

# Litiasi renale: prevenzione e terapia

**Teresa Arcidiacono, Giulia Magni, Lorenza Macrina  
e Giuseppe Vezzoli**

Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche  
2018, Vol. 30(3-4) 170–179

© The Author(s) 2018

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0394936218760826

journals.sagepub.com/home/gtn



## Abstract

### **Nephrolithiasis: prevention and therapy**

Recent guidelines have identified two steps in the prevention of recurrent urinary stones. The first includes general measures that may be recommended in all patients, irrespective of stone composition. These recommendations are substantially nutritional and include a diet with balanced intake of nutrients and abundant fluid ingestion, low in salt and normal in caloric intake, rich in vegetables and including dairy products. The second step includes specific measures based on the clinical activity of the kidney stone disease and the presence of acquired or hereditary conditions favouring recurrent stone formation. In this setting clinicians may prescribe drugs according to the composition of the stones and the urinary or metabolic abnormalities associated with the stones; surgical treatment may be coupled with medical therapy when there is malformation of the urinary tract or infected stones. Therefore, the role of clinicians in the treatment of stone formers is complex and requires the ability to characterize patients from a clinical, metabolic and nutritional point of view in order to provide the most personalized treatment possible.

## Keywords

Nephrolithiasis, cystinuria, hypercalciuria, hypocitraturia, hyperuricuria, hyperossaluria

## Introduzione

Dal 2010 sono state pubblicate quattro linee guida per il trattamento della calcolosi renale redatte a cura del Gruppo Italiano di Studio Multidisciplinare per la Calcolosi Renale,<sup>1</sup> della European Association of Urology (EAU),<sup>2</sup> della American Urology Association (AUA)<sup>3</sup> e della American College of Physicians (ACP).<sup>4</sup> Con il presente lavoro abbiamo cercato di sintetizzare i provvedimenti necessari per la prevenzione delle recidive di nefrolitiasi alla luce di quanto indicato in queste linee guida e anche considerando i criteri d'intervento che sono comunemente adottati nella pratica clinica. Sono stati perciò distinti due livelli di intervento terapeutico, uno più generale, che può essere intrapreso in tutti i pazienti indipendentemente dal tipo di calcolosi ed un secondo livello, più specifico, che può essere prescritto in base alle caratteristiche cliniche della malattia, al tipo di calcolo e ai fattori di rischio di recidiva.

## Le misure preventive generali

Le diverse linee guida concordano nel definire una serie di provvedimenti generali che possono essere utili per la prevenzione della nefrolitiasi. Sono provvedimenti efficaci

nelle diverse forme di calcolosi, indipendenti dalla composizione dei calcoli e di carattere sostanzialmente alimentare (tabella 1) tra i quali vi è anche la necessità di mantenere il peso corporeo ideale.

Il primo e fondamentale provvedimento è l'aumento dell'assunzione di fluidi;<sup>5</sup> l'obiettivo è di produrre almeno 2–2,5 L di urine al giorno con un peso specifico minore di 1010. Bisogna perciò motivare i pazienti affinché facciano attenzione al volume urine più che al bere in sé e perché consumino bevande non dolcificate distribuendone l'assunzione in modo continuativo durante la giornata, bevendo anche prima di coricarsi e durante la notte quando si alza per andare in bagno.

Anche la dieta iposodica si è dimostrata utile nella riduzione delle recidive di calcolosi perché diminuisce l'escrezione delle sostanze litogene, come la cistina, il calcio e l'acido urico.<sup>6</sup> L'apporto di sodio è in larga parte

---

Unità di Nefrologia e Dialisi, IRCCS, Istituto Scientifico San Raffaele e  
Università Vita Salute San Raffaele, Milano, Italy

### **Corresponding author:**

Giuseppe Vezzoli, Unità di Nefrologia e Dialisi, IRCCS Istituto  
Scientifico San Raffaele, Via Olgettina 60, Milano 20132, Italy.  
E-mail: vezzoli.giuseppe@hsr.it

**Tabella 1.** Misure generali preventive della nefrolitiasi.

Assunzione di fluidi	<p>Bere 2,5–3 L di fluidi al giorno</p> <p>Distribuire l'assunzione di fluidi nelle 24 ore</p> <p>Evitare di bere bevande zuccherate</p> <p>Mantenere la diuresi di 2–2,5 L al giorno</p> <p>Il peso specifico delle urine deve essere inferiore a 1010</p> <p>Supplire le perdite di fluidi (p. es. in caso di ipersudorazione o febbre)</p>
Dieta bilanciata	<p>Dieta varia e bilanciata tra i vari alimenti</p> <p>Dieta ricca di vegetali e fibre (limitare il solo consumo di spinaci)</p> <p>Assunzione di calcio normale (1–1,3 g/die)</p> <p>Limitare il consumo di sale da cucina (NaCl) a meno di 6 g/die</p> <p>Limitare il consumo di proteine vegetali a 0,8–1 g/die</p> <p>Mantenere un normale BMI: 18–25 kg/m<sup>2</sup></p>

determinato dall'assunzione di sale da cucina (NaCl) e può essere stimato con la misurazione del sodio e del cloro nelle urine di 24 ore. Le linee guida italiane raccomandano di consumare quantità di NaCl inferiori a 6 g/die, corrispondenti a 100 mmol/die, mentre le linee guida della EAU sono più severe e raccomandano un consumo di NaCl inferiore a 5 g/die, cioè minore di 80 mmol/die di sodio o cloro.<sup>1,2</sup>

