

# Ocena dobowego wydalania cytrynianu z moczem u zdrowych dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym

Przemysław Sikora, Beata Bienias, Anna Wiczorkiewicz-Płaza, Paweł Szlązak, Karolina Kalicka, Urszula Biaduń, Maria Małgorzata Zajązkowska

Klinika Nefrologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Sikora P, Bienias B, Wiczorkiewicz-Płaza A, Szlązak P, Kalicka K, Biaduń U, Zajązkowska MM. Ocena dobowego wydalania cytrynianu z moczem u zdrowych dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym. Med Og Nauk Zdr. 2013; 19(1): 45-48.

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Cytrynian jest podstawowym inhibitorem krystalizacji soli szczawianowo-wapniowych i fosforanowo-wapniowych w moczu. Dlatego też jego obniżone wydalanie z moczem stanowi istotny czynnik ryzyka kamicy dróg moczowych. Dotychczas brak jest powszechnie akceptowanych norm wydalania cytrynianu u dzieci i młodzieży.

**Cel pracy:** Ocena dobowego wydalania cytrynianu z moczem u zdrowych dzieci przedszkolnych i szkolnych oraz określenie wartości referencyjnych dla tego parametru.

**Materiał i metody:** Badaniami objęto 211 zdrowych dzieci w wieku od 4 do 18 lat (średnio  $10,9 \pm 3,9$  lat), w tym 105 chłopców i 106 dziewczynek. Stężenie cytrynianu oznaczano w moczu metodą enzymatyczną. Wydalanie cytrynianu przeliczano na jednostkę masy ciała (kg mc), standardową powierzchnię ciała ( $1,73 \text{ m}^2$ ) oraz odnoszono do stężenia kreatyniny.

**Wyniki:** Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wydalaniem cytrynianu przeliczanego na jednostkę masy ciała, lub określanego jako wskaźnik cytrynian/kreatynina, a wiekiem. Nie stwierdzono takiej zależności, gdy wydalanie cytrynianu odniesiono do standardowej powierzchni ciała. Niezależnie od metody przeliczania, dziewczynki wykazywały istotnie wyższe wartości wydalania cytrynianu w moczu dobowym. Za dolną granicę normy wydalania cytrynianu przyjęto wartość 10 centyla, która dla dziewcząt wyniosła  $1,32 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$ , a dla chłopców  $0,92 \text{ mmol}/1,73 \text{ m}^2/24\text{h}$ .

**Wnioski:** Odnoszenie dobowego wydalania cytrynianu z moczem do standardowej powierzchni ciała u dzieci w zakresie wiekowym 4–18 lat pozwala na korzystanie z jednej normy dla tego parametru, ustalonej osobno dla dziewczynek i chłopców. Ufamy, że zaproponowane przez nas wartości referencyjne pomogą w interpretacji wyników badań diagnostycznych u pacjentów pediatrycznych z kamicy układu moczowego.

## Słowa kluczowe

cytrynian, mocz, dzieci, normy

## WPROWADZENIE

Kwas cytrynowy jest jednym z głównych inhibitorów rozwoju kamicy szczawianowo-wapniowej i fosforanowo-wapniowej [1]. Jego dwuwartościowy anion – cytrynian ma zdolność tworzenia kompleksów z jonami wapniowymi, uniemożliwiając tworzenie ich soli, oraz hamowania wzrostu powstałych już kryształów w procesach precypitacji i agregacji [1, 2]. Ponadto wykazuje synergistyczne działanie z innym inhibitorem krystalizacji – białkiem *Tamm-Horsfalla*, a także upośledza przyleganie soli szczawianowo-wapniowych do nabłonków dróg moczowych [3, 4, 5]. Z powyższych względów obniżone wydalanie cytrynianu z moczem (hipocitaturię) uznaje się za niewątpliwy czynnik ryzyka kamicy nerkowej i nefrokalcynozy [6, 7], a leczenie tego stanu za pomocą zasadowych cytrynianów jest powszechnie zalecane [8]. O ile u zdrowych osób dorosłych wydalanie cytrynianu z moczem wydaje się dość dobrze zbadane i nie budzi większych kontrowersji, to nadal brak jest powszechnie akceptowanych i ujednoczonych norm wydalania tej substancji u dzieci i młodzieży [9].

