów H^+ (OGR1), co pobudzając aktywność osteoklastów i buforowanie kostne przyczynia się do hiperkalciurii oraz nefrokalcynozy. 4-20% chorych na nawrotową kamicę nerkową wapniową ma gąbczastość rdzenia nerki i idRTA [7, 14].

Wśród chorych z idRTA (w naszej praktyce klinicznej) częsty przebieg choroby opisuje sytuacja pacjentki niskiego wzrostu, która zgłasza się do nefrologa z nawracającymi infekcjami układu moczowego. Osoby te zwykle mają dość niskie ciśnienie tętnicze krwi i prawidłowe BMI [14]. Badanie USG wykazuje nefrokalcynozę lub jest opisywane jako nerka o wzmożonej echogeniczności z drobnymi „kamieniami”. Lekarze opisujący badanie zwykle

nie zwracają uwagi na równomierne (czasem girlandowate) rozłożenie „kamieni”. W badaniach krwi zwykle występuje niskie - prawidłowe stężenie sodu, graniczna hipokaliemia, mimo leczenia preparatem KCl. Stężenia wapnia i fosforanów są przeważnie niskie. Obojętne pH moczu porannego nie zwraca uwagi lub jest przypisywane infekcji. Stężenia iPTH oraz 25-OH-D3 są zwykle w dolnej granicy normy. Pacjenci zgłaszają nieswoiste bóle w obrębie kręgosłupa. Badania densytometryczne wykazują zmiany osteopeniczne/osteoporotyczne (40% mężczyzn i 20% kobiet), a leczenie bisfosfonianami niewiele pomaga. Osteopenia i osteoporoza w idRTA są także uwarunkowane m.in.: niskowapniową dietą [14] bezrefleksyjnie zalecaną chorym z nefrokalcynozą lub kamicą. Badanie gazometryczne daje wynik prawidłowy na pograniczu skompensowanej kwasicy metabolicznej. W MSK może wystąpić absorpcyjna hiperkalciuria częściowo korygowalna przez wyrównanie kwasicy. W diagnostyce pomocny jest 3-dniowy test zakwaszania moczu z wykorzystaniem NH_4Cl 0,05g/kg m.c./24 h. Wskazaniem jest pH porannego moczu (po min 8 h bez spożycia wody) > 5,8. Wynik testu można uznać za dodatni jeżeli w czwartej dobie testu pH porannego moczu > 5,3. Pomocniczym parametrem potwierdzającym może być spadek stężenia HCO_3^- w gazometrii (np. -10%) [9].

W głębokiej hipokaliemii w wariacie pierwszym dRTA lub w dRTA+pRTA jest konieczna dożylna korekcja roztworem KCl, z szybkością infuzji nieprzekraczającą 40-80 mEq/h. Równolegle lub w postaci łagodniejszej wyłącznie doustnie stosuje się K_3Cit 1-2 mEq/kg/24 h (alternatywnie NaHCO_3 1-2 mEq/kg m.c./24h) [7]. Hiperkaliemia pojawiająca się po stosowaniu zalecanych dawek K_3Cit sugeruje dodatkowe schorzenia lub jatrogenne interakcje leków. Przy hiponatremii i hipokaliemii trzeba uwzględnić wtórny wzrost stężenia sodu po uzupełnieniu potasu [33]. Skutkiem stosowania K_3Cit jest regeneracja zasad, uzupełnienie zasobów potasu, poprawa gęstości mineralnej kości (BMD), poprawa funkcji komórek [7]. K_3Cit (3,0 g/24 h, przez 72 miesiące) koryguje liczne zaburzenia biochemiczne predysponujące do nefrokalcynozy lub kamicy w MSK. Głównie ogranicza wydalanie Ca-Ph oraz zwiększa cytriaturię przy niewielkim przesunięciu stężenia potasu w surowicy w stronę prawidłowych - wysokich wartości. Poprawiają się parametry densytometrii kostnej w kręgosłupie, a tylko marginalnie w kości udowej [14].

