Datum:	Jméno: Skupina:

CVIČENÍ 11: Vyšetření při urolitiáze

Úvod

urolitiáza = tvorba a přítomnost kamenů (konkrementů) v močových cestách
urolit = močový kámen

Příčiny vzniku urolitiázy: porucha metabolismu, infekce uropoetického aparátu.

Složení konkrementu: 1 nebo více krystalických nebo amorfních látek + matrix (základní hmota). Matrix je hlavně z glykoproteinů, představuje průměrně 2,5 % suché hmotnosti. Konkrementy jsou většinou smíšené (2 i více typů hlavních složek), jen asi ¼ konkrementů je monominerální. V minulém století byla hlavní komponentou konkrementů močová kyselina, v současné době převládají oxalátové konkrementy (asi ¾ všech konkrementů).

Rizikové faktory urolitiázy:
- chorobné stavy (např. dna)
- nedostatečný přívod tekutin
- nedostatek pohybu
- nadměrný přívod některých poživatin (živočišné proteiny, mléčné výrobky, špenát, čokoláda, kakao, silný čaj, alkohol) nebo některých léků (např. diuretika)

Hlavní komponenty močových konkrementů

Mineralogický název	Chemický název	Výskyt jako složka (%)	
		hlavní	vedlejší
whewellit	kalcium-oxalát monohydrát	57,4	82,6
weddellit	kalcium-oxalát dihydrát	14,4	59,1
apatit nebo karbonátapatit	kalcium-fosfát (s OH^- nebo s CO_3^{2-})	8,4	27,8
struvit	amonium-magnesium-fosfát hexahydrát („tripelfosfát“)	5,2	9,0
brushit	monokalcium-fosfát dihydrát	0,4	0,5
uricit	močová kyselina	8,7	12,3
-	močová kyselina dihydrát	2,7	6,6
-	monoamonium-urát	0,3	0,8
-	mononatrium-urát	0,1	0,1
-	cystin	0,3	0,3

Atlas močového sedimentu On-line je dostupný na World Wide Web: <http://sediment.d2.cz/>.

Moč má normálně **kyselou reakci** (bez infekce v močových cestách) ⇒ hlavní složky konkrementů jsou kalcium oxalát, močová kyselina, uráty (vzácně u cystinurie cystin).

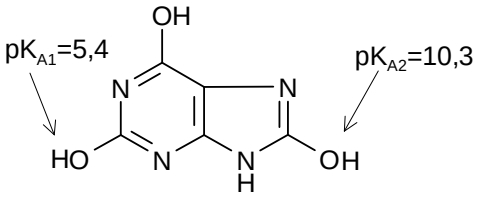
Alkalická reakce (při infekci močových cest baktériemi štěpícími močovinu - *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*) ⇒ infekční kameny struvit, karbonátapatit, urát amonný.

Při znalosti složení konkrementu můžeme vysvětlit jeho vznik a provádět prevenci jeho opětovné tvorby.

Metody analýzy
- chemická - rychlá, jednoduchá, orientační (počet komponent nemusí být úplný, jejich poměr se zpravidla nezjistí)

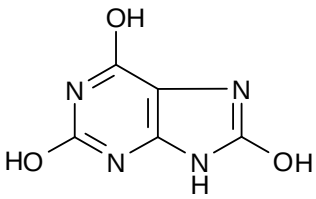
- fyzikální (mineralogické vyšetření) - infračervená spektrofotometrie, polarizační mikroskopie, rentgenová difrakce, termoanalýza
- morfologický popis - tvar, velikost, hmotnost, povrch, zbarvení; po rozštípnutí konkrementu - konzistence, homogenita, vrstevnatost, povrch lomu

11.1 Rozpustnost močové kyseliny



močová kyselina
M_r=168,11

V nepolárních rozpouštědlech: nerozpustná.
Ve vodě: 43 mg l^{-1} = 255,8 μmol l^{-1}
V roztoku o pH=5,4 (=pK$_{A1(\text{močová kyselina})}$): [hydrogenurát]/[močová kys.] = 1/1*, takže je v 1 litru rozpuštěno celkem 86 mg = 511,6 μmol močové kyseliny (43 mg jako hydrogenurát a 43 mg jako močová kys.), v 1,8 l je tedy rozpuštěno 154,8 mg = 920,8 μmol. Denně se vyloučí 500 až 800 mg = 2,97 až 4,76 mmol močové kyseliny, což daleko převyšuje množství močové kyseliny v 1,8 l roztoku o pH = 5,4.
V moči o pH = 6,4 je poměr [hydrogenurát]/[močová kys.] = 10/1, takže v 1 litru je rozpuštěno 473 mg = 2,81 mmol močové kyseliny (430 mg jako hydrogenurát a 43 mg jako močová kys.), v 1,8 l je tedy rozpuštěno 851,4 mg = 5,06 mmol.
Vyšší hodnoty pH moči umožňují vyloučit ještě větší množství močové kyseliny aniž by v roztoku precipitovala. Na skutečnou rozpustnost močové kyseliny a její sklon k precipitaci má kromě pH vliv také přítomnost dalších složek moči jako např. kalcium, natrium, fosfát, oxalát.