## CEL PRACY

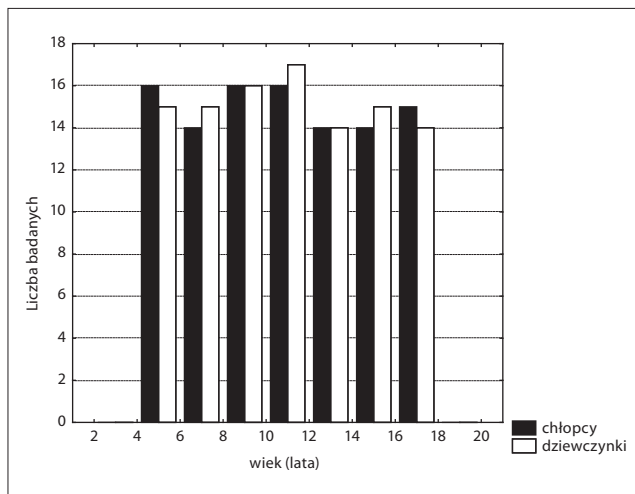
Celem pracy była ocena wydalania cytrynianu w moczu dobowym u zdrowych dzieci przedszkolnych i szkolnych oraz określenie wartości referencyjnych dla tego parametru.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 211 zdrowych dzieci w wieku od 4 do 18 lat (średnio  $10,9 \pm 3,9$  lat), w tym 105 chłopców i 106 dziewczynek, w porównywalnych liczebnie grupach wiekowych (Ryc. 1). Do grupy badanej rekrutowano pacjentów kliniki, u których w ramach diagnostyki nie stwierdzano chorób somatycznych oraz dzieci personelu medycznego bez istotnych obciążeń medycznych w wywiadzie. Stężenie cytrynianu oznaczano w moczu metodą enzymatyczną (zestaw firmy Boehringer Mannheim, nr kat. 10 139 076 035) przy użyciu analizatora Cobas Mira S. Wydalanie cytrynianu przeliczano na jednostki masy ciała (kg mc.), standardową powierzchnię ciała ( $1,73 \text{ m}^2$ ) oraz odnoszono do stężenia kreatyniny w moczu (wskaźnik cytrynian/kreatynina). Adekwatność zbiórki moczu oceniano wielkością wydalania kreatyniny, której stężenie oznaczano zmodyfikowaną metodą Jaffego (zestaw firmy Cormay nr kat. 2–220). Zgodnie z tzw. szeroką

Adres do korespondencji: Przemysław Sikora, Klinika Nefrologii Dziecięcej, Dziecięcy Szpital Kliniczny, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin  
E-mail: sikoraprzem@hotmail.com

Nadesłano: 25 stycznia 2013; zaakceptowano do druku: 28 lutego 2013



Rycina 1. Rozkład liczby badanej grupy

normą, za dolną, prawidłową granicę wydalania cytrynianów przyjęto wartość 10 centyla.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego STATISTICA 7.1. PL (StatSoft Inc, Tulusa OK, USA). Do wykazania różnic pomiędzy badanymi zmiennymi zastosowano test U Manna-Whitneya. Do oceny zależności między wybranymi zmiennymi zastosowano współczynnik korelacji R- Spearmana. Za poziom istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UM w Lublinie.

## WYNIKI

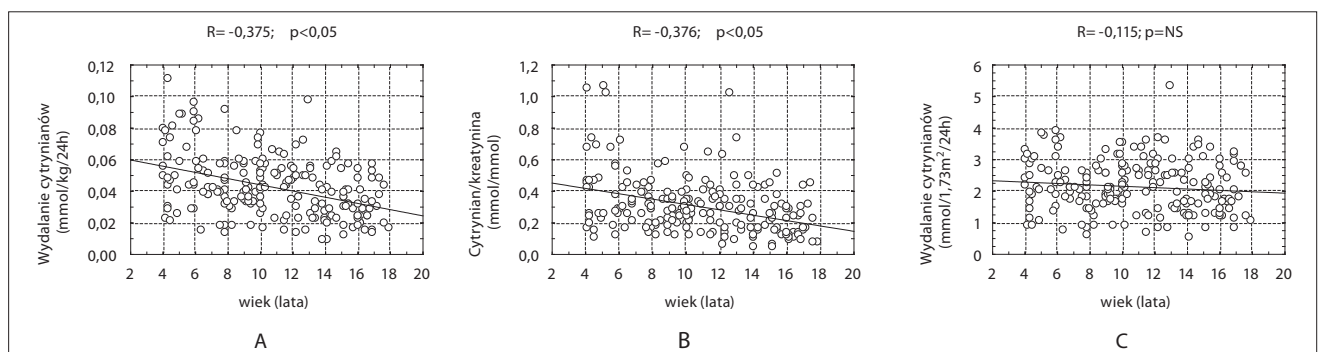
Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wydalaniem cytrynianu przeliczanego na kg mc., lub określonego wskaźnikiem cytrynian/kreatynina, a wiekiem badanych (Ryc. 2). Nie stwierdzono takiej zależności gdy wydalanie cytrynianu odniesiono do standardowej powierzchni ciała (Ryc. 2). Niezależnie od metody przeliczania, dziewczynki wykazywały istotnie wyższe wartości wydalania cytrynianu w moczu dobowym (ryc. 3). Wartość 10 centyla dla wydalania cytrynianów w przeliczeniu na standardową powierzchnię ciała wyniosła dla dziewcząt 1,32 mmol/1,73m<sup>2</sup>/24h, a dla chłopców 0,92 mmol/1,73m<sup>2</sup>/24h (Tab. 1).