Zespół metaboliczny

Otyłość prowadzi do oporności insulinowej wiążącej się z niewielkim defektem wydalania jonów amonowych. Wraz ze wzrostem indeksu masy ciała (BMI) rośnie wydalanie sodu, kwasu moczowego i COM, a zwykle obniża się pH moczu [4, 27, 32, 35]. Brak zgodności na temat zależności między BMI a wydalaniem cytrynianów: od hipocytriaturii [4, 32] do umiarkowanego wzrostu w dysproporcji do wzrostu BMI [27, 29, 35]. Ze wzrostem BMI nieliniowo, zależnie od ilości oraz proporcji masy tłuszczowej (zwłaszcza na tułowiu) do beztłuszczowej, odmiennie u każdej

z płci zmienia się (raczej zmniejsza) BMD. Ze wzrostem BMI rośnie ryzyko kamicy głównie ze względu na zaburzenie proporcji między promotorami a inhibitorami tworzenia kamienia [27, 29, 35]. W miarę wzrostu BMI maleje udział kamicy wapniowej (wyłącznie Ca-Ph [35]), a rośnie udział kamicy moczanowej [29]. Wzrasta od 7,1% u osób z BMI prawidłowym do 28,7% przy BMI > 30 kg/m² [32]. U chorych z kamicą wśród otyłych z BMI > 30 kg/m² (9,4% mężczyzn i 10,4% kobiet) skazę moczanową stwierdzono u 54%, hipocytriaturię u 54% oraz hiperurikozurię u 43%. Wzrasta także wydalanie szczawianów, fosforanów, sodu, siarczanów i cysteiny. Nawrotowość po pierwszym epizodzie kamicy również jest wyższa u otyłych: 42,6% przy BMI > 30 kg/m² vs. 14,9% u szczupłych [32]. Ze wzrostem BMI zmniejsza się odpowiedź na leczenie K3-Cit [4, 32]. U otyłych chorych po zabiegu wytworzenia zespolenia omijającego żołądek (Roux-en-Y) obserwowano liniowe narastanie wydalania szczawianów 6 miesięcy po zabiegu (w stosunku do normy: wydalanie x 2,2, saturacja x 3,6), bez zmiany pH moczu, cytriaturii, magnezurii i kalciurii, ale z jednoczesnym spadkiem objętości moczu i wydalania potasu [2].

Badania epidemiologiczne wiążą kamicę nerkową z grupą chorób zależnych od stylu życia, a ujętych w ramach zespołu metabolicznego (nadciśnienie, cukrzyca typu 2, otyłość, dyslipidemia). W badaniu NHANES (33994 osób) do wystąpienia kamicy (głównie moczanowej) przełomowe było występowanie 2-3 cech zespołu metabolicznego [4, 32]. Leczenie chorych z tą postacią kamicy (moczanowej) polega na podaży płynów i alkalizacji moczu np. K_3Cit do poziomu pH 6,0-6,5 [27, 40]. U chorych prawidłowo leczonych K_3Cit , którzy nie osiągają pH > 6,0 zalecane jest stosowanie allopurinolu (lub febuxostatu) [27]. W badaniu porównującym K_3Cit 90 mEq/24 h i KCl 90 mEq/24 h (14 dni) w grupie chorych z nietolerancją glukozy spadek masy ciała (-1,5 kg) uzyskano jedynie w grupie leczonej K_3Cit . Potasowi przypisywany jest pośredni efekt natriuretyczny przez hamowanie aktywności tiazydowrażliwego kotransportera Cl^-/Na^+ w dystalnej cewce krętej. Przy leczeniu KCl nadmiar Cl^- przeciwdziała temu hamując działanie moczopędne [11]. Suplementacja potasu w postaci KCl w niewielkim stopniu zwiększa wydalanie cytrynianów [13].

Już w 1967 r. przedstawiono dowody, że nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka wystąpienia kamicy nerkowej (zapadalność rośnie do 13,3% w grupie z RR > 175/115 mm Hg) [27, 32]. Współczynnik ryzyka kamicy u osób z nadciśnieniem skurczowym > 139 mm Hg lub rozkurczowym > 89 mm Hg jest szacowany na 1,3 (OR 1,3). Odwrócenie zależności (NHANES, kobiety) wskazuje, że dla chorujących na kamicę nerkową ryzyko nadciśnienia tętniczego (OR) wynosi 1,69 [32].

Cukrzyca

Insulinooporność i/lub cukrzyca, wysoki HbA_{1c} są niezależnymi od zespołu metabolicznego czynnikami ryzyka kamicy [17, 18, 27, 32]. Pięcioletni, skorygowany współ-

