

## Impiego del citrato nel paziente con nefrolitiasi

### cap.6

#### Uso del citrato nella nefrolitiasi

**Martino Marangella<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Fondazione Scientifica Ospedale Mauriziano Onlus -Torino



Martino  
Marangella

#### **ABSTRACT**

Il Citrato è un acido tricarbossilico ed è un metabolita intermedio del Ciclo di Krebs. Contribuisce al metabolismo ossidativo del rene e del fegato. I suoi sali alcalini rappresentano basi potenziali e contribuiscono pertanto alla riserva alcalina. Viene completamente filtrato dal glomerulo, con una frazione escreta pari al 10-40%. L'insufficienza renale, l'acidosi metabolica, la deplezione potassica ed alcuni farmaci inducono ipocitraturia. Il Citrato ha una spiccata affinità per il calcio con cui forma complessi solubili e svolge anche un'interferenza negativa con i processi di cristallizzazione dei sali di calcio. Si ha dunque un'inibizione termodinamica, la prima, e cinetica, la seconda. Inoltre l'azione alcalinizzante ha mostrato effetti positivi sulla mineralizzazione ossea. Si tratta pertanto del più importante e fisiologico inibitore ionico e questo giustifica il suo largo impiego nella prevenzione della nefrolitiasi calcica. Inoltre l'effetto alcalinizzante sulle urine è alla base del suo impiego anche nella NL urica e cistinica. L'ipocitraturia ha una incidenza significativa nei pazienti con NL calcica, sia quella secondaria di cui si è detto sopra, sia quella idiopatica, a volte familiare. Nella prevenzione delle recidive viene utilizzato in dose di 0.1 mmol/kg/die, diviso in 2-3 dosi, in forma di sale tripotassico o di potassio-magnesio. Nella colcolosi urica l'aumento del pH a valori mantenuti costantemente intorno a 6.5 può indurre la chemiolisi di calcoli renali. Il suo effetto sull'osso, mediato dall'aumento della riserva alcalina, è stato dimostrato sia attraverso una riduzione dei marker di riassorbimento scheletrico che da un miglioramento dei dati densitometrici.

#### **PAROLE CHIAVE:**

citrato, citrato di potassio, ipocitraturia, nefrolitiasi calcica.

#### **ABSTRACT**

Citrate is a tricarboxylic acid and an intermediate metabolite of Krebs cycle. It contributes to oxidative metabolism of both kidney and liver. Alkaline sodium or potassium salts have the potential to increase alkaline reserve. In the kidney citrate is completely filtered at the glomerulus, undergoing to 10-40% tubular resorption. Renal insufficiency, even early, metabolic acidosis, potassium depletion induce hypocitraturia. Its importance in nephrolithiasis stems from its ability to form soluble complexes with calcium and to interfere with crystal formation, thus exerting a dual inhibition, thermodynamic and kinetic. Moreover, its alkalizing property has shown benefits of bone mineralization. The alkalizing effect is also useful in uric acid and cystine stone disease. Hypocitraturia has a significant incidence in the course of calcium nephrolithiasis, either secondary to aforementioned causes, or in idiopathic and/or familial forms. Citrate is used in the prevention of stone recurrences and given as tripotassium or potassium-magnesium salt, 0.1 mmol/kg/day in 2-3 dosages. In uric acid disease, in addition to prevention, it can induce dissolution of renal stones, provided urine pH is maintained at higher than 6.5 values. As concerns its effects on bone, it was shown to induce both decreases in marker of bone resorption and increases in bone mineral density.

#### **KEYWORDS:**

citrate, potassium citrate, hypocitraturia, calcium nephrolithiasis

## INTRODUZIONE

Il Citrato è un acido tricarbossilico con formula di struttura  $C_6H_8O_7$  e peso molecolare di 192 daltons. Le costanti di dissociazione sono le seguenti:  $pK_{a1} = 3.13$ ,  $pK_{a2} = 4.76$ ,  $pK_{a3} = 6.40$ . Pertanto al pH del sangue la maggior parte del citrato è sotto forma trivalente ( $Cit^{3-}$ ), mentre al pH urinario, che può variare fra 5.0 e 7.0, si ha la presenza, in varia proporzione, di  $Cit^{2-}$  e  $Cit^{3-}$ . La sua importanza fisiologica deriva dal fatto che il Citrato è un metabolita intermedio del Ciclo di Krebs e, come tale, rappresenta una fonte energetica, che contribuisce in modo significativo al metabolismo ossidativo del rene e del fegato (1). Inoltre, i suoi Sali alcalini di sodio e potassio rappresentano basi potenziali e contribuiscono pertanto alla riserva alcalina. Il Citrato plasmatico viene completamente filtrato dal glomerulo ed una sua frazione, dopo handling tubulare, viene escreta. La sua spiccata affinità per il Calcio con formazione di complessi solubili e la sua funzione di interferenza negativa con i processi di cristallizzazione dei Sali di calcio rendono questa molecola estremamente importante nella fisiopatologia della calcolosi urinaria. Infine, l'effetto alcalinizzante dei suoi sali può avere conseguenze positive per la salute dell'osso.

