

PREVENCIÓ DIETÈTICA DELS CÀLCULS RENALS: EL FITAT



Caspar David Friedrich, *Les runes de l'esperança* (modificat)

Escrit per:

**Fèlix Grases, Antonia Costa
i Rafel Maria Prieto**

Institut Universitari d'Investigació en
Ciències de la Salut (IUNICS)
Universitat de les Illes Balears

Introducció

El desenvolupament de pedres en el ronyó, és a dir la urolitiasi, és una malaltia molt dolorosa i coneguda des de temps antics que afecta un elevat percentatge de la població. Actualment, la urolitiasi afecta aproximadament un 10% de la població, amb la incidència més elevada als països desenvolupats.

La composició dels càlculs renals és molt variada, poden presentar alguna de les següents substàncies: aproximadament un 73% tenen oxalat càlcic (Fig. 1), un 5% són d'origen infecció

i presenten fosfat amònic magnèsic, un 10 % presenten àcid úric o alguna de les seves sals, un 10 % fosfat càlcic, un 1% cistina i un 1% presenten en la seva composició medicaments. Tots aquests diferents compostos poden organitzar-se en variades mesclades, fases cristal·lines, morfologies i microestructures en funció de l'origen i el desenvolupament posterior. Actualment han estat descrites més de 20 tipologies diferents de càlculs (1).

La formació del càlcul renal o pedra de ronyó, en la majoria dels casos, pot atribuir-se a una combinació de diferents factors, que poden classificar-se en dos grans grups: els factors relacionats amb la composició de l'orina i els factors relacionats amb la morfologia renal.

Els factors relacionats amb la composició de l'orina són els propis d'un sistema líquid metaestable, en el qual coexisteixen diverses substàncies que poden cristal·litzar i per tant, generar el càlcul renal. Normalment, aquestes substàncies es troben en unes condicions de sobresaturació, és a dir, en una concentració superior a la necessària per saturar el sistema. En aquest sistema

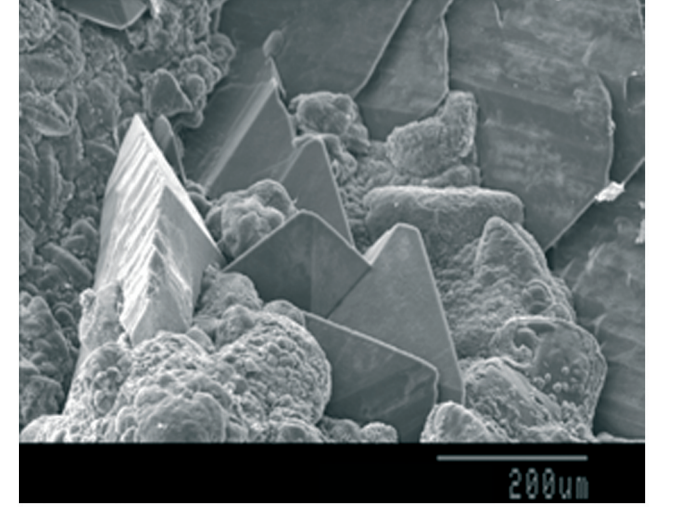
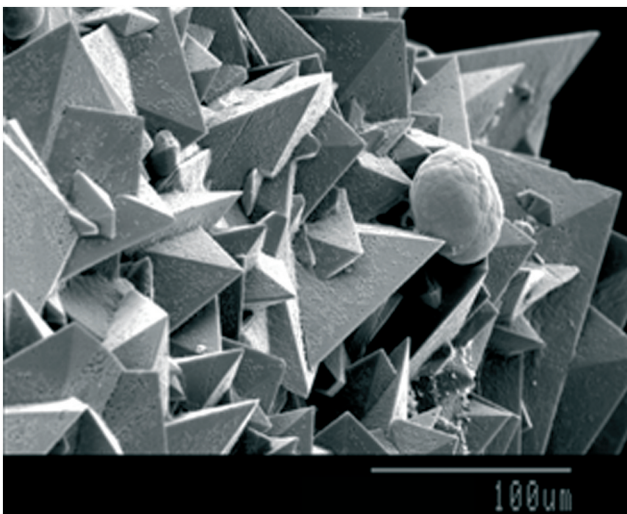


Figura 1. Imatges al microscopi estereoscòpic (color) i al microscopi electrònic d'escombrada (blanc i negre) de càlculs d'oxalat càlcic dihidrat.

metaestable la facilitat de cristallització depèn del grau de sobresaturació, de la presència de nucleants heterogenis (substàncies amb capacitat d'induir en la seva superfície a la formació de nous cristalls amb una composició diferent), i de la concentració d'inhibidors de la cristallització (substàncies que, per la seva estructura, interaccionen amb els nucleants i/o els cristalls impeding i/o dificultant el creixement cristal·lí).