czynnik ryzyka cukrzycy u chorych na kamicę wynosi 1,32 [32]. Wspólnym elementem patofizjologicznym może być to, że insulinooporność zwiększa w osoczu stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, które hamują metabolizm glutaminy w cewkach nerkowych. Upośledza to wydalania H^+ w postaci NH_4^+ , a zwiększa w postaci kwasności miareczkowej [18, 32]. Będąc tego skutkiem łagodna kwasica metaboliczna zmniejsza stężenie cytokin zwiększających wrażliwość na insulinę, jak (nisko karboksylowane osteokalcyna, adiponektyna lub leptyna. Ryzyko nietolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 rośnie odwrotnie proporcjonalnie do przeciętnych stężeń HCO_3^- [11]. W cukrzycy zwiększa się indeks katabolizmu białek [18], wymuszając silniejsze zakwaszanie moczu (łatwiejsza precypitacja kwasu moczowego). Bezpośrednio i pośrednio powoduje to wzrost wydalania wapnia z moczem oraz resorpcji sodu w cewkach nerkowych [18, 32], sprzyja to hipocytriurii [32]. Współistniejące choroby powodują modyfikację wydalania cytrynianów. W cukrzycy jednak występuje niezależne od pH moczu niewielkie dodatnie powiązanie cytriurii z wartością $HbA_{1c}\%$, słabo powiązane z typem leczenia hipoglikemizującego. U części cukrzyków chorych na kamicę nerkową w porównaniu z niechorującymi na cukrzycę cytriuria może być niższa [17]. Przy zachowanej wydolności nerek częściej jednak występuje niewielki ilościowy wzrost cytriurii współistniejącej z większym przyrostem diurezy oraz wydalania: sodu, wapnia, kwasu moczowego, siarczanów, szczawianów (zmiennie [32]), anionów chlorowych. W niewielkim stopniu maleje saturacja Ca-Ph, ale rosną wysycenia COM (umiarkowanie) oraz kwasem moczowym (też wpływ chorób współistniejących) [18]. Neuropatia cukrzycowa sprzyja zastojowi w drogach moczowych [32]. Kwas moczowy jest składnikiem prawie 11% kamieni u ludzi bez cukrzycy, a 50% (36-63%) z cukrzycą, w tym około 40% kamieni zawiera szczawiany [18]. Hipokaliemia jako działanie niepożądane leczenia tyzydami schorzeń towarzyszących cukrzycy osłabia syntezę insuliny [11, 32].

K_3Cit może korygować kwasicę u chorych na cukrzycę bez współistniejącej hiperkaliemii. Porównanie leczenia 90 mEq KCl z 90 mEq K_3Cit (14 dni) wykazało, że jedynie K_3Cit spowodował ujemny bilans wydalania kwasów, a także zmniejszył frakcyjne wydalanie wapnia, ciśnienie krwi, masę ciała, wydzielanie glikokortykoidów i oporność na insulinę (HOMA IR), a zwiększył indeks czułości na insulinę (Quicki). Obie sole potasowe nie miały wpływu na adiponektynę i niekarboksylowaną osteokalcynę [11]. W stadium badań eksperymentalnych jest blokowanie dokomórkowych przenośników cytrynianów [SLC13A2 i SLC13A3 (nerki i jelita), SLC13A5 = NaCT (wątroba, mózg)] oraz przenośników reszt dwukarboksylowych i substratów cyklu Krebsa (NaDC1 i NaDC3). Jest to rozwinięcie hipotezy zakładającej stymulowanie przez cytryniany wątrobowej lipogenezy, dzięki blokadzie zaobserwowano poprawę odpowiedzi na insulinę. W nerkach znacznie wzrasta wydalanie cytrynianów z moczem. Prawdopodobnie jednak następstwem jest kwasica śródkomórkowa i wzrost wydalania wapnia przez nerki [19].

Homeostaza wapniowo-fosforanowa, choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa

Typowa dla zachodniej diety marginalna metaboliczna kwasica przyczynia się do przyspieszenia zależnego od wieku upośledzenia regeneracji zasad przez nerki [28]. Wtórnie wzmacnia to aktywność osteoplastyczną; jednocześnie hamowana jest aktywność osteoblastyczna z upośledzeniem mineralizacji kości [20, 23, 38]. Uruchomienie kompensacji kostnej zwiększa wydalanie wapnia i fosforanów z ich ujemnym bilansem [28, 38]. Zachwianiu ulega synchronizacja stężeń: Ca^{2+} , iPTH i 1,25-OH- D_3 [38]. Kamica nerkowa często wiąże się z patologią kości; 54% chorych z nawrotową kamicą ma osteopenię, a 14% osteoporozę. 30% chorych z kamicą nerkową współistniejącą z osteopenią/osteoporozą ma hipocytriurię ($U-Ca/U-Cit > 0,25$). Zwiększenie obrotu kostnego zwykle zwiększa ryzyko kamicy Ca-Ph, np. gdy β -crosslaps/osteokalcyna $> 0,024$ [3, 32].