La dieta povera di calcio è stata per diversi anni in passato consigliata per prevenire le recidive di calcolosi; a tale scopo veniva perciò drasticamente diminuito il consumo dei latticini. Tuttavia, studi epidemiologici e d'intervento hanno osservato che la dieta povera di calcio/latticini favoriva lo sviluppo di calcoli renali, oltre che di osteoporosi.<sup>7,8</sup> I moderni orientamenti propongono perciò che anche i soggetti calcolotici mantengano la loro assunzione di calcio tra 1 e 1,3 g/die in relazione all'età, al sesso e allo stato dell'individuo, come raccomandato da diversi istituti in funzione della massa ossea ([https://www.niams.nih.gov/health\\_info/bone/bone\\_health/nutrition](https://www.niams.nih.gov/health_info/bone/bone_health/nutrition)). La dieta priva di latticini apporta mediamente circa 400 mg/die di calcio;<sup>9</sup> il contributo dei latticini è perciò fondamentale per rispettare l'assunzione raccomandata di calcio. Nel latte vaccino, sia scremato che intero, sono contenuti circa 120 mg di calcio per 100 ml di prodotto ed è perciò sufficiente bere 500 ml di latte al giorno perché l'assunzione dietetica totale di calcio sia pari a 1 g/die. Lo stesso risultato può essere ottenuto con 50 g/die di grana o parmigiano o groviera. La tabella 2 mostra il contenuto medio di calcio degli alimenti che ne sono più ricchi. In alternativa ai latticini, le acque minerali (intese come acque non-oligominerali) possono essere un utile strumento per normalizzare l'assunzione di calcio; le acque minerali disponibili nel commercio possono contenere da 300 a 600 mg di calcio per L e l'assunzione di 1–2 L permette di raggiungere l'assunzione di calcio raccomandata. Bisogna però avere l'accortezza di bere queste acque principalmente ai pasti perché i supplementi di calcio assunti al di fuori dei pasti sembrano favorire lo sviluppo di calcolosi renale.<sup>7</sup> Altri cibi che possono aumentare l'assunzione di calcio sono le mandorle, i ceci, il pesce azzurro, i crostacei, la

rucola (tabella 2), ma ci sembrano però meno proponibili per raggiungere l'apporto raccomandato di calcio. La funzione "antilitogena" del calcio alimentare sembra essere spiegata dalla sua capacità di legare l'ossalato nel lume intestinale impedendone così l'assorbimento. Il calcio assunto al di fuori dei pasti non può legare l'ossalato e viene assorbito aumentando il potenziale rischio litogeno.<sup>7</sup>

Studi epidemiologici hanno osservato come un elevato consumo di carne fosse associato allo sviluppo di calcolosi renale; viceversa, il rischio litogeno risultava progressivamente ridotto nei soggetti che consumavano pesce e vegetali.<sup>10</sup> Sia il consumo delle carni rosse (bovino e maiale) che bianche (pollame) accentuavano il rischio litogeno che cresceva con l'aumentare delle quantità di carni ingerite nelle popolazioni studiate.<sup>11,12</sup> Questi dati indicano come la dieta più corretta per la prevenzione della calcolosi debba limitare il consumo delle carni ed incrementare quello dei vegetali tra i quali i legumi si caratterizzano per un elevato contenuto di proteine.<sup>12</sup> I moderni criteri di prevenzione della calcolosi raccomandano perciò un consumo di 0,8–1 g/kg die di proteine animali. È stato supposto che le proteine di origine animale possano incrementare il carico di acidi della dieta e che questo possa agire sul tubulo renale e sull'osso causando l'aumento dell'escrezione di calcio e la riduzione di quella di citrato. Alcuni studi hanno però smentito questa ipotesi e hanno dimostrato che le proteine animali possono stimolare la produzione renale dell'1,25(OH)<sub>2</sub>D con conseguente aumento dell'assorbimento intestinale di calcio e della sua escrezione.<sup>13,14</sup>

I cibi di derivazione animale arricchiscono di acidi l'organismo a causa delle caratteristiche biochimiche delle proteine contenute nella carne e nei latticini. I vegetali sono invece cibi che garantiscono l'apporto delle basi. Fanno eccezione a questa regola i farinacei, come la pasta e il pane, che contengono però quantità di acidi minori rispetto agli alimenti di origine animale.<sup>15</sup> L'assunzione dietetica netta di acidi a di basi, può essere positivo o negativo nel caso che prevalgano l'apporto degli acidi su quello delle basi o

**Tabella 2.** Contenuto di calcio dei diversi alimenti espresso in milligrammi per 100 g di alimento.

Tipo di alimento	Alimento	Contenuto di calcio (mg/100g)
Latte	Latte di capra	141
	Latte di vacca intero o scremato	119-125
Yogurt	Yogurt greco da latte intero	150
	Yogurt scremato o intero	120-135
Formaggi	Grana, parmigiano, emmenthal, groviera	1130-1160
	Fontina, caciocavallo, provolone	720-870
	Pecorino, stracchino, brie, caciotta toscana, scamorza	512-607
	Taleggio, gorgonzola, crescenza	400-433
	Caciottina, camembert, ricotta di bufala, ricotta di vacca	290-360
	Mozzarella di bufala	210
	Ricotta di pecora, fior di latte, mozzarella di vacca	166
	Formaggio cremoso spalmabile	110
Non latticini	Mandorle secche	240
	Nocciole e noci secche	140-150
	Rughetta o rucola	309
	Spinaci surgelati	170
	Cicoria da taglio	150
	Ceci e fagioli secchi (crudi)	130-142
	Sgombro	185
	Acciuga o alice fresca	148
	Molluschi freschi	130-150