Els principals factors relacionats amb la morfologia renal que afavoreixen la formació d'un càlcul renal són la presència de cavitats renals amb una baixa eficàcia urodinàmica que, com a conseqüència, retenen l'orina durant llargs períodes de temps en el tracte urinari superior i, també, les alteracions de la capa epitelial que recobreix la papil·la renal (com pot ésser una lesió, la reducció de la capa superficial antiadherent de la membrana cel·lular formada per glicosaminoglicans, la necrosi cel·lular, etc.).

L'origen i el desenvolupament del càlcul renal depenen generalment de la coexistència de diversos d'aquests factors

i, en molts casos, eliminar-ne algun és suficient per evitar el desenvolupament d'un nou càlcul (2). Recentment, s'ha demostrat que el fitat o *myo*-inositolhexafosfat (Fig. 2), una substància d'un pes molecular relativament baix, present en la sang, l'orina, els fluids intersticials i intracel·lulars, exerceix una potent acció com a inhibidor de la cristallització de les sals càlciques (oxalat i fosfat). L'objectiu d'aquest treball és presentar i discutir el coneixement actual de l'acció inhibidora del fitat en la formació dels càlculs renals.

Estudis *in vitro*

L'escàs coneixement sobre com es forma i desenvolupa un càlcul renal és degut a la dificultat de l'observació directa de les diferents etapes del procés *in vivo*. A més, és extremadament difícil reproduir les condicions naturals de desenvolupament del càlcul renal humà en els animals d'experimentació, tant per l'origen multifactorial d'aquesta malaltia com, en particular, pel llarg període de formació del càlcul, (el càlcul més freqüent, que és d'oxalat càlcic, té un període de formació

d'entre 3 i 5 anys). Per tot això, la majoria de les hipòtesis relacionades amb els mecanismes de formació dels càlculs han estat formulades a partir de la informació obtinguda dels experiments *in vitro*, encara que la rellevància d'aquests experiments per estudiar la urolitiasi depèn del grau de relació i similitud entre les condicions experimentals *in vitro* i les que existeixen en el ronyó formador de càlculs. Per obtenir dades significatives, els mètodes *in vitro* han de reproduir alguna de les fases reals del procés biològic. En els experiments *in vitro* realitzats fins fa pocs anys, s'havien utilitzat una gran varietat de sistemes cristal·litadors típics de laboratori per estudiar la formació de cristalls d'oxalat càlcic, però aquests sistemes eren molt allunyats de les condicions reals de la formació de càlculs que existeixen en el ronyó.

Recentment s'han desenvolupat nous dispositius experimentals de cristal·litació que simulen les condicions de formació del càlcul en el ronyó. Alguns d'aquests dispositius utilitzen substrats no biològics que permeten el desenvolupament del càlcul. També s'han utilitzat dispositius amb substrats biològics, tal com es mostra en la Figura 3, on es descriu un d'aquests dispositius, que utilitza l'uroteli de bufeta urinària de porc. Aquests dispositius han permès estudiar i explicar el paper de les substàncies naturals que es troben en l'orina humana, com el fitat, que actuen com a inhibidors de la cristal·litació prevenint el desenvolupament de cristalls d'oxalat càlcic monohidrat (3-6). Com pot observar-se en la Figura 4a, el fitat inhibeix significativament la cristal·litació d'oxalat càlcic damunt un material inert (parafina o fosfat càlcic) i també inhibeix totalment la cristal·litació de fosfat càlcic en el teixit epitelial de bufeta urinària de porc (Fig. 4b). És a dir, mentre que en absència de fitat es detecta la deposició de grans quantitats d'oxalat càlcic, brushita ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) i hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) damunt del material inert, en l'uroteli de la bufeta urinària de porc amb una capa de glicosaminoglicans (GAGs) reduïda i en l'uroteli de la bufeta necrosat, la presència de només 1 mg/L de fitat evita

