PP61



27ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο 2026

Α-Λιποϊκό οξύ (Alpha-lipoic acid, ALA) Νέα Αναδυόμενη Θεραπεία για την Αντιμετώπιση της Κυστινουρίας

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΛΑΝΤΗΣ Επιμ.Β, ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ ΦΙΛΙΠΠΟΣ Ειδικ., ΜΠΑΜΙΕΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ειδικ., ΑΡΧΟΝΤΑΚΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Γεν. Ιατρός, ΡΟΒΙΘΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Επικ.Επιμ.Β, ΤΖΟΥΛΑΚΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ Δ/ΝΤΗΣ, ΤΖΩΡΤΖΑΚΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Επιμ. Α, ΧΑΙΡΕΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Δ/ΝΤΗΣ ΕΣΥ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΠΓΝΗ.

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΠΑΝΑΝΕΙΟ

Η κυστινουρία είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή (αυτοσωμική υπολειπόμενη), του μεταβολισμού των αμινοξέων, στην οποία οι νεφροί δεν μπορούν να επαναρροφήσουν σωστά ορισμένα αμινοξέα.(κυρίως την κυστίνη). Η περίσσεια κυστίνης στα ούρα μπορεί να σχηματίσει κρυστάλλους και λίθους στα νεφρά, οι οποίοι τείνουν να επανεμφανίζονται.

Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη χειρουργική αντιμετώπιση της κυστινουρίας, οι φαρμακευτικές επιλογές παραμένουν περιορισμένες και με σημαντικές παρενέργειες. Σκοπός είναι η ανάδειξη του α-λιποϊκού οξέος ως νέα θεραπευτική προσέγγιση.

Η κυστινουρία θεωρείται σπάνια νόσος με συχνότητα 1/7.000–10.000 άτομα παγκοσμίως και συχνότητα φορέων (ετεροζυγωτών) 1/200–1/300. Στα παιδιά, το ποσοστό είναι πολύ υψηλότερο 6–8% των λίθων. Τα περισσότερα περιστατικά εμφανίζονται σε παιδική ή νεαρή ενήλικη ηλικία (μεταξύ 10–30 ετών). Η νόσος είναι χρόνια και οι λίθοι έχουν τάση επανεμφάνισης. Εμφανίζεται συχνότερα σε ορισμένους πληθυσμούς (π.χ. Ιαπωνία, Ισραήλ, Μεσογειακές χώρες). Υπάρχουν δύο κύρια γονίδια που εμπλέκονται **SLC3A1** κωδικοποιεί την υπομονάδα **rBAT**. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο προκαλούν κυστινουρία **τύπου Α**. **SLC7A9** Κωδικοποιεί την υπομονάδα **b^0,+AT**. Μεταλλάξεις προκαλούν κυστινουρία **τύπου Β**. Όταν υπάρχει μετάλλαξη, η κυστίνη δεν επαναρροφάται και καθιζάνει στα ούρα δημιουργώντας λίθους. Στους φυσιολογικούς νεφρούς, στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, υπάρχει ένας ειδικός μεταφορέας που επαναρροφά τα διβασικά αμινοξέα κυστίνη, λυσίνη, ορνιθίνη, αργινίνη. Αυτός ο μεταφορέας αποτελείται από δύο υπομονάδες: **rBAT** (γονίδιο **SLC3A1**), **b^0,+AT** (γονίδιο **SLC7A9**). Σε κυστινουρία, η μετάλλαξη σε κάποιο από αυτά τα γονίδια προκαλεί μη λειτουργικό μεταφορέα, τα αμινοξέα δεν επαναρροφώνται. Αν και όλα τα παραπάνω αμινοξέα αυξάνονται στα ούρα, μόνο η κυστίνη προκαλεί πρόβλημα, γιατί είναι ελάχιστα διαλυτή στα όξινα έως ουδέτερα ούρα και όταν η συγκέντρωση υπερβεί ένα όριο κρυσταλλώνει.

