

Rola *Oxalobacter formigenes* w tworzeniu złogów w układzie moczowym

The role of *Oxalobacter formigenes* in formation of stones in urinary system

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIN,

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36, faks: 22 681 67 63

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Kamica układu moczowego stanowi rosnący problem. Wraz z postępowaniem cywilizacji schorzenie to dotyczy coraz większej liczby osób. Najczęstszą przyczyną kamicy układu moczowego są złogi szczawianu wapnia, które przeważnie powstają na podłożu zaburzeń metabolicznych w postaci hiperkalcemii i hiperoksalurii. Stężenie szczawianów w moczu stanowi ważny czynnik ryzyka powstawania złogów szczawianu wapnia, ponieważ nawet niewielkie zmiany w stężeniu szczawianu w moczu mają większy wpływ na krystalizację niż porównywalne zmiany stężenia wapnia. Kamica szczawianowa może być spowodowana zaburzeniem przemian metabolicznych szczawianów, nadmiernym ich spożyciem lub zwiększonym wchłanianiem szczawianów w przewodzie pokarmowym. Przyczyną hiperoksalurii może być defekt genetyczny (hiperoksaluria pierwotna) lub różnorodne zaburzenia przyswajania i metabolizmu szczawianów w przewodzie pokarmowym, a także ich nadmierne spożycie w wyniku niewłaściwej diety (hiperoksaluria wtórna). Opisana w latach 80. XX wieku bakteria *Oxalobacter formigenes*, kolonizująca ludzkie jelito, wykorzystuje kwas szczawiowy jako jedyne źródło energii. Stany, w których dochodzi do zmniejszonego zasiedlenia jelita grubego przez tę bakterię, mogą sprzyjać hiperoksalurii. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że *Oxalobacter formigenes* obniża stężenie szczawianów w jelitach, ich wchłanianie jest mniejsze, a to obniża wydalanie szczawianów z moczem. W wykorzystaniu tej bakterii jako probiotyku ważne jest jednoczesne zastosowanie diety ubogoszczawianowej. W przyszłości możemy się spodziewać, że *Oxalobacter formigenes* znajdzie zastosowanie w leczeniu kamicy szczawianowo-wapniowej.

Słowa kluczowe: kamica szczawianowo-wapniowa, hiperoksaluria, szczawiany, *Oxalobacter formigenes*, dieta ubogoszczawianowa

Summary

Urolithiasis is a growing problem. With the progress of civilization the disease affects more and more people. The most common cause of urinary tract stones are calcium oxalate deposits, which are mostly formed on the basis of metabolic disorders such as hypercalcaemia and hyperoxaluria. The concentration of oxalate in the urine is an important risk factor for the formation of calcium oxalate deposits, because even slight changes in the concentration of oxalate in the urine have a greater impact on the crystallization than comparable changes in calcium concentration. Oxalate lithiasis may be caused by: oxalate metabolic disorder, excessive consumption or increased absorption of oxalate in the gastrointestinal tract. The cause of hyperoxaluria may be a genetic defect (primary hyperoxaluria) or a variety of absorption and metabolism of oxalate disorders in the intestinal tract, or the excessive consumption as a result of improper diet (secondary hyperoxaluria). Bacteria *Oxalobacter formigenes* – described in the 1980s – colonizes the human gut, using oxalic acid as the sole source of energy. Conditions in which there is a reduced colonization of the colon by this bacterium may promote hyperoxaluria. Studies carried out so far have shown that *Oxalobacter formigenes* lowers the concentration of oxalate in the intestine, the absorption is reduced, and this lowers the excretion of oxalate in the urine. In the application of this bacterium as a probiotic low oxalate diet is important. We can expect that in the future *Oxalobacter formigenes* will be used in the treatment of calcium-oxalate stones.