totalment la deposició i formació d'oxalat càlcic i/o de fosfat càlcic. Aquesta acció inhibidora del fitat es relaciona amb la seva estructura química, que presenta sis grups fosfats amb una alta afinitat pel calci i un anell rígid d'inositol; la molècula, a través d'un procés d'adsorció, origina perturbacions en la nucleació i creixement dels cristalls tant d'oxalat càlcic com de fosfat càlcic. En altres estudis *in vitro* que utilitzaven diferents substrats (CaF_2 , glicoproteïnes i matèria orgànica) com a nucleants heterogenis de l'oxalat càlcic es demostrà clarament que el fitat, en concentracions similars a les que es troba en l'orina, exhibeix una remarcable capacitat inhibidora de la cristal·litació (7-8).

Estudis *in vivo*

Els estudis *in vivo* han demostrat que el fitat és present en l'orina en concentracions similars a les utilitzades en els estudis *in vitro* (9-10) i que aquesta concentració urinària de fitat depèn de la ingestió d'aliments amb fitat. S'ha de considerar que el fitat es troba en quantitats importants en les llavors de tots els vegetals, concretament a la zona del germen i de les cobertes externes, i per tant els humans l'obtenen majoritàriament mitjançant el consum de cereals integrals, llegums i fruits secs.

S'estudià l'efecte del fitat en un model animal d'urolitiasi consistent a administrar etilenglicol a rates, fet que incrementava la sobresaturació urinària d'oxalat i originava el desenvolupament d'uròlits d'oxalat càlcic (10). Es realitzà l'anàlisi de l'orina en el grup control i en el grup tractat amb fitat. Al final de l'experiment s'extirparen els ronyons i s'examinaren macroscòpicament i microscòpicament per localitzar càlculs o cristalls; també es determinà la concentració de calci en el teixit de la papil·la renal. En el grup de rates tractades amb fitat, el nombre de

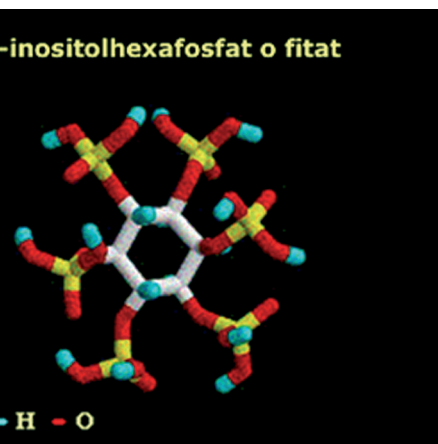


Figura 2. Estructura de la molècula de fitat

calcificacions en les papil·les i la quantitat total de calci en el teixit papil·lar foren significativament inferiors als del grup control (Fig. 5).

Un altre estudi nutricional realitzat fou el següent. Existeix una dieta sintètica, formulada per l'American Institute of Nutrition (Dieta AIN-76A) per a rates, que presenta com a efecte secundari la capacitat d'induir calcificacions renals en les femelles de determinades soques, calcificacions que no es presenten quan els animals s'alimenten amb una dieta estàndard no purificada. Aquest fet suggerí que la dieta sintètica podia presentar una mancança d'alguna substància que evités les calcificacions. S'estudià l'efecte que produïa l'addició d'un 1% de fitat en la dieta AIN 76A de les rates femelles i es comparà amb un grup de rates alimentades amb una dieta estàndard no purificada (11). Les rates s'assignaren a tres grups experimentals alimentats amb: AIN-76A, AIN-76A + 1% de fitat i dieta estàndard no purificada. Al final de l'experiment el fitat urinari del grup AIN 76A fou indetectable. El fitat urinari del grup alimentat amb dieta AIN-76A + 1% fitat i de l'alimentat amb dieta estàndard no presentaren cap diferència entre ells i fou significativament més elevat que en el grup alimentat sols amb dieta AIN-76A. Només les rates del grup AIN-76A presentaren dipòsits minerals càlcics en la zona corticomedul·lar del ronyó. La concentració de calci i fòsfor en els ronyons fou superior en el grup alimentat amb dieta AIN-76A que en els

altres dos grups. Aquests fets demostren que l'absència de fitat en la dieta AIN-76A és una de les causes de la calcificació renal en les rates femelles.