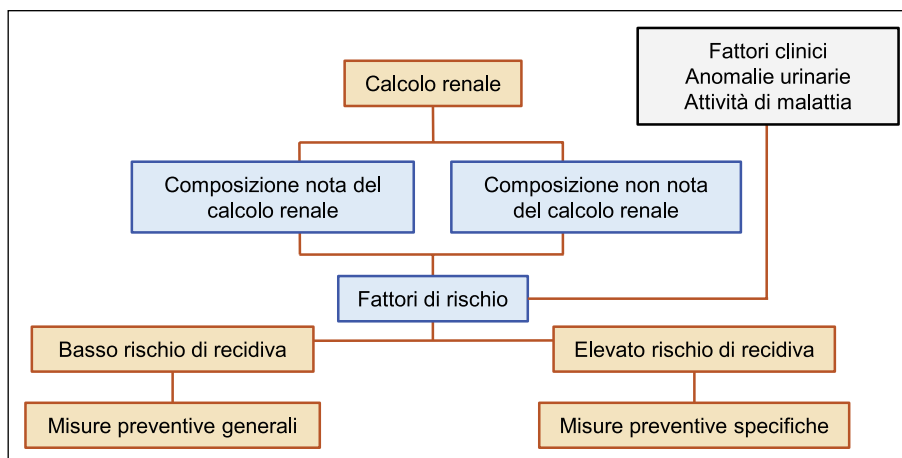
viceversa quello delle basi sugli acidi. Studi dietetici in diverse popolazioni occidentali hanno osservato che il carico dietetico netto di acidi è maggiore nei pazienti calcolotici rispetto ai controlli sani.<sup>16-19</sup> Gli studi italiani hanno osservato come l'eccessivo carico acido dei calcolotici sia attribuibile ad un inadeguato consumo di vegetali e quindi ad uno scarso apporto di basi, mentre gli studi statunitensi lo hanno spiegato con un eccessivo consumo di carni.<sup>16-19</sup> Quindi l'aumento del carico netto di acidi può essere causato da abitudini alimentari scorrette che conducono ad un inappropriato rapporto nutrizionale tra carni e vegetali. L'elevato carico netto di acidi può predisporre alla calcolosi renale agendo sulla acidificazione urinaria, sulla escrezione del citrato e del calcio e sulla precipitazione dell'acido urico e del calcio-fosfato.

Quanto abbiamo descritto sottolinea l'importanza della dieta per la prevenzione della calcolosi renale. Tuttavia gli studi condotti fino ad oggi non spiegano il percorso patogenetico attraverso il quale i singoli nutrienti possono indurre lo sviluppo di calcolosi renale. In questo contesto non possiamo escludere che fattori alimentari non ancora noti possano esercitare un ruolo litogenetico.<sup>20</sup>

### I fattori predisponenti alla recidiva di calcolosi

Quando i pazienti sono esposti a specifici fattori che amplificano il rischio di recidiva di calcolosi, i provvedimenti appena descritti devono essere associati ad

una terapia farmacologica (figura 1). I fattori di rischio sono stati stabiliti nelle linee guida dell'EAU<sup>2</sup> e sono riportati nella Tabella 3: comprendono la storia clinica, difetti metabolici acquisiti, malattie monogeniche, farmaci, le malformazioni e le infezioni urinarie. La decisione di intraprendere una terapia farmacologica si basa inoltre sulla composizione dei calcoli.<sup>21</sup> I fattori di rischio elencati nella Tabella 3 non forniscono tuttavia al clinico tutti gli elementi necessari per un giudizio sulla necessità di terapia. Un giudizio in tal senso non può fare a meno di valutare anche l'attività della malattia e le anomalie metaboliche urinarie ad essa associate. Non esiste un criterio condiviso che valuti l'attività clinica della malattia calcolotica, ma sulla base di quanto riportato nella letteratura medica<sup>22-26</sup> potremmo considerare attiva la calcolosi che abbia prodotto almeno tre calcoli negli ultimi cinque anni, dei quali uno per anno negli ultimi due anni. Misurare l'escrezione delle sostanze litogene contribuisce a farci capire la tendenza dei pazienti calcolotici alla recidiva. Studi prospettici in tal senso sono però stati condotti solo per l'iperocalciuria che è presente nel 30-50% dei pazienti. Una percentuale minore di pazienti è interessata da iperuricemia, iperossaluria o ipocitraturia. Oltre a questi parametri, l'escrezione di fosfato, potassio, magnesio, urea, cloro e sodio nelle urine ci informa sulla quantità di proteine (fosfato, urato ed urea), vegetali (potassio e magnesio) e sale da cucina (sodio e cloro) introdotti nelle 24 ore; inoltre il cloro urinario consente il computo del gap anionico urinario che viene calcolato come differenza tra il cloro urinario e la somma



**Figura 1.** Schema dell'approccio clinico ai pazienti calcolotici, tra i quali devono essere distinti i pazienti ad alto o basso rischio di recidiva sulla base della composizione dei calcoli, della storia clinica, delle anomalie urinarie e della attività di malattia. La tabella 3 elenca i fattori clinici di rischio di recidiva.

del sodio e del potassio urinari e che stima l'ammoniogenesi. Questi dosaggi sono utili per guidare il clinico nella prescrizione dietetica e farmacologica e anche per definire la compliance terapeutica del paziente.

L'analisi dei fattori di rischio, dell'attività clinica della malattia calcolotica e delle anomalie urinarie ci consente di individuare due gruppi di pazienti. Il primo gruppo comprende i pazienti privi di fattori di rischio e che soffrono di una calcolosi a scarsa attività clinica; questi necessitano delle sole misure preventive generali. Il secondo gruppo comprende i pazienti che presentano uno o più fattori di rischio e/o malattia calcolotica attiva e che perciò si giovano di provvedimenti farmacologici specifici che vanno ad aggiungersi a quelli generali.

## Le misure preventive specifiche

### Terapia della calcolosi idiopatica di calcio

La terapia della calcolosi di calcio viene indirizzata dalla composizione dei calcoli e dalle anomalie urinarie emerse nello screening metabolico dei pazienti (tabella 4).