močová kyselina

suspenze ve vodě

NaOH →

napiš vzorec produktu,
popiš vzhled roztoku ve zkumavce

NH_4Cl ↓

HCl ↙

napiš vzorec produktu,
popiš vzhled roztoku ve zkumavce

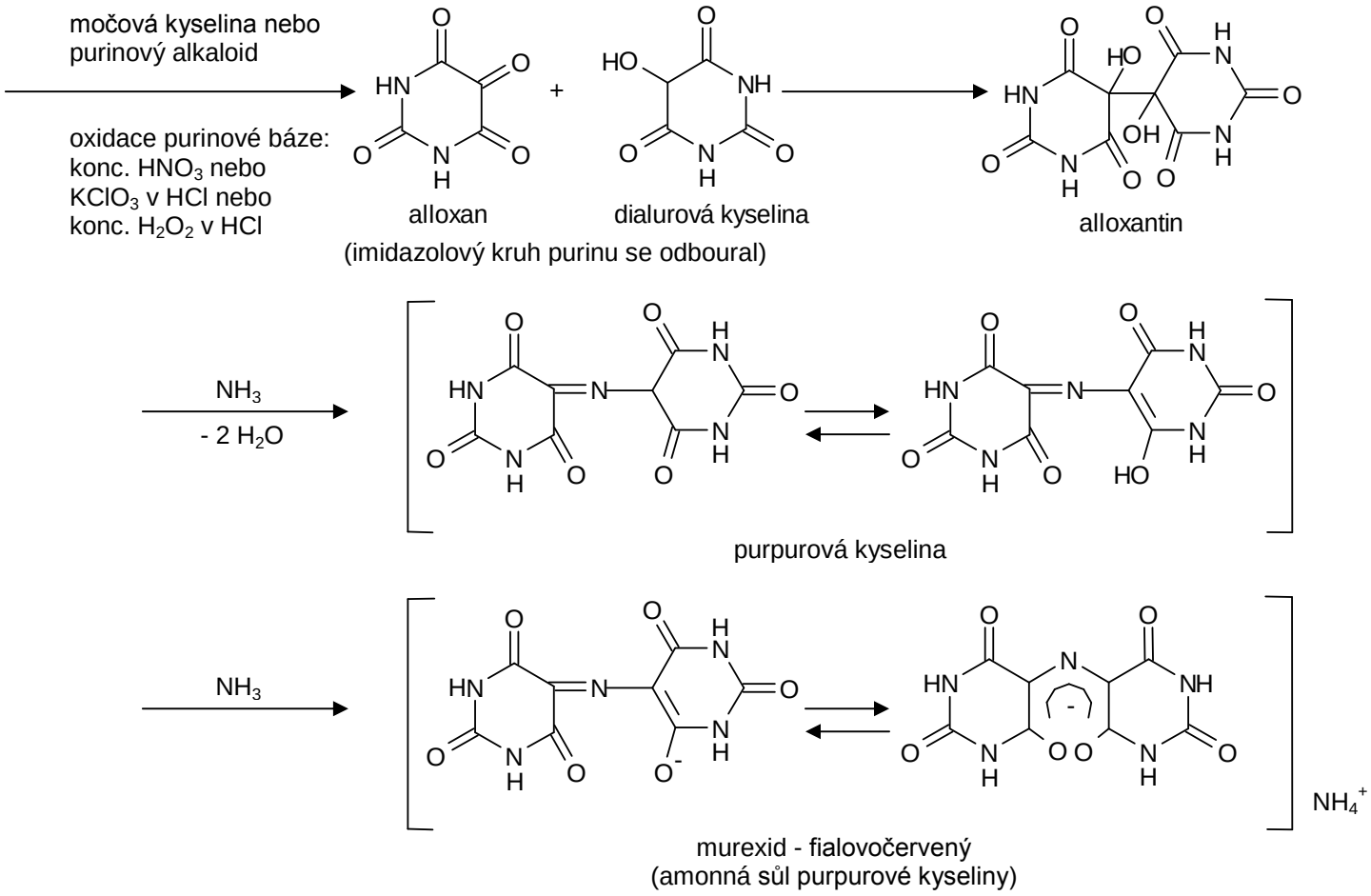
napiš vzorec produktu,
popiš vzhled roztoku ve zkumavce