Z wyjątkiem niektórych rzadkich chorób alkalizujące składniki diety wpływają na stężenie wapnia w surowicy przez zwiększenie: resorpcji w nerkach, absorpcji jelitowej, aktywności osteoblastów i hamowanie uwalniania z kości. Ogólny wpływ na obrót kostny jest niejednorodny [23]. Wpływ leczenia K_3Cit na gospodarkę wapniowo-fosforanową zależy od dawki (od 30 mEq/24 h), czasu leczenia i innych chorób [20, 28, 32]. U chorych z osteopenią w miarę wzrostu dawki zanika dodatni bilans kwasów, rosną: pH moczu, wydalanie cytrynianów, a w surowicy minimalnie pH i stężenie potasu [20, 28, 32]. Ze wzrostem pH zmniejsza się kalciuria [23, 25, 28, 37]. Wpływ na absorpcję jelitową wapnia jest neutralny/dodatni [20, 23, 25]. Przy dawce 30 mEq/24 h (12 miesięcy) nie zmienia się stężenie 1,25-OH- D_3 oraz iPTH [28], przy 60 mEq/24 h u chorych z osteoporozą odnotowano wzrost stężenia 25-OH- D_3 [20]. W długotrwałych obserwacjach K_3Cit przeważnie powodował spadek aktywności markerów resorpcji kości, np.: C-telopeptydu typu 1 kolagenu lub hydroksyproliny w moczu [23, 25, 28]. K_3Cit (zwłaszcza postać SR) jest neutralny, a w wysokich dawkach może mieć niewielki dodatni wpływ na markery tworzenia kości (izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej [bsALP], osteokalcyna, N-terminalny fragment prokolagenu [PINP]). K_3Cit w wysokich dawkach stymuluje wzrost ogólnej masy kostnej [28]. Ocena obrotu kostnego sugeruje spadek w kierunku normalizacji [32, 37]; maleją ryzyko i wskaźnik ryzyka złamania (FRAX). Badania oceniające gęstość kości (m.in. BMD, znakowanie tetracykliną) wskazują ogólną, ale niejednorodną poprawę zdrowia kości [37]. Wzrost BMD najwyraźniej zaznacza się w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, a słabo w obrębie biodra i kości udowej. Dla kręgosłupa jest tym wyraźniejszy im bardziej niekorzystny był wyjściowy bilans wydalania kwasów [7, 20, 28, 32]. W kościach długich BMD rośnie głównie w obrębie beleczkowej części kości. Zmiana BMD jest niezależna od działania potasu [20]. Porównywano wpływ K_3Cit z KCl (30 mEq/24 h przez 12 miesięcy) u kobiet po menopauzie. W grupie otrzy-

mującej KCl nie stwierdzono wpływu na BMD i obrót kostny. Skuteczność K_3Cit w kręgosłupie była porównywalna z bisfosfonianami. Dodatkowym efektem K_3Cit była też poprawa parametrów dobrostanu odżywienia (albuminy, IGF-I) oraz beztłuszczowej masy ciała [28]. Alternatywą dla K_3Cit może być wodorowęglan potasu ($KHCO_3$) powodujący również niewielki wzrost absorpcji jelitowej wapnia u kobiet po menopauzie [23, 25, 28].

Wśród doustnych preparatów wapnia wyłącznie cytrynian wapnia (Ca_3Cit_2) daje dodatkowy ładunek alkaliów dzięki metabolizmowi do dwuwęglanu. Jednak w porównaniu do Ca_3Cit_2 i $CaCO_3$ to K_3Cit najsilniej podnosi pH moczu. Absorpcja wapnia z Ca_3Cit_2 jest lepsza lub zbliżona do $CaCO_3$. U chorych z wydolnymi nerkami pozostałe skutki biochemiczne są dla $Ca_3Cit_2/CaCO_3$ zbliżone: wzrost stężenia fosforanów i wapnia w surowicy i wzrost wydalania wapnia, neutralność dla izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej (bs-ALP) i NTx (n-terminalny kolagen), spadek wydalania fosforanów i stężenia iPTH. Jednocześnie stosowanie K_3Cit i Ca_3Cit_2 u chorych z osteoporozą ma działanie synergistyczne. Jednak to K_3Cit jest oceniany jako lepiej wpływający na resorpcję kości niż Ca_3Cit_2 [23]. Po analizie wskazań K_3Cit może być łączony z tiazydami w prewencji i leczeniu osteoporozy. Wartością dodaną wnoszoną przez tiazydy jest spadek wydalania wapnia, poprawa uciskalności kręgow porównywalna do leczenia witaminą D i doustnymi preparatami wapnia [32]. U chorych z nawrotową kamicą wapniową i problemem osteopenii/osteoporozy można rozważać połączenie leczenia hamującego resorpcję kości (bisfosfoniany, cytryniany) i redukcję hiperkalcemii (tiazydy) [3]. W długotrwałym leczeniu preparatami o powolnym uwalnianiu (SR) odsetek nietolerancji K_3Cit jest niski (około 6-7%) [28].