In questa breve rassegna prenderemo in esame i vari aspetti inerenti il ruolo fisiopatologico del citrato, in particolare, lo handling renale e intestinale, l'influenza della dieta sulla sua escrezione, gli effetti inibitori sulla litogenesi calcica, i potenziali benefici sul metabolismo scheletrico, i risultati clinici del suo impiego nella gestione del paziente litiasico.

## HANDLING RENALE

Il basso peso molecolare del citrato e dei suoi complessi e la quasi assente complessazione con le proteine plasmatiche spiegano una filtrazione glomerulare pari al 100%. Non è nota una sua secrezione tubulare, mentre vi è un significativo e variabile riassorbimento tubulare tale per cui la sua escrezione frazionale varia fra il 10% ed il 40% (2). La maggior parte del riassorbimento avviene nel tubulo contorto prossimale ed il trasporto nella membrana apicale, da lume a cellula tubulare, avviene ad opera di carrier specifico, espresso sia nel brush border tubulare che nell'intestino tenue. Il carrier è rappresentato da un cotrasportatore sodio-dicarbossilato (NaDC-1) che non è specifico per il citrato, ma opera anche nel riassorbimento di altri acidi bi o tricarbossilici (succinato, alfa-chetoglutarato) (3). Il trasporto è elettrogenico,  $3Na^+/Cit^{2-}$  ed è inibito dal citrato trivalente ( $Cit^{3-}$ ). La Na-DC1 è una proteina di 593 aminoacidi e PM di 66 kD, comprendente 11 domini transmembrana, codificata da un gene sito nel cromosoma 17 (SLC13A2), ed espressa, come sopra accennato, nel brush border del tubulo contorto prossimale ed anche nella membrana luminale del tenue. L'uptake del Citrato attraverso la membrana baso-laterale avviene in parte attraverso lo stesso co-trasportatore Na-DC1 ma con minore efficienza. Più probabile un cotrasporto non elettrogenico  $Na^3+/Cit^{3-}$  (2). Nella cellula tubulare il citrato viene metabolizzato per il 30-40%, nei mitocondri entrando nel ciclo di Krebs e nel citoplasma, convertito ad acetyl-Coa ed ossalacetato per catalisi da ATP-Citrato liasi. In Tabella 1 sono riportati i dati di handling renale misurati in 20 controlli sani.

L'acidosi metabolica cronica e la ipokaliemia aumentano il catabolismo renale del citrato e l'effetto è mediato da una riduzione del pH intracellulare. La escrezione frazionale del citrato si riduce in modo significativo nella insufficienza renale non avanzata (4). Il Calcio ed il magnesio riducono il riassorbimento frazionale del citrato attraverso la formazione di complessi solubili  $Ca(Cit)$  ed  $Mg(Cit)$ .

Parametro	Unità	Media $\pm$ SD
GFR	mL/min/1.73 mq	113 $\pm$ 19
Citratemia	$\mu$ mol/L	97 $\pm$ 28
Citraturia	mmol/24 h	2.6 $\pm$ 1.2
UF Citrato	$\mu$ mol/min	11.1 $\pm$ 4.3
Clearance renale	mL/min	18.8 $\pm$ 9.1
Frazione di escrezione	%	17.3 $\pm$ 9.8

Tabella 1. Handling renale del citrato in 20 soggetti normali.

### ASSORBIMENTO INTESTINALE

Anche nel lume intestinale il citrato forma complessi solubili con i principali cationi. Il citrato della dieta o dei supplementi orali, viene assorbito con un sistema di trasporto analogo a quello renale. L'aumentato apporto di potassio con gli alimenti vegetali aumenta la citraturia, mentre le proteine animali, generando più acidi fissi, tendono a ridurla. Il succo di agrumi, inclusi limone, arancia e pompelmo, aumentano la citraturia, ma il loro effetto di protezione sulla calcolosi renale è in parte attenuato da contemporanei aumenti di calciuria o di ossaluria (5, 6). Una trattazione più dettagliata del rapporto fra dieta e citraturia è stata pubblicata di recente ed a questa si rimanda (7).