**L'iper calciuria** trova nei diuretici tiazidici il trattamento più specifico, che deve essere quasi sempre accompagnato dalla somministrazione di un sale alcalino di potassio (come il citrato di potassio) allo scopo di compensare le perdite di potassio e la riduzione del citrato urinario indotte dal diuretico. L'efficacia antilittogena del tiazidico è stata confermata in diversi studi randomizzati e controllati, anche se tutti di piccole dimensioni.<sup>25-29</sup> L'azione antilittogena dei tiazidici (figura 2) è probabilmente legata al loro effetto di riduzione della calciuria. Il tiazidico inibisce il cotrasporto cloro-sodio (NCC) della membrana luminale nelle cellule del dotto convoluto distale; conseguentemente riduce il sodio intracellulare, attivando così lo scambiatore sodio-calcio (NCX1) posto sulla membrana basolaterale di queste

cellule; l'attivazione di NCX1 aumenta il trasporto del calcio verso l'interstizio ed il riassorbimento di calcio. La somministrazione dei tiazidici aumenta anche l'espressione dei canali del calcio (TRPV5) della membrana apicale delle cellule del dotto convoluto distale; questo canale media l'influsso di calcio dal lume tubulare contribuendo al riassorbimento di calcio.<sup>30</sup> Per avere un significativo effetto sulla calciuria, idroclorotiazide o clortalidone devono essere somministrati alla dose di almeno 25 mg die; inoltre il clortalidone sembra ottenere un maggiore effetto rispetto all'idroclorotiazide.<sup>31</sup> Oltre a queste due molecole, anche l'indapamide (2,5 mg/die) può essere usata allo scopo di limitare la calciuria e proteggere dalla calcolosi.

**L'ipocitraturia** può essere corretta dalla somministrazione di sali alcalini quali il bicarbonato di sodio, il citrato di potassio o il citrato di potassio e magnesio. Il citrato urinario è efficace nella prevenzione delle recidive di calcolosi perché inibisce l'aggregazione e la crescita dei cristalli di calcio-ossalato, ma anche dei cristalli di fosfato di calcio.<sup>31</sup> Oltre ad aumentare l'escrezione di citrato, queste sostanze alcalinizzano le urine favorendo così la solubilizzazione dell'acido urico e la scomparsa del suo effetto epitattico sui cristalli di calcio ossalato. Diversi trial randomizzati e controllati di piccole dimensioni campionarie hanno dimostrato l'efficacia del citrato di potassio nel prevenire la recidiva di calcolosi;<sup>22, 24-26</sup> nessuno di questi trial ha distinto tra pazienti con calcoli di ossalato o fosfato di calcio; inoltre in un trial con risultati negativi circa l'efficacia antilittogena del citrato, 16 pazienti trattati con citrato avevano recidivato nel corso del follow-up, ma solo uno di questi pazienti aveva calcoli di fosfato di calcio.<sup>23</sup> Queste considerazioni ed i risultati ottenuti in vitro dimostrano come la prevenzione con citrato di potassio possa essere somministrata sia ai pazienti con calcoli di calcio-ossalato,

**Tabella 3.** Fattori di rischio di calcolosi renale (modificati dalle linee guida della EAU).<sup>2</sup>

#### Fattori generali

- Precoce esordio della calcolosi renale
- Storia familiare di calcolosi
- Calcoli contenente sali di fosfato
- Calcoli contenenti acido urico/urato
- Calcolosi associate ad infezione della via urinaria

#### Malattie associate a calcolosi (calcolosi secondarie)

- Iperparatiroidismo primitivo
- Sarcoidosi
- Nefrocalcinosi
- Malattie gastrointestinali con malassorbimento come nel caso di by-pass digiuno-ileali, resezioni intestinali, malattia di Crohn ed esiti di chirurgia bariatrica; iperossaluria enterica dopo diversioni urinarie

#### Calcolosi aventi cause genetiche

- Cistinuria
- Iperossaluria primaria
- Acidosi tubulare renale distale
- Calcolosi di 2,8-diidrossiadenina
- Xantinuria
- Sindrome di Lesch-Nyhan
- Fibrosi cistica

#### Farmaci associati a calcolosi

- Allopurinolo
- Alcalinizzanti
- Uricosurici (sulfonpirazone, probenecid, losartan)
- Lassativi
- Indinavir
- Atazanavir
- Ceftriaxone
- Amoxicillina/ampicillina
- Ciprofloxacina
- Efedrina,
- Topiramato

#### Malformazioni urinarie

- Rena a spugna midollare
- Stenosi del giunto pielo-ureterale
- Diverticoli o cisti caliceali
- Stenosi ureterali
- Reflusso vescico-ureterali
- Rene a ferro di cavallo
- Ureterocele

che ai pazienti con calcoli di calcio-fosfato: l'effetto antilittogeno del citrato è legato alla inibizione dello sviluppo dei cristalli di calcio-fosfato e ossalato e sembra prevalere sull'ipotetico effetto "pro-litogeno" conseguente alla precipitazione del calcio-fosfato in urine alcaline. La terapia con alcali usa 3–9 g/die di citrato di potassio o di potassio e magnesio divisi in 2–3 somministrazioni; essa però non riesce a modificare i valori della citraturia nel 20–30% dei pazienti ipocitraturici, verosimilmente per un deficit di assorbimento intestinale delle basi.<sup>32</sup> In alternativa al citrato, il bicarbonato di sodio viene

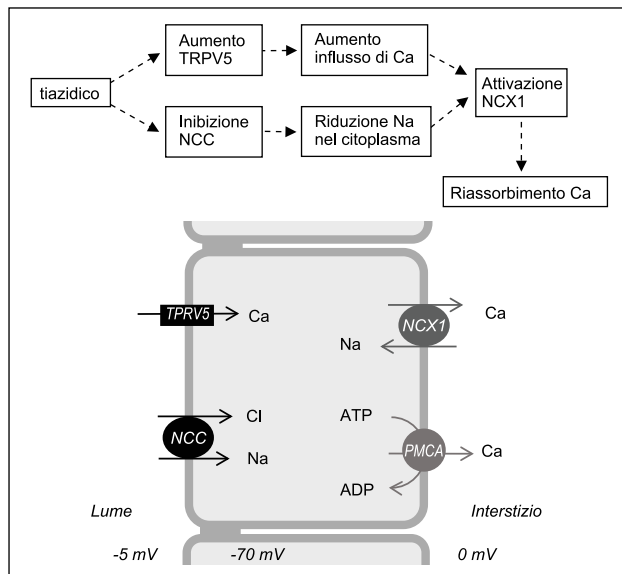
somministrato alla dose di 1,5–9 g/die in 2–4 somministrazioni.