Tabela 1. Normy dobowego wydalania cytrynianu z moczem w przeliczeniu na standardową powierzchnię ciała (mmol/1,73m<sup>2</sup>/24h)

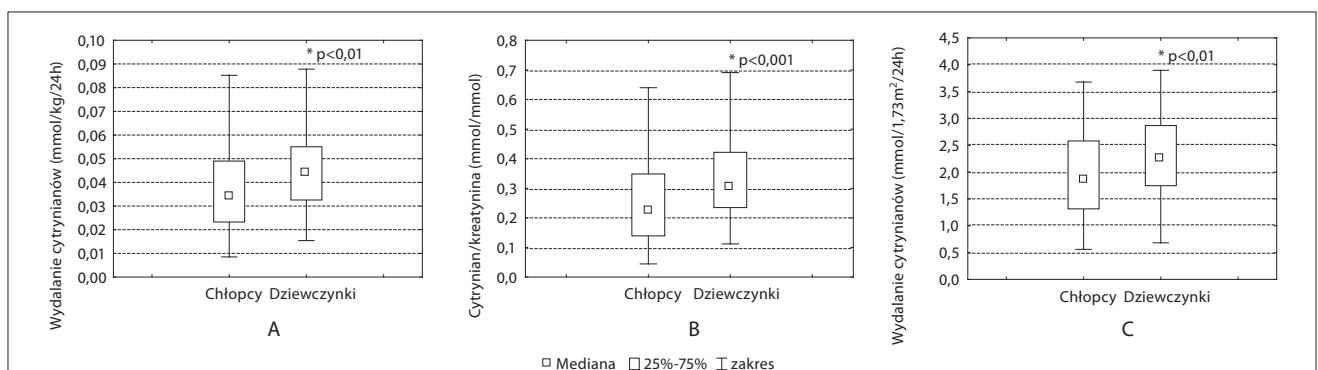
| Chłopcy<br>N=105 |           |           | Dziewczynki<br>N=106 |           |           |
|------------------|-----------|-----------|----------------------|-----------|-----------|
| Mediana          | Zakres    | 10 centyl | Mediana              | Zakres    | 10 centyl |
| 1,86             | 0,56–3,68 | 0,92      | 2,27                 | 0,68–5,30 | 1,32      |

## DYSKUSJA

Kwas cytrynowy jest trójkarboksylowym kwasem powstającym w mitochondriach, w cyklu Krebsa, w wyniku reakcji pomiędzy szczawiooctanem i acetylokoenzymem A, katalizowanej przez syntazę cytrynianową [10]. Związek ten obecny jest w surowicy, podlega filtracji kłębuszkowej, a następnie reabsorpcji, głównie w kanalikach proksymalnych nefronu za pomocą zależnego od sodu ko-transportera



Rycina 2. Zależność pomiędzy dobowym wydalaniem cytrynianu z moczem w przeliczeniu na jednostkę masy ciała (A), jako wskaźnik cytrynian/kreatynina (B) oraz w przeliczeniu na standardową powierzchnię ciała (C) a wiekiem



Rycina 3. Dobowe wydalanie cytrynianu z moczem w przeliczeniu na jednostkę masy ciała (A), jako wskaźnik cytrynian/kreatynina (B) oraz w przeliczeniu na standardową powierzchnię ciała (C) w zależności od płci

dwuwęglanowego (NaDC-1) [11, 12]. Na ten ostatni proces, a tym samym na wielkość wydalania cytrynianu z moczem, ma wpływ wiele czynników, w tym m. in. pH płynów ustrojowych, zawartość potasu w organizmie, dieta, niektóre leki, wchłanianie jelitowe, wybrane polimorfizmy genów dla receptora witaminy D (VDR) oraz wspomnianego transportera NaDC-1 [8].