---

* Hendersonova/Hasselbalchova rovnice pro kyselinu močovou:

$$pH = pK_{A1} + \frac{[\text{hydrogenurát}]}{[\text{močová kyselina}]}, \text{ kde } pK_{A1}=5{,}4.$$

11.2 Důkaz močové kyseliny murexidovou reakcí*



pozn. sodná sůl purpurové kyseliny je modrofialová

Výsledky:

---

* murexidová reakce = reakce na důkaz purinových alkaloidů a močové kyseliny
Jedním z meziproduktů v reakci je **alloxantin** (uroxin), což je 5,5'-dihydroxy-5,5'-bibarbiturová kyselina, pozor **alloxan<u>th</u>in** (oxipurinol) je 6-hydroxyalopurinol a není meziproduktem reakce. Název obou sloučenin se liší pouze o písmeno **h**, ale jedná se o zcela odlišné sloučeniny! Viz databáze MeSH (Medical Subject Headings) NCBI (National Center for Biotechnology Information) dostupná na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

11.3 Orientační chemický rozbor močových konkrementů

- je založen na rozdílné rozpustnosti hlavních složek v kyselém a v alkalickém prostředí a na důkazu některých kationtů a aniontů

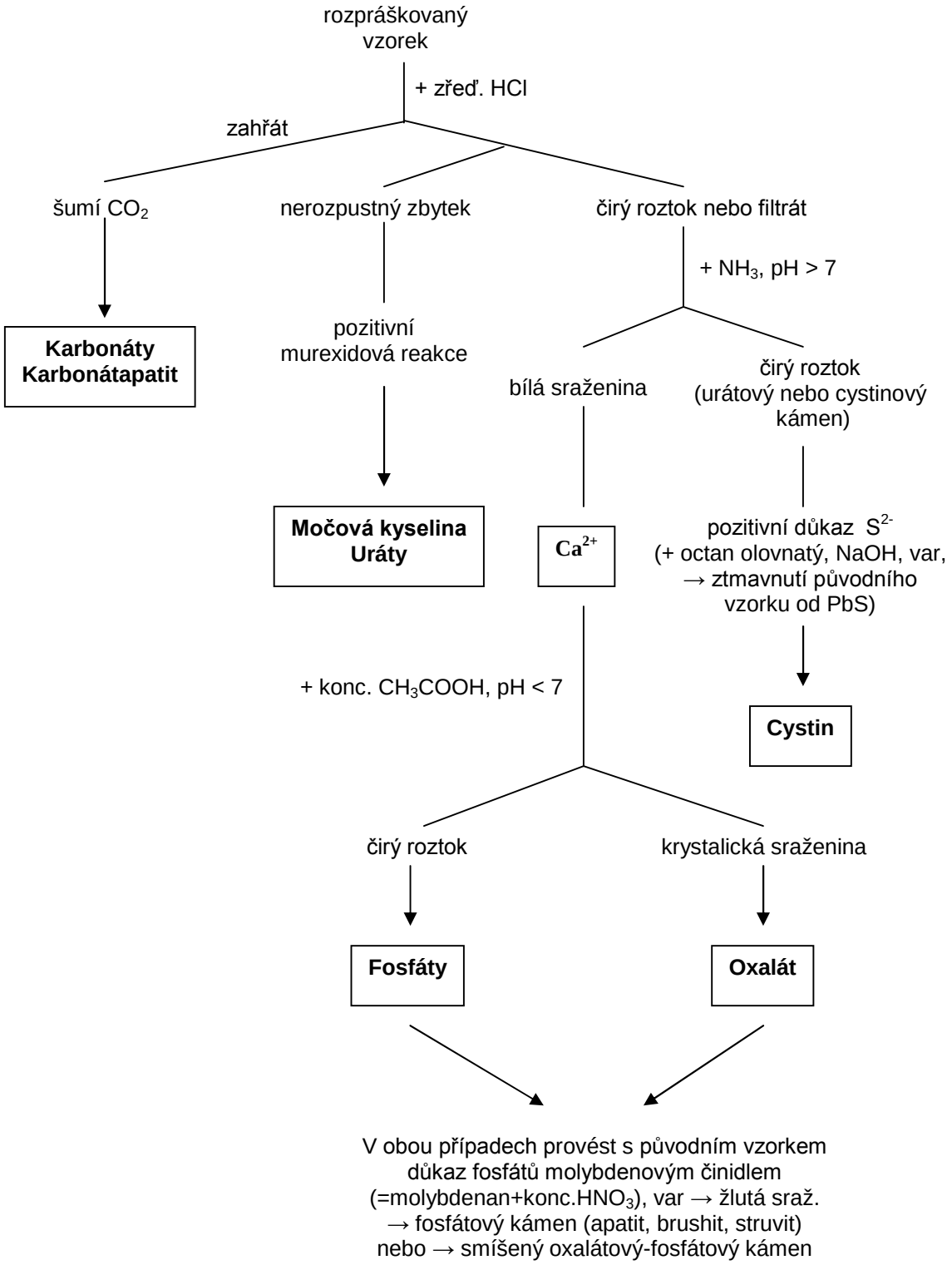
karbonáty - součást karbonátapatitů, rozkládají se zředěnou HCl za vzniku CO_2
močová kyselina - je nerozpustná v kyselinách
oxaláty a fosfáty kovů alkalických zemin (Ca, Sr, Ba, Ra) - rozpouštějí se ve zředěné HCl (v slabě kyselém prostředí vytvořeném přídavkem koncentrované CH_3COOH jen fosfáty) a alkalizací roztoku se vysrážejí
cystin - je rozpustný v kyselinách i hydroxidech a srážením se prokazuje jen obtížně, alkalickou hydrolýzou však poskytuje anion S^{2-}