Przetrwała kwasica metaboliczna oraz osteodystrofia dializacyjna zwiększają ryzyko „utruty” kości u chorych po przeszczepieniu nerki (KT). Inhibitory kalcynury i glikokortykoidy nasilają osteopenię przyspieszając do 18 miesięcy po KT spadek BMD o 6,8-8,8%. Po przeszczepieniu parametry morfometryczne kości są gorsze niż u zdrowych (np.: porowatość kości, grubość kory i ilaraz kora/cała kość); także obrót kostny jest wyższy. W badaniu porównującym chorych w różnym okresie po KT leczonych 12 miesięcy K_3Cit (34 ± 15 mmol/24 h) lub KCl (28 ± 10 mmol/24 h) wzrost stężenia HCO_3^- z 21 do 24 mEq/L osiągnięto jedynie w grupie otrzymującej K_3Cit przy umiarkowanym wzroście stężenia potasu i spowolnieniu ubytku GFR (K_3Cit ~5 ml/min/rok, KCl ~10 ml/min/rok). Przy braku wpływu na iPTH, stężenie Ca, P, 1,25-OH-D3, a także na wydalanie wapnia i fosforanów w grupie K_3Cit marginalnie wyższe było BMD części lędźwiowej kręgosłupa, a niższe stężenie markerów obrotu kostnego (carboxyl-terminal crosslinked telopeptide CTX, bs-ALP i N-terminalnego propeptydu t.1 kolagenu PINP). Wyłącznie w grupie K_3Cit znakowanie tetracykliną wykazało tendencję do masywniejszej struktury mikrobeczkowej kości [38].

Nefropatie śródmiąższowe

U chorych przed, jak i po przeszczepieniu nerki leczonych alkaliami (w tym K_3Cit) następuje spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek (PChN). Zaletą $K_3Cit/KHCO_3$ jest unikanie obciążania chorych nadmiarem sodu, zależnego od sodu obligatoryjnego wydalania wapnia oraz zagrożenia retencją płynów [38]. Dodatkową korzyścią widoczną już we wczesnych etapach upośledzenia funkcji nerek jest poprawa parametrów odżywienia (albumina, IGF-I) i wzrost suchej masy ciała stwierdzane przy relatywnie niskich dawkach K_3Cit (30 mEq/24 h przez 12 miesięcy) [28]. W modelu PChN (myszy z chorobą Denta) stosowanie diety bogatej w cytryniany spowalnia atrofię cewek nerkowych i spadek GFR. Mniejsza jest też liczba torbieli, nefrokalcynoz, stężenie TGF-1 β [8]. W innym wariantcie PChN (szczury z wielotorbielowatością) suplementacja cytrynianów zmniejsza amoniogenezę w nerkach, powoduje wzrost wydalania cytrynianów i spowolnienie progresji PChN [39]. Wielu starszych chorych z innymi chorobami (np. cukrzyca) oraz z łagodną PChN wymaga badań diagnostycznych z zastosowaniem hiperosmotycznego kontrastu, co może być przyczyną ostrego uszkodzenia nerek. Porównywano skuteczność prewencji nefropatii kontrastowej za pomocą $NaHCO_3$ (i.v., 1 ml/kg m.c., 150 mEq/L; -8 i +6 h) lub Na_3Cit+K_3Cit (p.o., 5 g -12,-6,-1, +2,+8 h) u chorych poddawanych koronarografii (iohexol 640 mOsm/L, 5 ml). Nie wykazano różnic w skuteczności obu leków ze wskazaniem na większe bezpieczeństwo Na/K-cytrynianu w przypadku ryzyka przewodnienia [1]. Wadą cytrynianów jest zwiększanie absorpcji glinu z przewodu pokarmowego u chorych z PChN [41].