Z powodów omówionych we wstępie, ocena wydalania cytrynianu z moczem powinna należeć do podstawowych badań metabolicznych w diagnostyce dzieci z kamicą układu moczowego. Według różnych publikacji odsetek pacjentów pediatrycznych z kamicą nerkową i hipocitraturią waha się w szerokim zakresie od 3% do 61% [13, 14, 15]. Jakkolwiek na tak znaczne różnice epidemiologiczne mogą mieć wpływ odmienności populacyjne, a także niewielka liczebność badanych grup, to wydaje się, że ich podstawowym powodem jest brak ogólnie przyjętych pediatrycznych norm wydalania cytrynianu z moczem.

Przykładowo, Miller i wsp. określili dolną granicę normy dla wskaźnika cytrynian/kreatynina oznaczanego w przypadkowej porcji moczu u dzieci na 180 mg/g niezależnie od płci i wieku [16], podczas gdy Norman i wsp. stwierdzili, że wartości tego parametru są istotnie wyższe u płci żeńskiej. Uznali, że hipocitraturię należy rozpoznawać, gdy wskaźnik ten wynosi < 300 mg/g u dziewczynek oraz <125 mg/g u chłopców [17].

Zdaniem Milliner, autorki rozdziału poświęconego kamicy nerkowej w ostatnim wydaniu podręcznika *Pediatric Nephrology* z 2009 r. pod redakcją Avnera i wsp., nie określono dotychczas norm dla dobowego wydalania cytrynianów u dzieci [9], mimo że, jak w przypadku innych krystaloidów, taka ocena wydaje się bardziej miarodajna niż wnioskowanie na podstawie wskaźnika kreatyninowego w przypadkowej porcji moczu [18]. Istotnie, w dostępnym piśmiennictwie nie opublikowano pracy dedykowanej ustaleniu wartości referencyjnych. Jedynie Niemiecka Grupa Robocza do Spraw Kamicy Nerkowej w swoich zaleceniach zamieszcza normy dobowego wydalania cytrynianów u dzieci, nie określając jednak źródła ich pochodzenia [19]. Według powyższej publikacji, hipocitraturia oznacza wydalanie cytrynianu z moczem <1,9 mmol/1,73m<sup>2</sup>/24h u chłopców i <1,6 mmol/1,73m<sup>2</sup>/24h u dziewczynek, niezależnie od wieku. Dla porównania, u dorosłych za dolną granicę wydalania cytrynianu uważa się 1,67 mmol/24h (320 mg) niezależnie od płci [20], mimo że istnieją doniesienia wskazujące na istotnie wyższe wydalanie tej substancji u kobiet [21]. Norma ta w przeliczeniu na standardową powierzchnię ciała (1,73 m<sup>2</sup>) była również stosowana w odniesieniu do dzieci [6, 15].

Tak więc, według naszej wiedzy, niniejsze badanie jest pierwszym, którego głównym celem było określenie dobowego wydalania cytrynianów z moczem u zdrowych dzieci. Zostało ono zawężone do grupy wiekowej 4–18 lat ze względów praktycznych, kiedy zazwyczaj możliwa jest współpraca dziecka podczas przeprowadzania dobowej zbiórki moczu. Jego wyniki wskazały na praktyczny aspekt oceny wydalania cytrynianu w odniesieniu do standardowej powierzchni ciała, ze względu na brak korelacji tego parametru z wiekiem. W przeciwnieństwie do wyżej cytowanych danych zawartych w publikacji autorów niemieckich, stwierdzono istotnie wyższe wydalanie cytrynianu u dziewczynek w porównaniu do chłopców.