Solo una frazione del citrato dietetico viene escreta come tale, poiché la maggior parte dell'incremento è causata dal suo effetto alcalinizzante e dunque simile alla citraturia da alcalosi metabolica (8). Tuttavia, la maggior parte del citrato endogeno è prodotta dall'osso (1).

### INIBIZIONE TERMODINAMICA DELLA CRISTALLIZZAZIONE

La propensione a formare complessi con il calcio, molto stabili, si traduce in una riduzione dello stato di saturazione rispetto ai sali di calcio ossalato e fosfato.

Lo stato di saturazione per il calcio ossalato, che definiremo  $\beta$ CaOx, e per il calcio fosfato  $\beta$ bsh (ove bsh indica Brushite, calcio fosfato biidrato) misura la propensione alla precipitazione di questi sali. In condizioni di sottosaturazione i sali di calcio rimangono in soluzione, mentre se vi è soprassaturazione aumenta la tendenza a formare cristalli e poi alla loro crescita ed aggregazione in agglomerati di maggiori dimensioni. Il modo più pratico per la misura dello stato di saturazione è quello che utilizza programmi di calcolo che tengono conto dei c.d. equilibri in soluzione. I principali cationi ed anioni urinari tendono a formare complessi, la cui forza dipende da costanti di stabilità. Pertanto, note le costanti di stabilità dei principali complessi urinari e note le concentrazioni degli ioni, è possibile calcolare la concentrazione di questi complessi risolvendo un sistema di  $n$  equazioni in  $n$  incognite. Il calcolo stima anche la concentrazione di calcio, ossalato e fosfato liberi. Il loro prodotto ionico, diviso per il prodotto ionico dello stesso sale a saturazione (prodotto di solubilità) anche definito *activity product ratio*, stima lo stato di saturazione ( $\beta$ ) in una scala per cui  $\beta < 1$  indica sottosaturazione,  $\beta = 1$  saturazione,  $\beta > 1$  soprassaturazione.

Il citrato forma complessi molto stabili con il calcio, riducendo il calcio libero e quindi lo stato di saturazione per i suoi sali. Questo effetto, di tipo termodinamico, può essere misurato calcolando i

valori di  $\beta$  con programmi computerizzati: Equil 2, Lithorisk, JESS (9-11). Il grafico sotto riportato esemplifica come l'aumento della concentrazione di citrato, a parità di concentrazione degli altri ioni, si traduca in una significativa riduzione di  $\beta_{CaOx}$  e  $\beta_{bsh}$  (Fig. 1).