**L'iperuricemia** predispone sia alla calcolosi uratica che di calcio ed è perciò bersaglio della terapia in entrambi i tipi di calcolosi. Può essere trattata con citrato di potassio o sodio bicarbonato alle dosi già riportate per mantenere il pH delle urine tra 6.5 e 7 ed impedire la cristallizzazione dell'acido urico. Può però essere corretta anche con basse dosi di allopurinolo oppure febuxostat (100 mg die o 40 mg die, rispettivamente), lasciando le dosi piene (300 mg o 80 mg, rispettivamente) ai pazienti con iperuricemia e gotta.<sup>33</sup> L'acido urico come è noto deriva dal catabolismo delle basi puriniche del DNA (adenina e guanina) e i due farmaci citati inibiscono l'attività dell'enzima xantina-ossidasi che catalizza l'ossidazione della xantina in acido urico come ultimo passaggio del catabolismo delle basi puriniche. La xantina viene escreta con le urine e può formare raramente calcoli renali.

**L'iperossaluria** si manifesta per escrezioni di ossalato superiori a 40 mg/die. Le forme più gravi si presentano con ossaluria oltre i 100 mg/die e sono distinte in forme primarie monogeniche causate da una mutazione di uno dei 3 geni che codificano per enzimi epatici che metabolizzano l'ossalato (alanina-gliossilato-aminotrasferasi, gliossilato reduttasi, idrossi-ossoglutarato aldolasi), e forme enteriche causate da un iperassorbimento intestinale di ossalato che si verifica nei pazienti con malassorbimento, resezioni o bypass intestinali. Nelle calcolosi idiopatiche, l'iperossaluria si pone tra 40 e 100 mg/die e non sono chiare le sue cause. Il trattamento di questo difetto utilizza gli stessi farmaci impiegati nelle forme primarie o enteriche: la piridossina, il calcio e il citrato di potassio. La piridossina è un cofattore che attiva l'enzima alanina/gliossilato aminotransferasi il cui gene è mutato nella iperossaluria primaria di tipo I° e che spiega l'80% dei casi di iperossaluria primitiva. L'enzima alanina/gliossilato aminotransferasi catalizza la transaminazione di alanina e gliossilato a formare glicina e piruvato; in alternativa a questa via il gliossilato viene metabolizzato a ossalato.<sup>34</sup> Perciò la piridossina sottrae il gliossilato alla produzione dell'ossalato. Il calcio viene viceversa usato nelle forme di iperossaluria enterica perché lega l'ossalato nel lume intestinale impedendone l'assorbimento. Il citrato o il bicarbonato possono essere associati a queste terapie per impedire la cristallizzazione urinaria dell'ossalato e per combattere l'acidosi metabolica e l'ipopotassiemia spesso presenti nei pazienti con malassorbimento. Alla somministrazione di questi farmaci bisogna associare la dieta idropinica, priva delle verdure più ricche di ossalato come gli spinaci, le bietole, il cavolo e la soia (tabella 5) e con un ridotto apporto di grassi perché gli acidi grassi legano il calcio nel lume intestinale ed aumentano la disponibilità dell'ossalato per l'assorbimento. All'opposto, la frutta e i pomodori non causano un carico di ossalato.<sup>35</sup> Oltre alle verdure una parte della produzione endogena di

**Tabella 4.** Principali alterazioni urinarie riscontrabili nei pazienti con la calcolosi renale di calcio e la loro terapia.

Alterazione	Limite	Terapia specifica
Ipercalciuria	uomini >7,5 mmol/die (300 mg/die) donne >6,25 mmol/die (250 mg/die)	Idroclorotiazide 25–50 mg die (in 1–2 somministrazioni die) Clortalidone 25–50 mg die (in 1–2 somministrazioni die) Indapamide 2,5 mg/die (una somministrazione die)
Ipocitraturia	uomini >1,9 mmol/die (360 mg/die) donne >1,7 mmol/die (320 mg/die)	Citrato di potassio 3–9 g/die (in 2–3 somministrazioni) Sodio bicarbonato (in 3–4 somministrazioni)
Iperossaluria	>44 $\mu$ mol/die (40 mg/die)	Piridossina 5–10 mg/kg die (una volta al giorno) Calcio 500–1000 mg (forme enteriche)
Iperuricuria	>4 mmol/die (670 mg/die)	Citrato di potassio 3–9 g/die (in 2–3 somministrazioni) Sodio bicarbonato (in 3–4 somministrazioni) Allopurinolo 100–300 mg die (una volta al giorno)
Ipomagnesiuria	>3 mmol/die (70 mg/die)	Ossido di magnesio 1,5 g/die (in 3 somministrazioni)

**Figura 2.** Effetto dei tiazidici sul trasporto del calcio nel tubulo contorto distale.

ossalato deriva dalla vitamina C, viene perciò raccomandato di non superare i 150 mg di apporto giornaliero.<sup>36</sup>

**L'ipomagnesiuria** è una poco frequente condizione che predispone alla precipitazione dei sali di calcio e che può essere compensata dalla somministrazione di ossido di magnesio (500 mg tre volte die)<sup>37</sup>. La terapia con ossido di magnesio rappresenta anche una valida alternativa alle terapie sino ad ora menzionate per la calcolosi renale di calcio. Una limitazione all'utilizzo dell'ossido di magnesio è la frequente comparsa di diarrea.