Key words: calcium oxalate nephrolithiasis, hyperoxaluria, oxalate, *Oxalobacter formigenes*, low oxalate diet

WSTĘP

Kamica układu moczowego stanowi rosnący problem, zwłaszcza w krajach uprzemysłowionych. Wraz z postępem cywilizacji schorzenie to dotyczy coraz większej liczby osób. Obecnie częstość występowania kamicy układu moczowego szacuje się na 6–12% w populacji ogólnej i odsetek ten zwiększa się stopniowo u obu płci. Kamica może ujawnić się w każdym wieku – rozpoznawana jest także wśród dzieci, a nawet niemowląt. Rocznie na kamicy moczową zapada około 3 na 1000 mężczyzn i 1 do 2 na 1000 kobiet. Ma ona nawrotowy charakter – ryzyko nawrotu choroby wynosi ponad 50% w obserwacji 10-letniej⁽¹⁾. Schorzenie to często występuje rodzinnie.

Kamica moczowa ma skomplikowaną etiopatogenezę. Jest schorzeniem, w którym dochodzi do wytrącania złogów w drogach moczowych. Proces ten zależy od wielu czynników. Podstawowym wydaje się przesylenie moczu substancjami potencjalnie krystalizującymi, takimi jak: szczawiany wapnia, fosforany wapnia, fosforan amonowo-magnezowy, kwas moczowy, cystyna, ksantyna. Tworzenie się konkretnego zależy również od stężenia naturalnych inhibitorów krystalizacji, znajdujących się w moczu (cytryniany, magnez, pirofosforany, fluor, cynk, mukopolisacharydy, białka) oraz odczynu moczu (np. odczyn kwaśny sprzyja tworzeniu kamieni z kwasu moczowego, odczyn zasadowy kamieni fosforanowych). Obecność w moczu bakterii, nabłonków czy ciał obcych tworzących jądra krystalizacji przyspiesza ten proces^(2,3).

KAMICA SZCZAWIANOWO-WAPNIOWA

Najczęstszą przyczyną kamicy układu moczowego są złogi szczawianu wapnia, które stanowią 70–80% wszystkich przypadków tego schorzenia⁽⁴⁾. Powstają przeważnie na podłożu zaburzeń metabolicznych w postaci hiperkalciurii i hiperoksalurii. Stężenie szczawianów w moczu stanowi ważny czynnik ryzyka powstawania złogów szczawianu wapnia. Ponieważ stosunek molowy szczawianu do wapnia normalnie wynosi 1:10, nawet niewielkie zmiany w stężeniu szczawianu w moczu mają znacznie większy wpływ na krystalizację i powstawanie kamieni niż porównywalne zmiany stężenia wapnia⁽⁵⁾.

Kamica szczawianowa może być spowodowana zaburzeniem przemian metabolicznych szczawianów, nadmiernym ich spożyciem lub zwiększonym wchłanianiem szczawianów w przewodzie pokarmowym. Kwas szczawiovowy jest końcowym produktem przemiany materii, tzn. nie jest zużywany w dalszych procesach biochemicznych organizmu i jest wydalany głównie przez nerki. W przypadku zwiększonego wydalania w moczu może dochodzić do łączenia kwasu szczawiovowego z wapniem i tworzenia małych kryształów, stanowiących podstawę do powstawania kamieni nerkowych.

HIPEROKSALURIA

Hiperoksaluria definiowana jest jako wydalanie szczawianów w moczu przekraczające 45 mmol/1,73 m² powierzchni ciała na dobę⁽²⁾. Szczawiany w moczu w warunkach fizjologicznych pochodzą w około 2/3 z metabolizmu wątrobowego oraz w 1/3 z przewodu pokarmowego, gdzie w prawidłowych warunkach wchłania się około 10% szczawianów dostarczanych w diecie^(6,7). Przyczyną hiperoksalurii może być uwarunkowany genetycznie niedobór enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za przemianę kwasu glioksylogowego (hiperoksaluria pierwotna). Efektem jest nadprodukcja kwasu szczawiovowego, który następnie w nadmiarze wydalany jest w moczu⁽⁸⁾. Te typy hiperoksalurii występują niezmiernie rzadko. Częściej mamy do czynienia z hiperoksalurią wtórną, gdzie przyczyną zwiększonego wydalania szczawianów w moczu są różnorodne zaburzenia przyswajania i metabolizmu szczawianów w przewodzie pokarmowym lub ich nadmierne spożycie w wyniku niewłaściwej diety⁽⁹⁾. Sugeruje się, że czynniki dietetyczne mogą być odpowiedzialne nawet za 50% szczawianów wydalanych w moczu⁽¹⁰⁾. Niektóre produkty, szczególnie warzywa i zboża, zawierają dużą ilość kwasu szczawiovowego. Należą do nich między innymi: szpinak, burak liściowy, rabarbar, szczaw, otręby pszenne^(11,12). Dieta bogata w szczawiany, nawet bez zaburzeń w ich metabolizmie, może istotnie zwiększyć wydalanie szczawianów w moczu u osób zdrowych⁽¹³⁾.