Το α-λιποϊκό οξύ (Alpha-lipoic acid, ALA) είναι μια φυσική ουσία με ρόλο στον κυτταρικό μεταβολισμό και χρησιμοποιείται συχνά ως συμπλήρωμα διατροφής με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Σε ζωικά μοντέλα αναστέλλει το σχηματισμό λίθων κυστίνης. Τα μοντέλα που έλαβαν στη διατροφή τους 0,5% λιποϊκό οξύ (ισοδύναμη ανθρώπινη δόση 2700 mg σε ενήλικα 75kg) είχαν σημαντική καθυστέρηση στην ανάπτυξη λιθίασης κυστίνης και χαμηλότερη συσσώρευση αντίστοιχων λίθων. Η διακοπή χορήγησης οδήγησε σε σημαντική επαναφορά του ρυθμού ανάπτυξης λίθων κυστίνης. Το συγκεκριμένο συμπλήρωνα διατροφής, αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο μηχανισμός δράσης, αυξάνει τη διαλυτότητα της κυστίνης στα ούρα κυρίως μέσω των μεταβολιτών του (ανάλυση καθίζησης κυστίνης ex vivo), χωρίς να προκαλούνται αλλαγές στο pH.

Το α-λιποϊκό οξύ είναι ευρέος διαδεδομένο συμπλήρωμα διατροφής με ελάχιστες ήπιες παρενέργειες (δυσπεψία, ναυτία, έμετο). Πλεονεκτεί έναντί των άλλων διαθέσιμων φαρμάκων (D-penicillamine, Thiola, Thiopronin, Captopril,Κιτρικό K+, Captimer) σε ασφάλεια και σε συνδυασμό με καλή ενυδάτωση >3–4 L/ημέρα (Στόχος ολικά ούρα > 3 L/ημέρα), περιορισμό λήψης άλατος < 2gr/24H, ζωικών πρωτεινών(Μείωση κατανάλωσης μεθειονίνης-πρόδρομος της κυστίνης) και αλκαλοποίηση των ούρων (pH 7-7,5) αποτελεί ασφαλή θεραπευτική προσέγγιση. Σε κάθε περίπτωση στόχος είναι η μείωση της ελεύθερη κυστίνη στα ούρα < 250 mg/L. Γεγονός που επιτυγχάνεται με 1200-2600mg α-λιποϊκού οξέος καθημερινά.

Τα περισσότερα φάρμακα για την πρόληψη σχηματισμού λίθων κυστίνης δεν είναι καλά ανεκτά και έχουν σημαντικές παρενέργειες (υπερκαλιαιμία, lupus-like syndrome, ηπατοτοξικότητα, οξεία νεφρική βλάβη, λευκοπενία, θρομβοπενία, νεφρωσικό σύνδρομο, υπόταση, κ.α.).Το α-λιποϊκό οξύ είναι ασφαλή, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες θεραπευτική στρατηγική και χωρίς να παρεμβαίνει στο διμερισμό της κυστίνης (διάσπαση του δισουλφιδικού δεσμού της κυστίνης) και στο pH των ούρων.

Βιβλιογραφία.

Cystinuria: An Overview of Diagnosis and Medical Management. Sanober Sadiq 1, Onur Cil 1 Turk Arch Pediatr . 2022 Jul 1;57(4):377–384. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.22105.

Servais A, Thomas K, Dello Strologo L.et al. Cystinuria: clinical practice recommendation. Kidney Int. 2021;99(1):48 58. 10.1016/j.kint.2020.06.035)

Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, Ward MD, Hu L. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. Urolithiasis. 2019;47(1):57 66. 10.1007/s00240-018-1101-7)

Andreassen KH, Pedersen KV, Osther SS, Jung HU, Lildal SK, Osther PJ. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? Urolithiasis. 2016;44(1):65 76. 10.1007/s00240-015-0841-x)

Gaildrat P, Lebbah S, Tebani A.et al. Clinical and molecular characterization of cystinuria in a French cohort: relevance of assessing large-scale rearrangements and splicing variants. Mol Genet Genomic Med. 2017;5(4):373 389. 10.1002/mgg3.294)

Zee T, Bose N, Zee J.et al. α-lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria. Nat Med. 2017;23(3):288 290. 10.1038/nm.4280).

Cil O, Perwad F. α-lipoic acid (ALA) Improves cystine Solubility in Cystinuria: report of 2 Cases. Pediatrics. 2020;145(5):e20192951. 10.1542/peds.2019-2951).

α-Lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria. Tiffany Zee 1,2, Neelanjan Bose 1,2, Jarcy Zee et .all Nat Med.. 2017 Mar;23(3):288-290. doi: 10.1038/nm.4280. Epub 2017 Feb 6