Estudis recents han demostrat que el fitat es troba de forma natural en l'orina dels mamífers, i que les concentracions normals oscil·len entre 0,5 i 6 mg/L (9, 12-13). La concentració de fitat ($1,1 \pm 0,2$ mg/L) trobada en un grup de subjectes formadors actius de càlculs renals d'oxalat càlcic era significativament menor respecte a un grup de subjectes sans ($2,9 \pm 0,2$ mg/L) (14). També hom ha trobat que la concentració urinària de fitat depèn majoritàriament de la ingestió alimentària, de manera que, quan s'elimina totalment el fitat de la dieta, la concentració urinària de fitat disminueix dramàticament i al cap de pocs dies és indetectable (13-16). Els nivells de fitat a l'organisme es troben directament relacionats amb el tipus d'alimentació seguida, i cal que n'hi hagi en els aliments de la dieta per mantenir-ne els valors adequats, ja que l'organisme no és capaç de sintetitzar-ne en quantitats apreciables.

S'ha observat que la ingestió de fitat disminueix de forma significativa el risc urinari de desenvolupar càlculs renals càlcics en els humans (17). Així, en un estudi clínic realitzat amb 36 subjectes formadors actius de càlculs d'oxalat càlcic es va determinar el risc litogen urinari mitjançant un test específic desenvolupat per aquest propòsit (18); tots ells presentaven un risc positiu de formar càlculs càlcics. També varen determinar-se altres paràmetres urinaris. Aquest grup va dividir-se en dos subgrups, l'un, amb 17 formadors de càlculs renals, va ésser tractat amb fitat durant 15 dies, i l'altre subgrup, amb 19 formadors de càlculs renals, no va ésser tractat. En els dos subgrups va ésser avaluat, al cap de 15 dies, el risc litogen urinari i els paràmetres urinaris. Els resultats obtinguts mostraren que el risc urinari de desenvolupar càlculs càlcics es reduïa en el grup tractat respecte al grup no tractat, mentre que els altres paràmetres litògens urinaris no es modificaren. Així es demostrava que la ingestió de fitat era eficaç en la disminució del risc de la litiasi