Przyczyną hiperoksalurii jest także zwiększone przyswajanie szczawianów w jelitach. Dochodzi do tego nie tylko u osób z chorobami przewodu pokarmowego, takimi jak choroba Leśniowskiego-Crohna czy zespół krótkiego jelita^(14,15). U niektórych pacjentów z kamicy szczawianowo-wapniową obserwuje się nadmierną absorpcję szczawianów z przewodu pokarmowego bez współistnienia defektu enzymatycznego wątroby ani choroby przewodu pokarmowego. Rozpoznawane jest to jako hiperoksaluria typu III i do niedawna uważano, że jest ona związana z nieprawidłowym metabolizmem jelitowym szczawianów⁽²⁾. Jednak w 2010 roku Belostotsky i wsp. odkryli, że zwiększone wydalanie szczawianów u pacjentów z hiperkalciurią typu III jest spowodowane utratą funkcji enzymu mitochondrialnego – aldolazy 4-hydroksy-2-oksoglutaranowej (HOGA)^(16,17). Zwiększone wchłanianie szczawianów zostało wykazane u 46% pacjentów z kamicy szczawianową⁽¹⁸⁾. Dlatego poszukuje się metod, które zmniejszyłyby absorpcję jelitową szczawianów. Wśród nich coraz większą uwagę zwraca się na mechanizmy mikrobiologiczne^(14,15).

OXALOBACTER FORMIGENES

W 1985 roku Allison i wsp. opublikowali pracę, w której opisali bakterię degradującą szczawiany, wyodrębnioną

z treści żwacza zwierząt trawożernych oraz ludzkiego kału – *Oxalobacter formigenes*. Jest to beztlenowa bakteria, która kolonizuje jelita kręgowców, w tym ludzi. Wykorzystuje kwas szczawiowy jako jedyne źródło energii, dzięki zawartości dwóch enzymów: formylotransferazy-CoA oraz oksalodekarboksylazy-CoA^(19,20). Bakteria ta posiada ważną symbiotyczną relację z gospodarzem, ponieważ reguluje zarówno wchłanianie kwasu szczawiowego w jelitach, jak i stężenie kwasu szczawiowego w osoczu. Stężenie 10^6 – 10^8 kolonii *Oxalobacter formigenes* na 1 gram kału pozwala na obniżenie jelitowej absorpcji szczawianów. Bakteria wykorzystuje szczawiany zawarte w diecie i tworzy dogodny przelnabłonkowy gradient dla wydzielania przez okężnicę⁽²¹⁾. Degradując szczawiany w przewodzie pokarmowym, *Oxalobacter formigenes* zmniejsza ich wchłanianie, co z kolei prowadzi do zmniejszenia wydalania szczawianów z moczem.

Sidhu i wsp. ustalili, że bakteria ta kolonizuje jelito grube człowieka między 9. a 12. miesiącem życia, a w wieku 6–8 lat występuje u prawie wszystkich zdrowych dzieci⁽²²⁾. Kolonizację jelitową *Oxalobacter formigenes* w populacji osób dorosłych cechuje duża zmienność, ocenia się ją na 46–77%⁽²³⁾. Wstępne dane pochodzące od pacjentów z kamicą moczową i dane z modeli zwierzęcych wskazują, że antybiotykoterapia upośledza zdolność tej bakterii do kolonizacji jelita. Gdy kolonia zostanie zniszczona, może nie być w stanie ponownie się odbudować^(24,25). *Oxalobacter formigenes* jest wrażliwa na wiele antybiotyków, jednak okazała się odporna na działanie cefalosporyn i wankomycyny⁽²⁶⁾. Stany, w których dochodzi do zmniejszonego zasiedlenia jelita grubego przez tę bakterię (np. w wyniku kuracji antybiotykowych lub u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit czy z mukowiscydozą), mogą sprzyjać hiperoksalurii⁽²¹⁾.