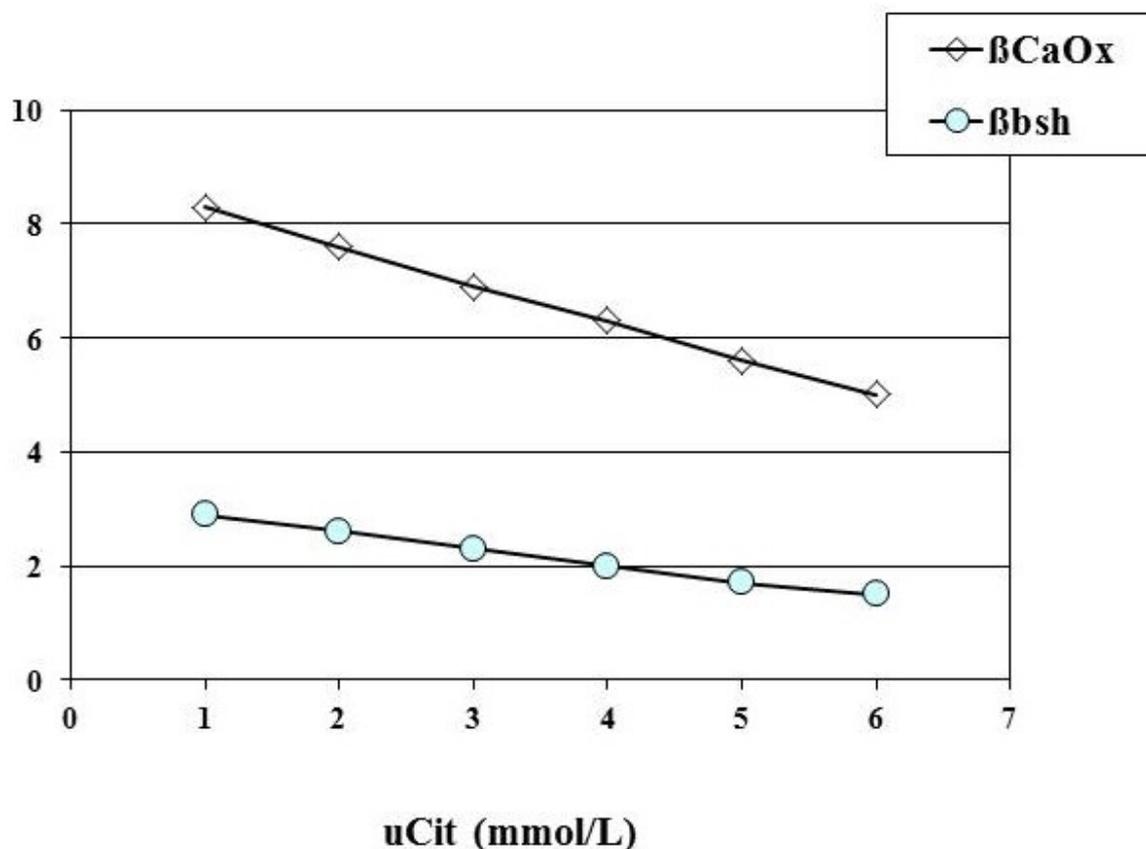


Figura 1. Riduzione dello stato di saturazione per calcio ossalato ( $\beta_{CaOx}$ ) e per il calcio fosfato ( $\beta_{bsh}$ ) proporzionale all'aumento della concentrazione di Citrato.

### INIBIZIONE CINETICA DELLA CRISTALLIZZAZIONE

I principali processi di formazione dei cristalli sono:

nucleazione: formazione dei primi nidi cristallini

crescita: progressivo accrescimento dei singoli cristalli

aggregazione: i cristalli formano agglomerati più voluminosi

Il citrato esercita un'azione inibitoria su ciascuno di questi processi, sia riferiti al calcio ossalato che al calcio fosfato.

L'inibizione della nucleazione può essere dimostrata dal fatto che all'aumentare della concentrazione del citrato in soluzione, è necessario un proporzionale aumento di  $\beta_{CaOx}$  per avviare la precipitazione di primi nuclei cristallini. Il fenomeno è anche definito *upper limit of metastability (ULM)*: il citrato è in grado di aumentare ULM in modo concentrazione dipendente (12), anche se non è il solo responsabile delle differenze di ULM riscontrate fra calcolotici e non.

L'inibizione della crescita cristallina è stata studiata rispetto alla brushite, ed anche in questo caso il citrato ha mostrato efficacia nel ridurre in modo concentrazione dipendente la crescita di cristalli

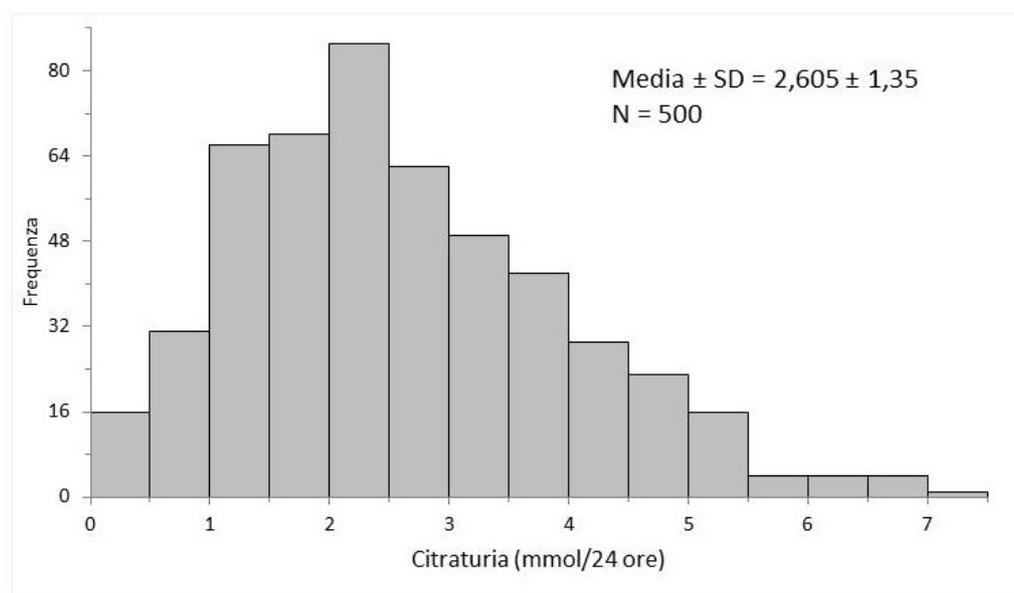
preformati (13).