Abbiamo messo in evidenza come l'alcalinizzazione delle urine possa essere utilizzata per prevenire la precipitazione dell'acido urico. Le linee guida EAU propongono anche di utilizzare sostanze che acidificano le urine nella terapia della calcolosi renale di fosfato e da infezione.<sup>2</sup> Le sostanze che possono essere usate per acidificare le urine sono il cloruro di ammonio e la

metionina. Il cloruro di ammonio può essere somministrato come prodotto galenico alla dose di 0.1 g/kg al giorno in 3–4 somministrazioni. La metionina è un amminoacido con gruppi solforici acidi che può essere prescritto alla dose di 500–1500 mg/die in tre somministrazioni. La terapia acidificante non viene però proposta dalle linee guida americane ed italiane a cause delle controindicazioni al suo utilizzo. L'uso di sostanze acidificanti può provocare acidosi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale e con pielonefrite cronica associata a calcolosi infetta. Inoltre, l'elevato carico acido contribuisce a ridurre l'escrezione di citrato, potrebbe accrescere il rischio di calcolosi acido urico e potrebbe favorire la riduzione della massa ossea trovando nei sali contenuti nell'osso un tampone a cui legarsi liberando calcio.

### Terapia della calcolosi di urato

L'eccessiva acidità delle urine e la iperescrezione di acido urico sono i fattori patogenetici della calcolosi di acido urico (tabella 6). L'insulino-resistenza potrebbe essere coinvolta nella eccessiva acidificazione delle urine perché impedisce all'insulina di stimolare lo scambiatore sodio-idrogeno (NHE3) delle cellule del tubulo prossimale che trasporta ammonio (NH<sub>4</sub>) nel lume tubulare. I pazienti insulino-resistenti potrebbero perciò avere una riduzione della ammoniogenesi<sup>38</sup> e della capacità delle urine di tamponare gli ioni idrogeno nelle urine con conseguente riduzione del pH urinario. I sali alcalini di bicarbonato o di citrato sono perciò un componente importante del trattamento dei pazienti con calcoli di acido urico al quale possono essere associati l'allopurinolo o il febuxostat a basse dosi oppure a dosi piene quando è presente iperuricemia.<sup>39</sup>

### Terapia della calcolosi di cistina

La cistinuria è una malattia ereditaria autosomica recessiva, causata da una mutazione nei geni *SLC3A1* (cromosoma 2p21) e *SLC7A9* (cromosoma 19q13.11). *SLC3A1* codifica

**Tabella 5.** Contenuto di ossalato dei alcuni vegetali espresso in milligrammi per 100 g di alimento (Kohman EF. Oxalic acid in foods and its behavior and fate in the diet. *J Nutr* 1939; 18: 233–246).

Tipo di alimento	Alimento	Contenuto di ossalato (mg/100 g)
Verdure a foglia	Prezzemolo	1700
	Erba cipollina	1480
	Spinaci	970
	Bietole, foglie	916
	Rabarbaro	870
	Barbabietola rossa	870
	Cavolo, foglie	660
	Patata	56
	Indivia	27
	Cipolla	23
Altri frutti e vegetali	Mandorle	430
	Cioccolato fondente, cacao	650–780
	Tofu	140–280
	Noccioline	187
	lime	110
	Arance	24
	Pomodoro	8

**Tabella 6.** Criteri e modalità di trattamento delle calcolosi di urato e cistina e delle calcolosi da infezione.

Calcolo	Tipo di terapia	Posologia e criteri
Urato	Alcalinizzazione urinaria	Mantenere il pH urine tra 6,2 e 6,8
	Antiuricosurici	Allopurinolo 100 mg die o Febuxostat 40 mg in assenza di iperuricemia; Allopurinolo 150-300 mg die o Febuxostat 80 mg in presenza di iperuricemia
Cistina	Aumento volume urinario	Mantenere volume urine oltre i 3 L Citrato di potassio e bicarbonato di sodio controllando pH urine ad ogni minzione nelle prime fasi della terapia per mantenere pH >7,5
	Compressare la cistina urinaria	Se non bastano le precedenti misure trattare con tiopronina 500–2000 mg die
Da infezione	Bonifica chirurgica	Deve essere il più possibile completa
	Terapia antibiotica	Somministrare antibiotico a cicli brevi o lunghi
	Acidificazione urinaria	Cloruro di ammonio 1 g 2 o 3 volte die Metionina 200–500 mg 1–3 volte die
	Inibizione ureasi	Acido acetoidrossamico 15 mg/kg/die

per il carrier che riassorbe gli amminoacidi basici (cistina, lisina, ornitina, arginina) posto nella membrana apicale delle cellule del tubulo prossimale. SLC7A9 codifica per la proteina di ancoraggio del carrier alla membrana. Gli omozigoti per le mutazioni di questi geni sono affetti da cistinuria ed eliminano con le urine quantità di cistina superiori a 1000  $\mu\text{mol}/\text{die}$  (normale <400  $\mu\text{mol}/\text{die}$ ).<sup>40,41</sup> La cistina è poco solubile in ambiente acquoso e precipita nelle urine sviluppando calcoli. La solubilità della cistina cresce con l'alcalinizzazione del mezzo di soluzione e con il volume urinario. La terapia della calcolosi cistinica consiste perciò nell'alcalinizzazione delle urine e nell'aumento del volume urinario (tabella 6). Generalmente viene consigliato a questi pazienti di mantenere il volume urinario oltre 3 L al giorno, mentre il pH urine deve essere mantenuto superiore a 7.5. Dosare la cistinuria nelle urine