Istotne znaczenie kliniczne jelitowej obecności *Oxalobacter formigenes* dla metabolizmu szczawianów sprawiło, że podjęto próbę zastosowania bakterii jako probiotyku u chorych z hiperoksalurią i kamicą moczową. Hoppe i wsp. poddali chorych z pierwotną hiperoksalurią typu I doustnej terapii tym drobnoustrojem. Efektem było zmniejszenie wydalania szczawianów z moczem, obniżenie poziomu szczawianów w osoczu oraz poprawa kliniczna. Nie udało się jednak uzyskać trwałej kolonizacji przewodu pokarmowego⁽²⁷⁾. Z kolei w innym badaniu wykazano, że ryzyko nawrotu kamicy szczawianowej u nosicieli *Oxalobacter formigenes* jest nawet o 70% niższe niż u osób niebędących nosicielami. W pracy tej zaskakujące było jednak, że wydalanie szczawianów w moczu nie różniło się między nosicielami drobnoustroju a osobami bez *Oxalobacter formigenes* w swojej florze jelitowej⁽²⁸⁾.

W 2013 roku ukazała się nowa praca Siener i wsp.⁽²⁹⁾, która wnosi znaczący wkład do naszej wiedzy na temat wpływu *Oxalobacter formigenes* na metabolizm

i wydalanie szczawianów u ludzi, a tym samym na ryzyko wystąpienia kamieni szczawianowo-wapniowych. Autorzy pracy oceniali wchłanianie szczawianów, a także ich osoczowe i moczowe stężenie u pacjentów z kamicą szczawianową w zależności od nosicielstwa *Oxalobacter formigenes* i stosowanej diety. Jelitową absorpcję szczawianów mierzyli przy użyciu [¹³C₂] szczawianu i udowodnili, że wchłanianie było podobne, niezależnie od obecności bakterii. Wykazali również, że w grupie osób swobodnie komponujących dietę nie ma różnicy w wydalaniu szczawianów pomiędzy nosicielami bakterii i osobami, których przewód pokarmowy nie był skolonizowany *Oxalobacter formigenes*. Natomiast u chorych stosujących dietę ubogoszczawianową wydalanie szczawianów oraz ich stężenie w osoczu było niższe w grupie skolonizowanej badanym drobnoustrojem. Stwierdzono także, że nosiciele *Oxalobacter formigenes* mają niższe ryzyko nawrotu kamicy w porównaniu z pacjentami bez tej bakterii. Z badania Siener i wsp. wynika, że *Oxalobacter formigenes* obniża stężenie szczawianów w jelitach, co sprawia, że ich wchłanianie jest mniejsze, a to obniża ich wydalanie z moczem. Autorzy podkreślają również rolę czynników dietetycznych^(29,30).

Kolonizacja jelita grubego *Oxalobacter formigenes* stanowi obiecującą metodę zapobiegania i ograniczania tworzenia złogów szczawianowo-wapniowych w układzie moczowym. Niestety, badania nad zastosowaniem tej bakterii jako probiotyku w prewencji kamicy są wciąż w początkowej fazie. Nadal potrzebujemy więcej informacji na temat historii naturalnej *Oxalobacter formigenes* u ludzi, czynników pozwalających na trwałą kolonizację oraz wpływu tego drobnoustroju na tworzenie złogów w układzie moczowym. Jednakże dzięki dotychczasowym badaniom możemy się spodziewać, że w przyszłości *Oxalobacter formigenes* znajdzie zastosowanie u pacjentów z kamicą szczawianowo-wapniową, zarówno w profilaktyce, jak i terapii choroby.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Stamatelou K.K., Francis M.E., Jones C.A. i wsp.: Time trends in reported prevalence of kidney Stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int.* 2003; 63: 1817–1823.
2. Konopielko Z.: Kamica układu moczowego. W: Sieniawska M., Wyszyńska T. (red.): *Nefrologia dziecięca*. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa 2003: 237–264.
3. Bar K., Starownik R.: Małoinwazyjne metody leczenia kamicy układu moczowego. *Przegląd Urologiczny* 2006; 7: 40–44.
4. Asplin J.R.: Hyperoxaluric calcium nephrolithiasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002; 31: 927–949.
5. Siener R., Schade N., Nicolay C. i wsp.: The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients. *J. Urol.* 2005; 173: 1601–1605.