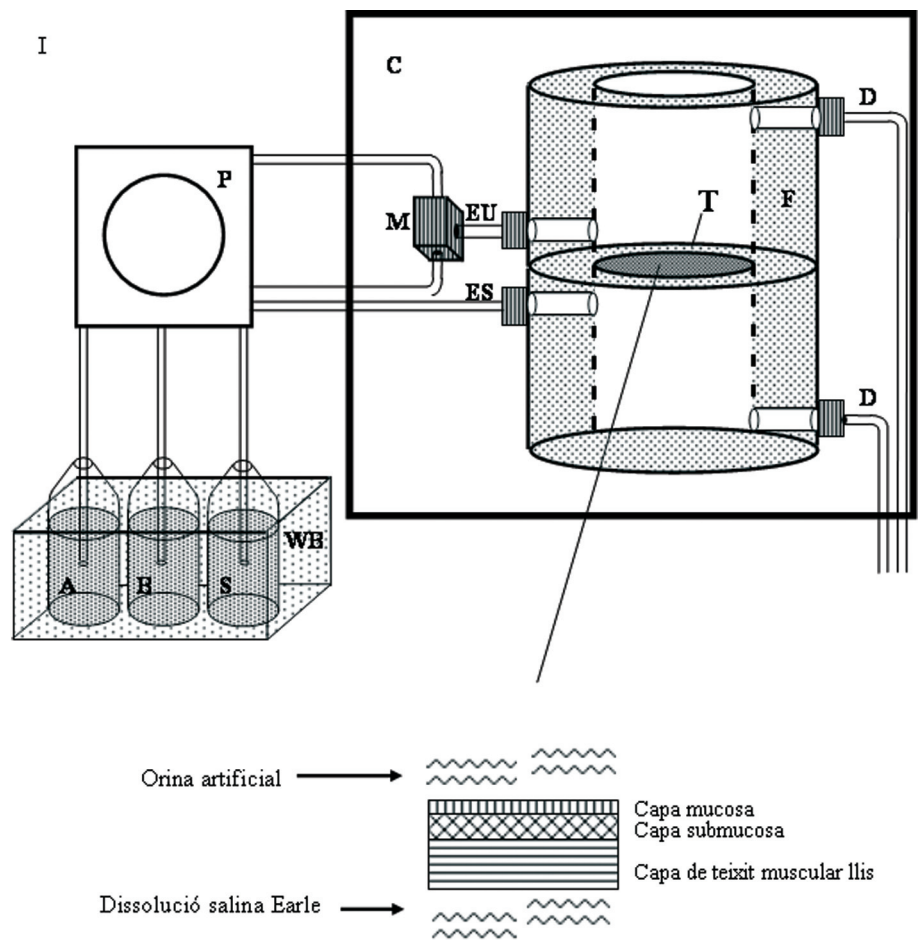


Figura 3. (I) Esquema d'un sistema de cristallització utilitzat per simular la formació de càlculs renals damunt teixit viu de bufeta urinària de porc. (A) Dissolució A per obtenir l'orina sintètica. (B) Dissolució B per obtenir l'orina sintètica. (S) Dissolució fisiològica salina airejada. (WB) Bany d'aigua a temperatura constant. (P) Bomba peristàtica. (C) Cambra a temperatura constant. (F) Recipient cilíndric de metacrilat. (M) Cambra de mescla en T. (EU) Entrada de l'orina sintètica. (ES) Entrada de la dissolució fisiològica salina. (D) Eliminació de dissolucions. (I) Tros de teixit. Nota: les diferents parts de l'esquema no estan a escala. (II) Vista del sistema esquematitzat. (III) Imatge del recipient de metacrilat on es situa el teixit viu.

càlcica, perquè actuava com a inhibidor de la cristallització (17).

També es realitzà l'estudi del perfil farmacocinètic del fitat, és a dir, la variació de la concentració plasmàtica i excreció urinària després de l'administració oral (13). Set subjectes van realitzar una dieta pobra en fitat durant un primer període i en un segon període segueixen una dieta no restringida de fitat. Al cap de 15 dies de seguir la dieta pobre en fitat es va determinar la concentració plasmàtica de fitat: es va obtenir un valor de $0,07 \pm 0,01$ mg/L. Al cap de 15 dies, quan ja consumien la dieta no restringida en fitat, la concentració plasmàtica de fitat obtinguda s'incrementà: es va obtenir un valor de $0,26 \pm 0,03$ mg/L, significativament superior als valor de quan realitzaven la dieta restringida en fitat. Durant el període de restricció en fitat i abans d'iniciar la dieta no restringida en fitat, s'administrà oralment als voluntaris una dosi única de fitat, mitjançant un complement dietètic, i es va obtenir una concentració plasmàtica màxima 4 hores després de l'administració. També s'estudiaren els perfils de l'excreció renal acumulada de fitat, per a tres fonts i dosis comercials distintes, i es van obtenir uns valors similars. Després del període de la dieta pobra en fitat (Fig. 6), els subjectes arribaren als valors normals de fitat urinari al cap d'uns 16 dies. Cal dir finalment que, en un estudi epidemiològic recent realitzat amb 96.245 subjectes s'ha demostrat que la ingestió de fitat amb la dieta s'associa a una important reducció del risc de la formació de càlculs renals càlcics (19).

Conclusió

El consum de baixes quantitats de fitat (en forma de la seva sal calcicomagnèsica, anomenada fitina) té com a finalitat incrementar l'excreció urinària de fitat i així incrementar la capacitat inhibidora de l'orina respecte a la cristallització de sals càlciques (oxalat i fosfat). S'ha de remarcar que el fitat ja s'havia utilitzat prèviament en el tractament de la litiasi renal. Així a l'any 1958, Henneman *et al.* (20) utilitzaren altes dosis de fitat sòdic (8.8 g al dia) per tractar pacients formadors de càlculs que presentaven hipercalciúria (excés de calci a l'orina). Cal dir però, que l'objectiu i la base del tractament era totalment diferent