## PODSUMOWANIE

Zaproponowane przez nas odnośnienie dobowego wydalania cytrynianu z moczem do standardowej powierzchni ciała u dzieci w zakresie wiekowym 4–18 lat pozwala na korzystanie z jednej normy dla tego parametru, ustalonej osobno dla dziewczynek i chłopców. Ufamy, że ustalone przez nas normy pomogą w interpretacji wyników badań diagnostycznych u pacjentów pediatrycznych z kamicą układu moczowego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ashby RA, Sleet RJ. The role of citrate complexes in preventing urolithiasis. *Clin Chim Acta*. 1992; 210(3): 157–165.
2. Nicar MJ, Hill K, Pak CY. Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *J Bone Miner Res*. 1987; 2(3): 215–220.
3. 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(6 Pt 2): F784–791.
4. Ryall RL. Urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and their potential role in stone formation. *World J Urol*. 1997; 15(3): 155–164.
5. Sheng X, Jung T, Wesson JA, Ward MD. Adhesion at calcium oxalate crystal surfaces and the effect of urinary constituents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(2): 267–272.
6. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Sahin A, Ozen H, Bakkaloglu M. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. *J Urol*. 2000; 164(1): 162–165.
7. Sikora P, Roth B, Kribs A, Michalk DV, Hesse A, Hoppe B. Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. *Kidney Int*. 2003; 63(6): 2194–2199.
8. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol*. 2009; 11(3): 134–144.
9. Milliner DS. Urolithiasis. W: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikava N (red.). *Pediatric Nephrology*. 6<sup>th</sup> ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009, p.1408–1430.
10. Krebs HA, Salvin E, Johnson WA. The formation of citric and alpha-ketoglutaric acids in the mammalian body. *Biochem J*. 1938; 32(1): 113–117.
11. Brennan TS, Klahr S, Hamm LL. Citrate transport in rabbit nephron. *Am J Physiol*. 1986; 251(4 Pt 2): F683–689.
12. Pajor AM. Sequence and functional characterization of a renal sodium/dicarboxylate cotransporter. *J Biol Chem*. 1995; 270(11): 5779–5785.
13. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68(3): 241–248.
14. Sikora P, Bieniaś B, Majewski M, Borzecka H, Wawrzyszuk M, Zajązkowska M. Ocena wydalania cytrynianów w moczu u dzieci z kamicą wapniową. *Przegl Lek*. 2006; 63 Suppl 3: 134–136.
15. Rogowska-Kalisz, Bilińska W, Nowicki M. Hipocytrynianuria u dzieci z kamicą układu moczowego. *Ped Pol*. 2004; 79: 135–139.
16. Miller LA, Stapleton FB. Urinary citrate excretion in children with hypercalciuria. *J Pediatr*. 1985; 107(2): 263–266.
17. Norman ME, Feldman NI, Cohn RM, Roth KS, McCurdy DK. Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J Pediatr*. 1978; 92(3): 394–400.
18. Stapleton FB. Childhood Stones. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2002; 31: 1001–1015.
19. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, Beck B, Hoppe B, Laube N, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol*. 2005; 23(5): 309–323.
20. Pak CY. Citrate and renal calculi. *Miner Electrolyte Metab*. 1987; 13(4): 257–266.
21. Sarada B, Satyanarayana U. Urinary composition in men and women and the risk of urolithiasis. *Clin Biochem*. 1991; 24(6): 487–490.

# Evaluation of 24-hour urinary citrate excretion in healthy pre-school and school-age children

## Abstract

**Introduction:** Citrate is well known crystallization inhibitor of calcium-oxalate and calcium-phosphate salts in urine. Thus, decreased urinary citrate excretion is an important risk factor for urolithiasis. However, there is a lack of widely accepted normal values of urinary citrate excretion in children and adolescents.

**Objective:** The objectives of the study were to assess 24-h urinary citrate excretion and to establish its reference values in healthy pre-school- and school-age children.

**Material and methods:** The study comprised 211 healthy children aged 4–18 years (mean  $10.9 \pm 3.9$  years); including 105 boys and 106 girls in age-matched groups. Urinary citrate concentration was measured enzymatically. 24-hour citrate excretion was expressed per kg of body weight, per  $m^2$  of standard body surface area and as ratio over urinary creatinine concentration.

**Results:** A statistically significant negative correlation was noted between age and urinary citrate excretion expressed per kg of body weight or citrate/creatinine ratio. On contrary, urinary citrate excretion expressed per  $m^2$  of standard body surface area did not correlate with age. Independently of a calculation method, urinary citrate excretion was significantly higher in girls than in boys. The lowest normal urinary citrate excretion (10th percentile) for girls and boys were 1.32 mmol/1.73  $m^2$ /24h and 0.92 mmol/1.73  $m^2$ /24h, respectively.

**Conclusions:** 24-hour urinary citrate excretion expressed per  $m^2$  of standard body surface area in children aged 4–18 years is constant; however, due to gender differences, reference values were established separately for boys and girls. We hope, that our results will help evaluate pediatric patients with urolithiasis.

## Key words

citrate, urine, children, reference values