Il fenomeno forse più importante nella litogenesi è l'aggregazione dei singoli cristalli a formare aggregati che, se abbastanza grandi e formati in un tempo inferiore a quello del transito tubulare, vengono intrappolati nel tratto distale del nefrone ove possono esitare nella formazione di un calcolo. Un metodo ben sperimentato per studiare la cinetica della aggregazione cristallina è stato proposto da Kok et al (14) i quali hanno dimostrato che il citrato è in grado di rallentare la cinetica di agglomerazione dei cristalli di calcio ossalato.

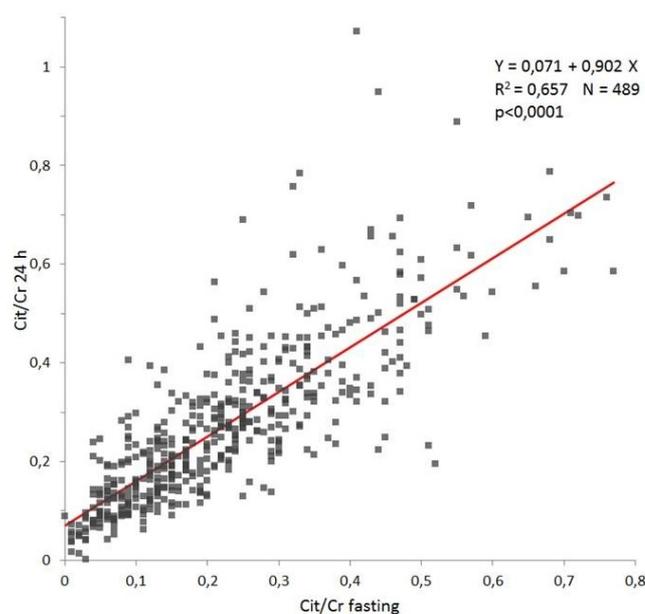
Purtroppo i metodi per la stima di nucleazione, crescita ed aggregazione non sono facilmente trasferibili nella routine di laboratorio, essendo laboriosi e time-consuming e pertanto la loro applicazione non è raccomandata se non per protocolli di ricerca (15).

## LA IPOCITRATURIA

Il Citrato urinario (e quello plasmatico) può essere dosato nella routine, meglio se su urine aggiunte di conservante (HCl o Clorexidina) durante la raccolta, con metodo spettrofotometrico o in cromatografia ionica. Non vi è completo accordo in letteratura su quale debba essere l'intervallo di riferimento, ma il limite inferiore di norma viene in genere fissato a 2.0 mmol/24 ore (0.2 mmol/mmol di creatinina), pari a circa 400 mg/24 ore (16). In Figura 2 è riportata la distribuzione dei valori di citraturia in un gruppo non selezionato di pazienti con nefrolitiasi calcica seguiti presso il Centro Calcolosi Renale dell'Ospedale Mauriziano. Si nota come i valori si distribuiscano un poco a sinistra rispetto alla distribuzione normale ed il 34.8% dei pazienti ha una citraturia  $\leq 2.0$  mmol/24 ore. Le femmine hanno una citraturia di poco ma significativamente aumentata rispetto ai maschi ( $2.77 \pm 1.39$  vs  $2.47 \pm 1.23$  mmol/24 ore,  $p=0.015$ ). Tale differenza persiste e si accentua anche quando si esprima la citraturia come rapporto con creatininuria ( $0.34 \pm 0.01$  vs  $0.194 \pm 0.01$  mmol/mmol uCr,  $p<0.0001$ ). Vi è una buona correlazione di valori fra urine di 24 ore e urine fasting del mattino (Figura 3). La correlazione è discreta per quanto riguarda citraturia/24 ore e potassiuria ( $y=1.3 + 0.022 x$ ,  $r^2= 0.145$ ,  $p<0.0001$ ) e può essere di aiuto per una stima della citraturia nel caso non si disponga del suo dosaggio.



**Figura 2. Distribuzione dei valori di escrezione del citrato (mmol/24 ore) in una casistica di paziente con nefrolitiasi calcica.**



**Figura 3. Correlazione fra citraturia di 24 ore e citraturia fasting in pazienti con nefrolitiasi calcica.**

Poiché la citraturia dipende dall'equilibrio acido-base e dal bilancio del potassio, tutte le patologie che inducono acidosi metabolica (cronica) e/o deplezione potassica, sono causa di ipocitraturia. Il frequente riscontro di familiarità di ipocitraturia è stato spiegato con alterazioni genetiche, in forma di polimorfismi, coinvolgenti Na-DC1 (17, 18) e con un'interazione di tipo soppressivo con i VDR (19). In Tabella 2 è riportato un elenco delle cause di ipocitraturia.