6. Balaji K.C., Menson M.: Mechanism of stone formation. *Urol. Clin. North Am.* 1997; 24: 1–11.
7. Williams A.W., Wilson D.M.: Dietary intake, absorption, metabolism, and excretion of oxalate. *Semin. Nephrol.* 1990; 10: 2–8.
8. Kwinta-Rybicka J.: Pierwotna hiperoksaluria. W: Sieniawska M., Wysznińska T. (red.): *Nefrologia dziecięca*. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”, Warszawa 2003: 283–286.
9. Smith L.H., Fromm H., Hofmann A.F.: Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis and intestinal disease. Description of a syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 1371–1375.
10. Holmes R.P., Goodman H.O., Assimos D.G.: Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int.* 2001; 59: 270–276.
11. Siener R., Honow R., Seidler A. i wsp.: Oxalate contents of species of the *Polygonaceae*, *Amaranthaceae* and *Chenopodiaceae* families. *Food Chem.* 2006; 98: 220–224.
12. Siener R., Hönow R., Voss S. i wsp.: Oxalate content of cereals and cereal products. *J. Agric. Food Chem.* 2006; 54: 3008–3011.
13. Hesse A., Siener R., Heynck H. i wsp.: The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scanning Microsc.* 1993; 7: 1119–1128.
14. Chadwick V.S., Modha K., Dowling R.H.: Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 1973; 289: 172–176.
15. Pardi D.S., Tremaine W.J., Sandborn W.J., McCarthy J.T.: Renal and urological complications of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 500–514.
16. Belostotsky R., Seboun E., Idelson G.H. i wsp.: Mutations in *DHDPSL* are responsible for primary hyperoxaluria type III. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 87: 392–399.
17. Hoppe B.: An update on primary hyperoxaluria. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8: 467–475.
18. Voss S., Hesse A., Zimmermann D.J. i wsp.: Intestinal oxalate absorption is higher in idiopathic calcium oxalate stone formers than in healthy controls: measurements with the [¹³C₂]oxalate absorption test. *J. Urol.* 2006; 175: 1711–1715.
19. Allison M.J., Dawson K.A., Mayberry W.R., Foss J.G.: *Oxalobacter formigenes* gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. *Arch. Microbiol.* 1985; 141: 1–7.
20. Sidhu H., Allison M., Peck A.B.: Identification and classification of *Oxalobacter formigenes* strains by using oligonucleotide probes and primers. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35: 350–353.
21. Sidhu H., Hoppe B., Hesse A. i wsp.: Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria. *Lancet* 1998; 352: 1026–1029.
22. Sidhu H., Enatska L., Ogden S. i wsp.: Evaluating children in the Ukraine for the colonization with the intestinal bacterium *Oxalobacter formigenes*, using a polymerase chain reaction-based detection system. *Mol. Diagn.* 1997; 2: 89–97.
23. Sidhu H., Schmidt M.E., Cornelius J.G. i wsp.: Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium *Oxalobacter formigenes*: possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10 suppl. 14: S334–S340.
24. Argenzio R.A., Liacos J.A., Allison M.J.: Intestinal oxalate-degrading bacterial reduce oxalate absorption and toxicity in guinea pigs. *J. Nutr.* 1988; 118: 787–792.
25. Han J.Z., Zhang X., Li J.G., Zhang Y.S.: The relationship of *Oxalobacter formigenes* and calcium oxalate calculi. *J. Tongji Med. Univ.* 1995; 15: 249–252.
26. Lange J.N., Wood K.D., Wong H. i wsp.: Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics. *Urology* 2012; 79: 1286–1289.
27. Hoppe B., Beck B., Gatter N. i wsp.: *Oxalobacter formigenes*: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2006; 70: 1305–1311.
28. Kaufman D.W., Kelly J.P., Curhan G.C. i wsp.: *Oxalobacter formigenes* may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1197–1203.
29. Siener R., Bangen U., Sidhu H. i wsp.: The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 1144–1149.
30. Ivanovski O., Drüeke T.B.: A new era in the treatment of calcium oxalate stones? *Kidney Int.* 2013; 83: 998–1000.