di 24 ore consente di fare la diagnosi, ma anche di avere un'idea del volume urinario teoricamente necessario per mantenere disciolta la cistina: nelle soluzioni a pH = 7 la cistina è solubile fino alla concentrazione di 1250  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (300 mg/L), in quelle a pH = 7.5 la sua solubilità sale fino a 1650  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (400 mg/L), per poi crescere esponenzialmente a pH ancora più alti. Nelle fasi di impostazione della terapia il paziente deve progressivamente aumentare le dosi di alcali e controllare il pH delle urine ad ogni minzione, in modo da essere certi che sia stabilmente superiore a 7,5. Le urine possono essere alcalinizzate somministrando citrato di potassio (4–9 g divisi in tre somministrazioni al giorno, l'ultima delle quali prima di coricarsi) o bicarbonato di sodio (2–9 g divisi in 3–4 somministrazioni al giorno, l'ultima delle quali prima di coricarsi), che possono essere anche

combinati insieme per evitare un eccessivo carico di potassio. In alternativa può essere utilizzata l'acetazolamide (250 mg 1–2 volte die) che però per la sua azione sul riassorbimento di bicarbonato provoca acidosi sistemica. Questi farmaci devono ovviamente essere usati con attenzione nei pazienti con insufficienza renale. Oltre a questi provvedimenti possono essere utili anche la dieta iposodica, che riducendo l'escrezione di sodio diminuisce anche quella di cistina, e povera di metionina, amminoacido precursore della cistina. La dieta povera di metionina è però di difficile realizzazione perché prevede di ridurre il consumo di cibi proteici, quali carni, latticini e uova. Se con queste indicazioni sono insufficienti, possono essere impiegati farmaci come la tiopronina (0,5–2 g/die) che lega la cistina nelle urine e riduce il rischio della sua precipitazione. La somministrazione di tiopronina deve comunque essere associata al mantenimento di un flusso urinario alcalino e di volume elevato e può essere poco tollerata soprattutto a causa dei disturbi gastrici e digestivi che può provocare.

### Terapia della calcolosi da infezione

Sicuramente quella associata a infezione è la forma più complessa e severa di calcolosi perché l'efficacia della cura presuppone di coordinare il trattamento chirurgico con quello medico e perché l'infezione tende a cronicizzare compromettendo la funzione renale.<sup>42</sup> L'eliminazione completa dei calcoli con i metodi chirurgici è perciò necessaria per bonificare l'ambiente urinario ed evitare le complicanze. A questo si associa la terapia antibiotica che può essere somministrata con diverse strategie (cicli brevi o lunghi). È inoltre disponibile un inibitore della ureasi batterica come l'acido acetoidrossamico che in trial randomizzati si è dimostrato efficace per inibire la crescita dei calcoli associati ad infezione da germi ureasi produttori; questo farmaco non è però disponibile in Italia.<sup>43</sup> I pazienti con infezioni da germi ureasi produttori hanno urine alcaline perché l'ureasi batterica scinde l'urea in ossido di carbonio e ammoniaca (NH<sub>3</sub>) dalla quale si forma ammonio (NH<sub>4</sub>); questo processo alcalinizza le urine e induce la formazione di ioni usualmente non presenti che aumentano ulteriormente il valore del pH urinario. Come già riportato, le linee guida EAU propongono l'acidificazione urinaria come metodo per combattere la calcolosi infetta,<sup>44</sup> tuttavia il processo di alcalinizzazione descritto nelle infezioni da germi ureasi produttori è di tale entità che difficilmente riesce ad essere corretto dalla terapia acidificante. Inoltre, la somministrazione di sostanze acidificanti può provocare acidosi, specie nei pazienti con insufficienza renale e pielonefrite cronica. Come già riferito il cloruro di ammonio (0,1 g/kg al giorno divisi in 3–4 somministrazioni/die) e la metionina (500–1500 mg/die in tre somministrazioni) sono le sostanze acidificanti proposte (tabella 6).

## Conclusioni

Abbiamo cercato di fare il punto sulla terapia di una malattia complessa come la calcolosi renale prendendo spunto dalle recenti linee guida e dalla pratica clinica. Appare evidente da quanto scritto che la dieta copre un ampio spazio terapeutico e che questo spazio è stato progressivamente affinato negli ultimi 50 anni. Attraverso provvedimenti generali e misure terapeutiche specifiche sono state definite linee terapeutiche che possono essere applicate alle diverse situazioni cliniche e alle diverse condizioni predisponenti. Fa eccezione la calcolosi da infezione, che ha una linea terapeutica poco definita, sia per la carenza degli strumenti che per la difficoltà d'intervento. Le linee terapeutiche tracciate considerano "i soliti farmaci" già da molto tempo usati per la calcolosi renale; non si intravedono infatti grandi novità terapeutiche all'orizzonte: il tiosolfato di sodio sembra essere efficace come antilitogeno, ma non è ancora del tutto chiara la sua attività,<sup>45</sup> gli acidi grassi polinsaturi sono stati testati negli scorsi anni in piccoli studi, ma non hanno mai avuto grande richiamo,<sup>46</sup> l'uso dei batteri che metabolizzano l'ossalato nel colon è stato per ora solo ipotizzato.<sup>35</sup>

Quello che però emerge dalle diverse linee guida e dalla pratica quotidiana, è la necessità di identificare le caratteristiche dei singoli pazienti per proporre la terapia più idonea. Questo processo di analisi clinica ed anamnestica prende tempo e non è di facile applicazione nei nostri ambulatori, tuttavia è l'approccio più corretto ed esistono studi che hanno certificato la maggiore efficacia del trattamento antilitogeno personalizzato rispetto ai trattamenti che impiegano prescrizioni standard.<sup>47</sup> Questa impostazione comporta però la crescita di un nuovo soggetto clinico che sappia analizzare i pazienti dal punto di vista alimentare e metabolico per trarre gli utili indirizzi terapeutici.

### Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

### Finanziamenti

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti specifici da qualsiasi ente nei settori pubblico, privato o senza fini di lucro.

### Bibliografia

1. Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Calcolosi Renale. Percorso diagnostico-terapeutico per il paziente con calcolosi urinaria. *G Ital Nefrol* 2010; 27: 282–289.
2. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. *Eur Urol* 2015; 67: 750–763.
3. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. Medical Management of Kidney Stones: AUA Guideline. *J Urol* 2014; 192: 316–324.
4. Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Dietary and pharmacologic management to prevent recurrent



- nephrolithiasis in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014; 161: 659–667.
5. Wang CJ, Grantham JJ and Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int* 2013; 84: 4553.
  6. Ticinesi A, Nouvenne A, Maalouf NM, et al. Salt and nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 39–45.
  7. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126: 497–504.
  8. Taylor EN and Curhan GC. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources and risk of symptomatic kidney stones. *J Urol* 2013; 193: 864–868.
  9. Pak CY, Britton F, Peterson R, et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980; 69: 19–30.
  10. Robertson WG, Heyburn PJ, Peacock M, et al. The effects of high animal protein intake on the risk of calcium stone formation in the urinary tract. *Clin Sci* 1979; 57: 285–288.
  11. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77–84.
  12. Turney BW, Appleby PN, Reynard JN, et al. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 363–369.
  13. Maalouf NM, Moe OW, Adams-Huet B, et al. Hypercalciuria associated with high dietary protein intake is not due to acid load. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3733–3740.
  14. Kerstetter JE, O'Brien KO, Caseria DM, et al. The impact of dietary protein on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 26–31.
  15. Remer T and Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 791–797.
  16. Vezzoli G, Dogliotti E, Terranegra A, et al. Dietary style and acid load in an Italian population of calcium kidney stone formers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 588–593.
  17. Trinchieri A, Maletta A, Lizzano R, et al. Potential renal acid load and the risk of renal stone formation in a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 1077–1080.
  18. Breslau N, Brinkley L, Hill KD, et al. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 140–146.
  19. Mandel EJ, Taylor EN and Curhan GC. Dietary and lifestyle factors and medical conditions associated with urinary citrate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 901–908.
  20. Calvez J, Poupin N, Chesneau C, et al. Protein intake, calcium balance and health consequences. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 281–295.
  21. Tiselius HG, Daudon M, Thomas K, et al. Metabolic work-up of patients with urolithiasis: indications and diagnostic algorithm. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 61–72.
  22. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E, et al. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 150: 1761–1764.
  23. Hofbauer J, Höbarth K, Szabo N, et al. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis - a prospective randomized study. *Br J Urol* 1994; 73: 362–365.
  24. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 158: 2069–2073.
  25. Laerum S and Larsen S. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. *Acta Med Scand* 1984; 215: 383–389.
  26. Scholz K, Schwille PO and Sigel A. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium nephrolithiasis. *J Urol* 1982; 128: 903–907.
  27. Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, et al. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. *Br J Urol* 1992; 69: 571–576.
  28. Ettinger B, Citron JT, Livermore B, et al. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. *J Urol* 1988; 139: 679–684.
  29. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B and Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986; 315: 1386–1389.
  30. Reilly RF and Huang CL. The mechanism of hypocalciuria with NaCl cotransporter inhibition. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 669–674.
  31. Wolfgram DF, Gundu V, Astor BC, et al. Hydrochlorothiazide compared to chlorthalidone in reduction of urinary calcium in patients with kidney stones. *Urolithiasis* 2013; 41: 315–322.
  32. Tiselius HG, Berg C, Fornander AM, et al. Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. *Scanning Microsc* 1993; 7: 381–390.
  33. Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, et al. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1960–1967.
  34. Cochat P and Rumsby G. Primary Hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013; 369: 649–658.
  35. Holmes RP, Knight J and Assimos DG. Lowering urinary oxalate excretion to decrease calcium oxalate stone disease. *Urolithiasis* 2016; 44: 27–32.
  36. Thomas LDK, Elinder CG, Tiselius HG, et al. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: A prospective study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 386–388.
  37. Johansson G, Backman U, Danielson BG, et al. Effects of magnesium hydroxide in renal stone disease. *J Am Coll Nutr* 1982; 1: 179–185.
  38. Sakhae K, Adams-Huet B, Moe OW and Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002; 62: 971–979.
  39. Heilberg IP. Treatment of patients with uric acid stones. *Urolithiasis* 2016; 44: 57–63.
  40. Chillaron J, Font-Llitjos M, Fort J, et al. Pathophysiology and treatment of cystinuria. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 424–434.
  41. Goldfarb DS. Potential pharmacologic treatments for cystinuria and for calcium stones associated with hyperuricosuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2093–2097.
  42. Bichler KH, Eipper E, Naber K, et al. Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 488–498.

43. Williams JJ, Rodman JS and Peterson CM. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. *N Engl J Med* 1984; 311: 760–764.
44. Wall I and Tiselius HG. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. *Urol Int* 1990; 45: 336–341.
45. Okonkwo OW, Batwara R, Granja I, et al. A pilot study of the effect of sodium thiosulfate on urinary lithogenicity and associated metabolic acid load in non-stone formers and stone formers with hypercalciuria. *PLoS ONE* 2013; 8: e60380.
46. Siener R, Jansen B, Watzer B, et al. Effect of n-3 fatty acid supplementation on urinary risk factors for calcium oxalate stone formation. *J Urol* 2011; 185: 719–724.
47. Kocvara R, Plasgura P, Petrik A, et al. A prospective study of nonmedical prophylaxis after a first kidney stone. *BJU Int* 1999; 84: 393–398.