L'incidenza di ipocitraturia fra i pazienti con nefrolitiasi calcica non è uniforme e varia anche a seconda della definizione della stessa. In diverse casistiche sono riportate incidenze fra il 20% ed il 60% dei pazienti (20-22). Il rilievo di ipocitraturia in pazienti con nefrolitiasi calcica è di estrema importanza ed impone una ricerca delle cause della stessa e, nella maggior parte dei casi, il trattamento con supplementi di alcali, in particolare, citrato alcalino.

<b>Cause</b>	<b>Patologie</b>
Insufficienza renale cronica	Anche nelle fasi iniziali
Acidosi metabolica	ATR distale Sindromi da malassorbimento Neovesica sec. Camey
Deplezione potassica	Sindromi diarroiche Chirurgia bariatrica Scarso apporto alimentare di potassio
Farmaci	ACE inibitori Diuretici tiazidici Acetazolamide Topiramato
Altre cause	Infezione urinaria Sindrome metabolica
Idiopatica	Dietetica Polimorfismi genetici

Tabella 2: Cause di Ipocitraturia

## PREVENZIONE DELLA NEFROLITIASI CALCICA CON IL CITRATO

Le premesse fisico-chimiche sopra menzionate ed il frequente riscontro di ipocitraturia in corso di nefrolitiasi calcica giustificano la ampia diffusione dell'impiego dei Sali alcalini di citrato nella prevenzione. Il citrato di potassio o di potassio e magnesio sono preferiti al citrato di sodio perché quest'ultimo può avere effetti negativi sulla calciuria (23). La posologia consigliata è di 30-60 mEq/die, suddivisi in 2-3 somministrazioni, con eventuale adeguamento dipendente da: peso corporeo del paziente, dispendio energetico, tipo di dieta. Le dosi dovranno essere relativamente più elevate in soggetti di elevata taglia corporea, pazienti che consumano una dieta acidificante come quella ricca di proteine animali, in corso di pratica sportiva più o meno dispendiosa.

Le indicazioni alla supplementazione con citrato includono sicuramente pazienti con nefrolitiasi calcio ossalica ed ipocitraturia. Inoltre in pazienti in terapia con diuretici tiazidici o con ACE inibitori che, come detto sopra, riducono la citraturia. Fra le altre indicazioni scaturite dalla recente Consensus Conference tenutasi a Roma vi è l'acidosi renale distale, sindromi diarroiche, deplezione potassica (15). E' comunque da notare che l'uso del citrato di potassio può estendersi anche a soggetti normocitraturici, secondo il paradigma per cui più aumenta la concentrazione di citrato maggiore sarà l'inibizione della litogenesi.

Il citrato di potassio è indicato anche nella calcolosi di fosfato di calcio, sia primitiva che secondaria ad acidosi renale. La regolazione della posologia è in questi casi più delicata in quanto si dovrebbe impiegare un dosaggio utile all'aumento della citraturia ma tale da non aumentare il pH urinario al di sopra di 6.5-7.0, poiché un pH più elevato aumenta  $\beta$ sh ed in tal modo può vanificare l'azione inibitoria del citrato (24).

Quanto debba essere prolungata nel tempo la terapia è una domanda che non ha risposte univoche. L'attività clinica della calcolosi, intesa come tendenza alle recidive ed alla necessità di procedure urologiche e la ipocitraturia secondaria ad altra patologia, sono sicure indicazioni alla prosecuzione *sine die*. Il paziente sottoposto a procedure urologiche, sia ESWL che manovre endoscopiche, dovrebbe essere posto in terapia subito dopo e proseguire con la stessa per almeno 3-6 mesi. In pazienti sottoposti ad ESWL il citrato di potassio, alla dose di 60 mEq/die, si è dimostrato molto efficace nel prevenire recidive di calcolosi sia nei pazienti stone-free che in quelli con frammenti residui (25). In altri casi la decisione dovrà essere calibrata sul singolo paziente.