MOŻLIWOŚCI LECZENIA CYTRYNIANAMI

Wśród różnych składników diety wzrost wydalania cytrynianów oraz absorpcji jelitowej alkaliów netto obserwowano wyłącznie po spożyciu świeżo wytłoczonego soku pomarańczowego lub soku z melona [5]. Hydroksycytryniany występują w soku tamarynowca (*Garcinia cambogia*) [10]. Przygotowywane metodami recepturowymi roztwory Shohla ($Na_3Cit + H_3Cit$) powinny być stosowane jedynie w szczególnych sytuacjach, np.: u małych dzieci. Farmakologiczna postać K_3Cit jest w smaku bardzo słona. 1 g K_3Cit jednowodnego zawiera 9,24 mmol potasu i 3,08 mmol cytrynianu = 9,24 mEq [4]. Wśród krótko działających preparatów K_3Cit w handlu aptecznym w krajach Unii Europejskiej dostępne są m.in. postacie zasadniczo jednorodne (np.: Urocit-K™ Effervescens 1500 mg = 13 mEq K_3Cit [4]), a w Polsce mieszaniny zawierające w różnych proporcjach inne preparaty potasu (np.: $KHCO_3$, Kalium Effervescens™ bezcukrowy 20 mEq K+). Właściwością „effervescens” jest to, że pH roztworu konieczne do rozpuszczenia i uzyskania absorpcji leku musi być < 6 (najczęściej 5,6). Stąd obecność w nich m.in. kwasu cytrynowego (H_3Cit). Przy rozpuszczaniu powstaje 313-423 mg CO_2 (dla tabletki effervescens z 25 mEq K_3Cit) [4]. Przy spożyciu postaci nie-SR dochodzi do gwałtownej zmiany środowiska fizyko-chemicznego w żołądku.

Pożądane jest unikanie działania drażniącego i indukcji reakcji korekcyjnych składu soku żołądkowego [42]. Szczyt wzrostu stężenia potasu w surowicy występuje po 2 h [23]. Jednorazowe przyjęcie 2,0 g K_3Cit angażuje około 70% rezerwy czynnościowej nerek do wydalania potasu [43]. Problemem może być brak „compliance” u chorych w czasie długotrwałego leczenia [38]. Zwłaszcza w przypadku postaci nie-SR u około 16% pacjentów powodem zaprzestania leczenia jest wystąpienie działań niepożądanych [10]. Uzasadnionym wskazaniem do stosowania postaci nie-SR są zła tolerancja tabletek o powolnym uwalnianiu (SR) i schorzenia przebiegające z szybką perystaltyką jelit, np.: biegunki [36]. W przypadku hiperoksalurii jelitowej warto rozważyć zastosowanie dodatkowo Ca_3Cit_2 w dawce 200-400 mg/24 h [42]. Najpopularniejszą postacią tabletek K_3Cit - SR w UE jest Urocit-K™ (5, 10, 15 mEq K_3Cit) [4]. W Polsce jego odpowiednikiem jest Litocid™ zawierający 6,3 mEq K_3Cit . Tabletkę Litocidu™ uwalnia 90% leku około 8 godzin, redukując zmienność chemiczną treści jelito-

wej oraz obciążenie metabolizmem cytrynianów. Odsetek nietolerancji K_3Cit - SR jest mały ~6% [28].