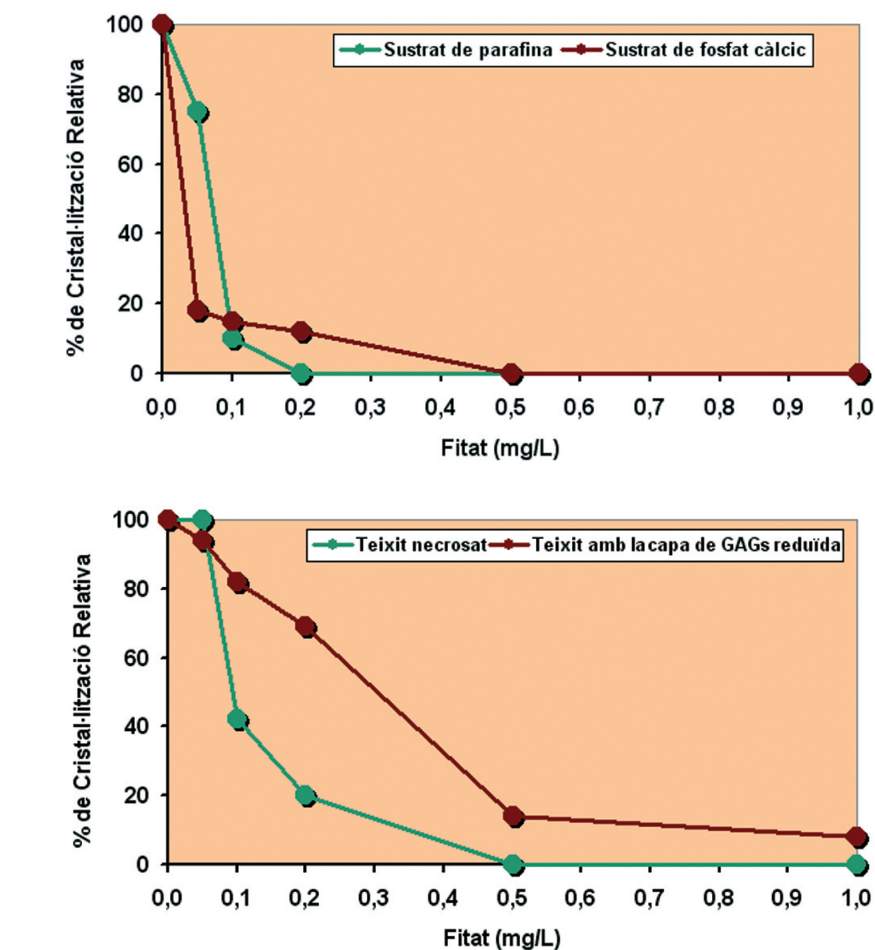


Figura 4. (A) Disminució o inhibició de la cristallització d'oxalat càlcic *in vitro* per part del fitat, utilitzant substrats inerts, en orina artificial normal. (B) Disminució o inhibició de la cristallització d'oxalat càlcic *in vitro* per part del fitat, utilitzant bufeta de porc com a substrat, en orina artificial hipercalciúrica.

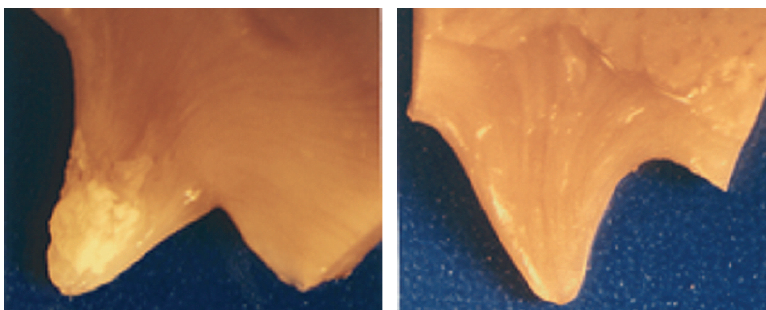


Figura 5. Papil·la renal de rata tractada: (A) Etilenglicol, (B) Etilenglicol amb suplement de fitat.

al proposat. Les altes dosis de fitat administrades als pacients hipercalciúrics tenien com a objectiu formar compostos insolubles de fitat càlcic en el tracte intestinal, per evitar l'absorció de calci d'origen dietètic i com a conseqüència provocar indirectament una disminució de l'excreció renal de calci.

D'acord amb tota la informació obtinguda a partir dels estudis *in vitro* i *in vivo*, es pot concloure que el fitat té un paper important com a inhibidor de la cristallització de les sals càlciques en els fluids biològics i pot ésser una alternativa clara en el tractament de les litiasis càlciques.