I risultati clinici sulla prevenzione della calcolosi con l'uso del citrato non sono corroborati da numerosi studi placebo controllati. D'altra parte, gli studi controllati sulla nefrolitiasi (calcica) sono veramente pochi a causa di difficoltà nel reclutamento, limitata numerosità dei campioni, necessità di follow-up di lungo periodo, scarsa aderenza ai protocolli di terapia, elevato numero di drop-out. Una metanalisi del 2015 ha considerato 7 studi con un totale di 447 pazienti arruolati e seguiti per almeno 6 mesi. Le conclusioni sono state: 1) vi è un effetto positivo del citrato di potassio e potassio e magnesio nella prevenzione della calcolosi calcica; 2) tuttavia la qualità degli studi è moderata o bassa; 3) sono necessari sugli multicentrici e di maggior potenza statistica (26). In uno studio non controllato, ma con ben 247 pazienti seguiti in media per 41 mesi (da 6 a 168 mesi) con una dose media di citrato di potassio di 40 mmol/die, è stata riportata una riduzione delle recidive nel 93% dei pazienti, con riduzione del tasso da 1.89 a 0.46 calcoli/paziente/anno e remissione del 68% (27). Riduzioni analoghe di stone-rate da  $0.58 \pm 0.18$  a  $0.10 \pm 0.08$  /paziente/anno, sono state ottenute in 65 pazienti con calcolosi secondaria a rene a spugna seguiti per  $78 \pm 13$  mesi con una posologia media di citrato di potassio di  $29 \pm 8$  mmol/die (28).

## USO DEL CITRATO IN ALTRI TIPI DI CALCOLOSI

I sali alcalini di citrato aumentano il pH urinario e questo svolge un effetto protettivo rispetto alla calcolosi Urica in cui il pH acido, già al di sotto di 6.0, è un fattore di aumento del rischio litogeno. L'efficacia della terapia in termini sia di chemiolisi di calcoli presenti, sia di prevenzione della formazione di nuovi calcoli, si basa sulla considerazione che agendo sul pH urinario e portandolo a valori di 6.5-7.0, si ottiene una sottosaturazione per l'acido urico anche per valori di uricuria relativamente elevati. L'evidenza chimica del potenziale benefico spiega come non vi siano studi controllati di uso di alcali nella prevenzione della nefrolitiasi urica.

Lo stesso vale, seppure in minor misura, per la calcolosi Cistinica, in cui la solubilità della cistina aumenta a pH > 7.0. Il beneficio in questa calcolosi è più dipendente dalle concentrazioni di cistina urinaria e pertanto nella prevenzione occorre agire soprattutto sulla cistinuria.

Infine, vi è almeno una segnalazione in letteratura sulla efficacia del citrato di potassio nella prevenzione della ricrescita e nella clearance di frammenti residui alla ESWL, non solo in pazienti con calcolosi calcica sterile, ma anche in quelli con calcolosi struvitica (29).

## EFFETTI DEL CITRATO SUL METABOLISMO SCHELETRICO

L'azione alcalinizzante del citrato è in grado di svolgere un ruolo favorevole sul metabolismo scheletrico. E' noto infatti che l'acidosi metabolica tende a promuovere la mobilitazione di calcio dall'osso per un processo di dissoluzione chimica (30). E' stato inoltre ipotizzato che una delle concause dell'osteoporosi sia da ricercare nelle diete acidogene tipiche dei paesi ad alto reddito. Di qui la premessa all'impiego di alcali per migliorare lo stato dell'osso. In un trial di breve periodo il citrato di potassio indusse una significativa riduzione dei parametri di riassorbimento osseo (desossipiridinolina e idrossiprolina urinarie) in donne in menopausa, confrontate con donne non in terapia (31). In un lavoro più recente 161 donne in menopausa furono randomizzate a trattamento con citrato di potassio o con cloruro di potassio alla dose di 30 mEq/die per 12 mesi. Le donne che assunsero citrato di potassio mostrarono un miglior outcome di tutti i parametri scheletrici, inclusi marker di riassorbimento osseo e densitometria vertebrale e femorale rispetto a quelle con KCl (32). Questi ed altri dati della letteratura aggiungono un razionale all'impiego di sali alcalini di citrato in pazienti con calcolosi renale e con rischio di malattia metabolica dell'osso.