PODSUMOWANIE

Cytrynian potasu i ewentualnie inne postacie cytrynianów według wskazań powinny być elementem leczenia: kamicy (wapniowej, głównie szczawianowej i moczanowej), zespołu metabolicznego zwłaszcza z towarzyszącym nadciśnieniem, osteoporozy i przewlekłych, postępujących nefropatii (np. śródmiąższowych). Stosowanie cytrynianów jest korzystne pod warunkiem dobrego nawodnienia pacjenta i systematycznego, długotrwałego stosowania leku [4]. Jeżeli lekarz widzi wielość problemów pacjenta, a nie tylko wycinkowo chorobę w ramach swojej specjalności, to w wielu schorzeniach internistycznych lek ten może pomóc choremu leczyć się niższym kosztem i dla chorego i dla systemu opieki zdrowotnej.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abouzeid S.M., El Hossary H.E.: Na/K citrate versus sodium bicarbonate in prevention of contrast-induced nephropathy. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2016; 27: 519-525
- [2] Agrawal V., Liu X.J., Campfield T., Romanelli J., Silva J.E., Braden G.L.: Calcium oxalate supersaturation increases early after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 2014; 10: 88-94
- [3] Arrabal-Polo M.A., Cano-Garcia Mdel C., Canales B.K., Arrabal-Martin M.: Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: pathophysiology, diagnosis, and medical management. *Curr. Opin. Urol.*, 2014; 24: 633-638
- [4] Aslani A., Fattahi F.: Formulation, characterization and physico-chemical evaluation of potassium citrate effervescent tablets. *Adv. Pharm. Bull.*, 2013; 3: 217-225
- [5] Baia Lda C., Baxmann A.C., Moreira S.R., Holmes R.P., Heilberg I.P.: Noncitrus alkaline fruit: A dietary alternative for the treatment of hypocitraturic stone formers. *J. Endourol.*, 2012; 26: 1221-1226
- [6] Bicakci Z., Olcay L.: Citrate metabolism and its complications in non-massive blood transfusions: Association with decompensated metabolic alkalosis-respiratory acidosis and serum electrolyte levels. *Transfus. Apher. Sci.*, 2014; 50: 418-426
- [7] Both T., Zietse R., Hoorn E.J., van Hagen P.M., Dalm V.A., van Laar J.A., van Daele P.L.: Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease. *Rheumatol. Int.*, 2014; 34: 1037-1045
- [8] Cebotaru V., Kaul S., Devuyt O., Cai H., Racusen L., Guggino W.B., Guggino S.E.: High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the CLC-5 knockout mouse model of Dent's disease. *Kidney Int.*, 2005; 68: 642-652
- [9] Choi J.S., Kim C.S., Park J.W., Bae E.H., Ma S.K., Kim S.W.: Incomplete distal renal tubular acidosis with nephrocalcinosis. *Chonnam Med. J.*, 2011; 47: 170-172
- [10] Chung J., Granja I., Taylor M.G., Mpourmpakis G., Asplin J.R., Rimer J.D.: Molecular modifiers reveal a mechanism of pathological crystal growth inhibition. *Nature*, 2016; 536: 446-450
- [11] Conen K., Scanni R., Gombert M.T., Hulter H.N., Krapf R.: Effects of potassium citrate or potassium chloride in patients with combined glucose intolerance: A placebo-controlled pilot study. *J. Diabetes Complications*, 2016; 30: 1158-1161
- [12] de Castro Fonseca M., Aguiar C.J., da Rocha Franco J.A., Gingold R.N., Leite M.F.: GPR91: expanding the frontiers of Krebs cycle intermediates. *Cell Commun. Signal.*, 2016; 14: 3
- [13] Domrongkitchaiporn S., Stithantrakul W., Kochakarn W.: Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: Focusing on urinary potassium excretion. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006; 48: 546-554
- [14] Fabris A., Bernich P., Abaterusso C., Marchionna N., Canciani C., Nouvenne A., Zamboni M., Lupo A., Gambaro G.: Bone disease in medullary sponge kidney and effect of potassium citrate treatment. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009; 4: 1974-1979
- [15] Fegan J., Khan R., Poindexter J., Pak C.Y.: Gastrointestinal citrate absorption in nephrolithiasis. *J. Urol.*, 1992; 147: 1212-1214
- [16] Ferraro P.M., Mandel E.I., Curhan G.C., Gambaro G., Taylor E.N.: Dietary protein and potassium, diet-dependent net acid load, and risk of incident kidney stones. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016; 11: 1834-1844
- [17] Fram E.B., Moazami S., Stern J.M.: The effect of disease severity on 24-hour urine parameters in kidney stone patients with type 2 diabetes. *Urology*, 2016; 87: 52-59
- [18] Hartman C., Friedlander J.L., Moreira D.M., Elsamra S.E., Smith A.D., Okeke Z.: Differences in 24-h urine composition between nephrolithiasis patients with and without diabetes mellitus. *BJU Int.*, 2015; 115: 619-624
- [19] Huard K., Gosset J.R., Montgomery J.L., Gilbert A., Hayward M.M., Magee T.V., Cabral S., Uccello D.P., Bahnck K., Brown J., Purkal J., Gorgoglione M., Lanba A., Futatsugi K., Herr M. i wsp.: Optimization of a dicarboxylic series for *in vivo* inhibition of citrate transport by the solute carrier 13 (SLC13) family. *J. Med. Chem.*, 2016; 59: 1165-1175
- [20] Jehle S., Hulter H.N., Krapf R.: Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: A randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98: 207-217
- [21] Jhagroo R.A., Wertheim M.L., Penniston K.L.: Alkali replacement raises urinary citrate excretion in patients with topiramate-induced hypocitraturia. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2016; 81: 131-136