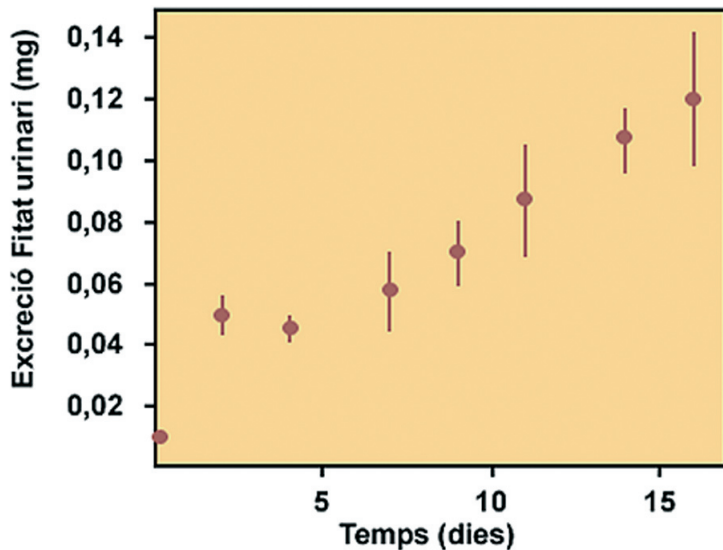


Figura 6. Increment de l'excreció urinària de fitat havent seguit una dieta amb fitat després de realitzar una dieta pobra en fitat

Bibliografia

- Grases F, Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conte A. (2002). Simple classification of renal calculi closely related to their micromorphology and etiology. *Clin Chim Acta* 322: 29-36.
- Grases F, Costa-Bauzá A, García-Ferragut L. (1998). Biopathological crystallization: a general view about the mechanisms of stone formation. *Adv Colloid Interface Sci* 74: 169-194.
- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A. (1996). Study of the early stages of renal stone formation: experimental model using urothelium of pig urinary bladder. *Urol Res* 24: 305-311.
- Grases F, Costa-Bauzá A, March J.G. (1994). Artificial simulation of the early stages of renal stone formation. *Brit J Urol* 74: 298-301.
- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, March J.G. (1996). Study of the effects of different substances on the early stages of papillary stone formation. *Nephron* 73: 561-568.
- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A. (1998). Development of calcium oxalate crystals on urothelium: effect of free radicals. *Nephron* 78: 296-301.
- Grases F, Perelló J, Isern B, Costa-Bauzá A. Study of the relation between high fluoride intake and nephrolithiasis. [Pendent de publicació].
- Grases F, Isern B, Perelló J, Costa-Bauzá A. Role of glycoproteins in calcium oxalate crystal development. *BJU Int* [en premsa].
- Grases F, Llobera A. (1996). Determination of phytic acid in urine by ICP Atomic Emission Spectrometry. *Anal Letts* 29: 1193-1199.
- Grases F, García-González R, Torres JJ, Llobera A. (1998). Effects of phytic acid on renal stone formation in rats. *Scand J Urol Nephrol* 32: 261-265.
- Grases F, Prieto R.M., Simonet B.M., March J.G. (2000). Phytate prevents tissue calcifications in female rats. *BioFactors* 11: 171-177.
- March J.G., Simonet B.M., Grases F, Salvador A. (1998). Indirect determination of phytic acid in urine. *Anal Chim Acta* 367: 36-38.
- Grases F, Simonet B.M., Vucenik I, Prieto R.M., Costa-Bauzá A, March J.G., Shamsuddin A.M. (2001) Absorption and excretion of orally administered inositol hexaphosphate (IP₆ or phytate) in humans. *BioFactors* 2001 15: 1553-1561.
- Grases F, March J.G., Prieto R.M., Simonet B.M., Costa-Bauzá A, García-Raja A, Conte A. (2000). Urinary phytate in calcium oxalate stone-formers and healthy people. Dietary effects on phytate excretion. *Scand J Urol Nephrol* 34: 162-164.
- Grases F, Simonet B.M., March J.G., Prieto R.M. (2000). Inositol hexakisphosphate in urine: the relationship between the oral intake and urinary excretion. *Brit J Urol* 85: 138-142.
- Grases F, Simonet B.M., Prieto R.M., March J.G. (2001) Phytate levels in diverse rat tissues: influence of dietary phytate. *Brit J Nutr* 26: 225-231.
- Conte A, Pizá P, García-Raja A, Grases F, Costa-Bauzá A, Prieto R.M. (1999). Urinary lithogen risk test: usefulness in the evaluation of renal lithiasis treatment using crystallization inhibitors (citrate and phytate). *Arch Esp Urol* 52: 305-310.
- Grases F, García-Ferragut L, Costa-Bauzá A, Conte A, García-Raja A. (1997). A simple test to evaluate the urinary risk of calcium stone formation. *Clin Chim Acta* 263: 43-55.
- Curham G.C., Willett W.C., Knight E.L., Stampfer M.J. (2003). Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women (Nurses Health Study II). *Am Soc Nephrol Annual Meeting*.
- Henneman P.H., Benedict P.H., Forbes A.P., Dudley H.R. (1958). Idiopathic hypercalciuria. *N Eng J Med*