## CONCLUSIONI

---

In questa breve rassegna abbiamo cercato di porre in evidenza l'importanza del citrato nel paziente con calcolosi calcica, partendo dalle premesse fisico-chimiche e biochimiche, per sottolineare i molteplici benefici, non solo per la nefrolitiasi, al suo impiego nella pratica clinica. Purtroppo, a fronte di convincenti dati sperimentali e di una ampia diffusione della terapia con citrato di potassio, non disponiamo ad oggi di trial terapeutici placebo controllati che abbiano dato risultati statisticamente robusti. Sappiamo tuttavia quanto difficile sia disegnare studi controllati in ambito di calcolosi renale il cui andamento non lineare e quindi non prevedibile richiede un arruolamento numeroso, follow-up di lungo periodo, rigoroso controllo di aderenza alla terapia. Infine, il prezzo relativamente contenuto della terapia non mette a disposizione da parte dell'industria farmaceutica risorse sufficienti a sostenere i costi di studi ampi e multicentrici.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Simpson DP. Citrate excretion: a window on renal metabolism. *Am J Physiol* 1983;244:F223-34.
2. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990; 38: 728-35
3. Marangella M, Vitale C, Manganaro M e al. Renal handling of citrate in chronic renal insufficiency. *Nephron* 1991;57:439-43
4. Pajor AM. Molecular cloning and functional expression of sodium-dicarboxylate cotransporter from human kidney. *Am J Physiol* 1996; 270:F642-648.
5. Odvina CV. Comparative value of orange juice versus lemonade in reducing stone-forming risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1269-74
6. Trinchieri A, Lizzano R, Bernardini P et al. Effect of acute load of grapefruit juice on urinary excretion of citrate and urinary risk factors for renal stone formation. *Dig Liver Dis* 2002;34 Suppl 2:S160-3.
7. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl* 2015; 87: 105-120.
8. Adler S, Anderson B, Zemotel L: Metabolic acid-base effects on tissue citrate content and metabolism in the rat. *Am J Physiol* 1971; 220:986—92
9. Werness PG, Brown CM, Smith LH and Finlayson B: EQUIL2: a BASIC computer program for the calculation of urinary supersaturation. *J Urol* 1985; 134: 1242.
10. Marangella M, Petrarulo M, Daniele PG, Sammartano S. LithoRisk: A software for calculating and visualising nephrolithiasis risk. *G Ital Nefrol* 2002;19:693-8.
11. Rodgers A, Allie-Hamdulay S and Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the dominant factor. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 361-69.
12. Asplin JR, Parks JH, Nakagawa Y, Coe FL. Reduced crystallization inhibition by urine from women with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002; 61: 1821-29.
13. Pak CYC, Rodgers K, Pointdexter JR, Sakhaee K. New method of assessing crystal growth and saturation of brushite in whole urine: effect of pH, calcium and citrate. *J Urol* 2008; 180: 1532-37
14. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OLM. Crystallization is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int* 1990; 37: 51-56.
15. Gambaro G, Croppi E, Coe F et al Consensus Conference Group. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. *J Nephrol* 2016;29:715-734.
16. Petrarulo M, Facchini P, Cerelli E, Marangella M, Linari F. Citrate in urine determined with a new citrate lyase method. *Clin Chem* 1995;41:1518-21.
17. Minisola S, Rossi W, Pacitti MT et al. Studies on citrate metabolism in normal subjects and kidney stone patients. *Min Electr Metab* 1989;15:303-8.
18. 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
19. Rendina D, De Filippo G, Gianfrancesco F et al. Evidence for epistatic interaction between VDR and SLC13A2 genes in the pathogenesis of hypocitraturia in recurrent calcium oxalate stone formers. *J Nephrol* 2017;30:411-8.
20. Nicar MJ, Skurla C, Sakhaee K, Pak CY. Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. *Urology* 1983;21:8-14.
21. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009; 11:134–144
22. Worcester EM, Coe FL. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 2010; 363:954–63.
23. Preminger GM, Sakhaee K, Pak CY. Alkali action on the urinary crystallization of calcium salts: contrasting responses to sodium citrate and potassium citrate. *J Urol* 1988;139:240-2.
24. Krieger NS, Asplin JR, Frick KK et al. Effect of potassium citrate on calcium phosphate stones in a model of hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:3001-8
25. Soygur T, Akbay A, Kupeli 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.
26. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in Cochrane Database Syst Rev 2015; 6:CD010057.
27. Lipkin ME, Preminger GM. Demystifying the medical management of nephrolithiasis. *Rev Urol* 2011;13:34-8.
28. Fabris A, Lupo A, Bernich P et al. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1663-8.
29. 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.
30. Kurtz I, Maher T, Hulter HN, Schambelan M, Sebastian A. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983; 24: 670–80,
31. Marangella M, Di Stefano M, Casalis S, Berutti S, D'Amelio P, Isaia GC. Effects of potassium citrate supplementation on bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 2004;74:330-5.
32. Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Partial neutralization of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in

postmenopausal women with osteopenia. J Am Soc  
Nephrol 2006;17:3213-22.

**Corrispondenza a:**

Martino Marangella

Indirizzo: corso De Nicola n. 26, 10129 Torino

Telefono: 011 3049977

E-mail: mmarangella@alice.it