- [22] Kang H.W., Seo S.P., Kwon W.A., Woo S.H., Kim W.T., Kim Y.J., Yun S.J., Lee S.C., Kim W.J.: Distinct metabolic characteristics and risk of stone recurrence in patients with multiple stones at the first-time presentation. *Urology*, 2014; 84: 274-278
- [23] Karp H.J., Ketola M.E., Lamberg-Allardt C.J.: Acute effects of calcium carbonate, calcium citrate and potassium citrate on markers of calcium and bone metabolism in young women. *Br. J. Nutr.*, 2009; 102: 1341-1347
- [24] Kim H.Y., Kim S.S., Bae E.H., Ma S.K., Kim S.W.: Decreased renal expression of H⁺-ATPase and pendrin in a patient with distal renal tubular acidosis associated with Sjögren's syndrome. *Intern. Med.*, 2015; 54: 2899-2904
- [25] Lambert H., Frassetto L., Moore J.B., Torgerson D., Gannon R., Burckhardt P., Lanham-New S.: The effect of supplementation with alkaline potassium salts on bone metabolism: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.*, 2015; 26: 1311-1318
- [26] Melnick J.Z., Preisig P.A., Moe O.W., Srere P., Alpern R.J.: Renal cortical mitochondrial aconitase is regulated in hypo- and hypercitraturia. *Kidney Int.*, 1998; 54: 160-165
- [27] Morgan M.S., Pearle M.S.: Medical management of renal stones. *Br. Med. J.*, 2016; 352: i52
- [28] Moseley K.F., Weaver C.M., Appel L., Sebastian A., Sellmeyer D.E.: Potassium citrate supplementation results in sustained improvement in calcium balance in older men and women. *J. Bone Miner. Res.*, 2013; 28: 497-504
- [29] Nouvenne A., Ticinesi A., Guerra A., Folesani G., Allegri F., Pignelli S., Baroni P., Pedrazzoni M., Lippi G., Terranegra A., Dogliotti E., Soldati L., Borghi L., Meschi T.: Influence of lean and fat mass on bone mineral density and on urinary stone risk factors in healthy women. *J. Transl. Med.*, 2013; 11: 248
- [30] Phillips R., Hanchanale V.S., Myatt A., Somani B., Nabi G., Biyani C.S.: Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015; 10: CD010057
- [31] Pinheiro V.B., Baxmann A.C., Tiselius H.G., Heilberg I.P.: The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Urology*, 2013; 82: 33-37
- [32] Ramaswamy K., Shah O.: Metabolic syndrome and nephrolithiasis. *Transl. Androl. Urol.*, 2014; 3: 285-295
- [33] Rastegar A.: Attending rounds: Patient with hypokalemia and metabolic acidosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011; 6: 2516-2521
- [34] Sakhaee K., Williams R.H., Oh M.S., Padalino P., Adams-Huet B., Whitson P., Pak C.Y.: Alkali absorption and citrate excretion in calcium nephrolithiasis. *J. Bone Miner. Res.*, 1993; 8: 789-794
- [35] Shavit L., Ferraro P.M., Johri N., Robertson W., Walsh S.B., Moolchala S., Unwin R.: Effect of being overweight on urinary metabolic risk factors for kidney stone formation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015; 30: 607-613
- [36] Shenoy C.: Hypocitraturia despite potassium citrate tablet supplementation. *Med. Gen. Med.*, 2006; 8: 8
- [37] Song Y., Hernandez N., Shoag J., Goldfarb D.S., Eisner B.H.: Potassium citrate decreases urine calcium excretion in patients with hypocitraturic calcium oxalate nephrolithiasis. *Urolithiasis*, 2016; 44: 145-148
- [38] Starke A., Corsenca A., Kohler T., Knubben J., Kraenzlin M., Uebelhart D., Wüthrich R.P., von Rechenberg B., Müller R., Ambühl P.M.: Correction of metabolic acidosis with potassium citrate in renal transplant patients and its effect on bone quality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012; 7: 1461-1472
- [39] Tanner G.A., Tanner J.A.: Citrate therapy for polycystic kidney disease in rats. *Kidney Int.*, 2000; 58: 1859-1869
- [40] Wiederkehr M.R., Moe O.W.: Uric acid nephrolithiasis: A systemic metabolic disorder. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.*, 2011; 9: 207-217
- [41] Wu X., Li J., Hu J.N., Deng Z.Y.: The effects of glutamate and citrate on absorption and distribution of aluminum in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2012; 148: 83-90
- [42] York N.E., Borofsky M.S., Lingeman J.E.: Risks associated with drug treatments for kidney stones. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2015; 14: 1865-1877
- [43] Zmonarski S.C., Klinger M., Puziewicz-Zmonarska A., Krajewska M., Mazanowska O., Dembińska E.: Therapeutic use of potassium citrate. *Przegl. Lek.*, 2001; 58: 82-86

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.