Fèlix Grases és Doctor en Ciències, Catedràtic de la Universitat de les Illes Balears i Director del Laboratori d'Investigació en Litiasi Renal. Des de l'any 1987 ha dedicat la seva tasca de recerca a l'estudi dels càlculs a l'estudi dels càlculs renals i aspectes relacionats (crystal·lització, inhibidors de la cristal·lització, mecanismes de formació dels càlculs renals, biomineralització, desenvolupament de mètodes d'anàlisi de productes d'interès biològic, disseny de nous fàrmacs per al tractament de la litiasi renal i disseny de proves diagnòstiques de la litiasi renal), i calcificacions patològiques. Entre les troballes més importants cal esmentar l'elucidació del mecanisme de formació dels càlculs renals més freqüents, el desenvolupament d'un sistema d'anàlisi tipus kit per valorar la capacitat d'una orina per formar pedres de ronyó (avaluar el risc litògen urinari) i la descoberta de la gran capacitat del fitat per evitar el desenvolupament de càlculs renals i altres calcificacions patològiques. Aquests estudis i els seus resultats estan recollits en unes 250 publicacions internacionals, 6 patents, 19 tesis doctorals dirigides i nombroses intervencions a Congressos Nacionals i Internacionals com a ponent o conferenciant convidat.



Antònia Costa Bauzá és Doctora en Ciències, Professora Titular de Toxicologia de la Universitat de les Illes Balears i membre del Laboratori d'Investigació en Litiasi Renal des de la seva creació el 1998. La seva tasca de recerca es centra en l'estudi dels càlculs renals i aspectes relacionats (crystal·lització, inhibidors de la cristal·lització, mecanismes de formació dels càlculs renals, biomineralització, desenvolupament de mètodes d'anàlisi de productes d'interès biològic, disseny de nous fàrmacs per al tractament de la litiasi renal i disseny de proves diagnòstiques de la litiasi renal), i entre els resultats més importants cal esmentar l'elucidació del mecanisme de formació dels càlculs renals més freqüents mitjançant l'ús de sistemes artificials que emulen la formació de càlculs renals i, la invenció d'un sistema d'anàlisi i diagnòstic tipus kit per valorar la capacitat d'una orina per formar pedres de ronyó. Aquests estudis i els seus resultats estan recollits en 80 articles d'Investigació en revistes internacionals, presentació de 82 comunicacions a congressos nacionals i internacionals, la direcció de 3 Tesis Doctorals, 4 contractes de investigació amb empreses i 5 patents, dues d'elles internacionals. Autora del llibre *Crystal·lització en dissolució. Conceptos básicos* (Editorial Reverté, 2000).



Rafel M. Prieto Almirall és Doctor en Farmàcia per la Universitat de Barcelona, Professor Titular d'Escola Universitària de l'àrea de Fisiologia en la Universitat de les Illes Balears, Farmacèutic especialista en Farmàcia Galènica i Industrial i en Anàlisi i Control de Drogues i Medicaments, membre del Laboratori d'Investigació en Litiasi Renal de l'Institut de Investigació en Ciències de la Salut. La seva tasca de recerca es centra en l'estudi de la fisiopatologia dels càlculs renals, la biomineralització i la seva relació amb aspectes nutricionals. Entre els resultats més importants cal destacar el desenvolupament d'aliments funcionals per a la disminució del risc de patir determinats tipus de litiasis renals. Aquests estudis i els seus resultats li han permès publicar 33 articles de recerca en revistes internacionals, la presentació de més de 50 comunicacions en congressos nacionals i internacionals, la direcció d'una tesi doctoral, tres contractes de investigació amb empreses i tres patents dues de les quals estan en explotació.