Další doplňující vyšetření moči: pH, v moči sbírané za 24 h diuréza, kalciurie, oxalurie, urikosurie, popř. cystinurie.
Další doplňující vyšetření séra: kalcium, fosfát, močová kyselina.

Provedení (viz skripta)

Výsledky:

Schéma orientačního chemického rozboru močových konkrementů



doplnění rozboru

důkaz NH_4^+: vzorek + zřeď. NaOH (zahřát) → páry NH_3 (char. zápach, červ. navlhčený lakmusový papírek u ústí zkumavky zmodrá)

důkaz Mg^{2+}: vzorek + zřeď. NH_3 → bílá sraž. $Mg(OH)_2$ rozp. v roztoku NH_4Cl
výsledný roztok + roztok Na_2HPO_4 → bílá krystal. sraž. NH_4MgPO_4

Ke studiu:
Příčiny vzniku kalciové urolitiázy
↑ saturace moči vápníkem, oxaláty (šťavelany), fosfáty (fosforečnany)
⇒ konkrementy: kalcium-oxalátové (whewellit, weddellit), kalcium-fosfátové (apatit, whitelockit, brushit), karbonátapatit (dahlit - infekční konkrement vzniká v alkalické moči (pH>7), toto pH obvykle vzniká při močové infekci)

Hyperkalciurie - vylučování Ca^{2+} > 7 mmol d^{-1} při smíšené dietě, > 4 mmol d^{-1} při bezkalciové stravě
- primární - ↑ vstřebávání Ca^{2+} v tenkém střevě nebo porucha resorpce v tubulech ledvin
- sekundární - ↑ plazmatického Ca^{2+} následkem onemocnění (hyperparatyreóza, hyperfunkce kůry nadledvin, poruchy metabolismu vitaminu D, stavy vedoucí k mobilizaci vápníku z kostí (hladovění s ketoacidózou))

Hyperoxalurie - mírná (konc. oxalátů v moči 0,4 - 1 mmol l^{-1}), těžká (> 1 mmol l^{-1})
Šťavelová kys. v moči - 10 % z potravy, 30 % odbouráním vitaminu C, 60 % z metabolismu aminokyselin (hlavně glycinu).
Příčiny mírné hyperoxalurie
- nedostatečný příjem Ca^{2+} v potravě (vytváří se málo nerozpustného šťavelanu vápenatého)
- poruchy ve vstřebávání mastných kyselin ve střevě (vážou Ca^{2+} ⇒ ↑ resorpce volného oxalátu)
- ↑ příjem oxalátu v potravě

Příčina těžké hyperoxalurie
- dědičný defekt v metabolismu

Hyperfosfáturie - ↑ fosfáty v moči, při poruchách resorpce fosfátů v tubulech ledvin z různých příčin

Příčiny vzniku infekčních konkrementů
infekce močových cest baktériemi štěpícími močovinu ⇒ ↑ NH_3 ⇒ ↑ pH ⇒ struvit, karbonátapatit (dahlit), amonium-urát

Příčiny vzniku urátové urolitiázy (konkrementy z močové kys. a urátové konkrementy)
- trvale kyselé pH = 4,8 - 5,5 (močová kyselina vypadává z roztoku) a ↑ vylučování močové kyseliny při její endogenní nadprodukci (25 - 30 % případů dny, terapie cytostatiky)
- nadměrný přívod purinových látek potravou (méně častá příčina)

Příčiny cystinové urolitiázy
- nadměrné vylučování cystinu do moči při cystinurii, způsobené nedostatečnou zpětnou resorpcí cystinu v tubulech ⇒ krystalizace špatně rozpustného cystinu zejména v kyselé moči

4 Které anionty a kationty jsou nejčastěji zastoupeny v močových konkrementech?

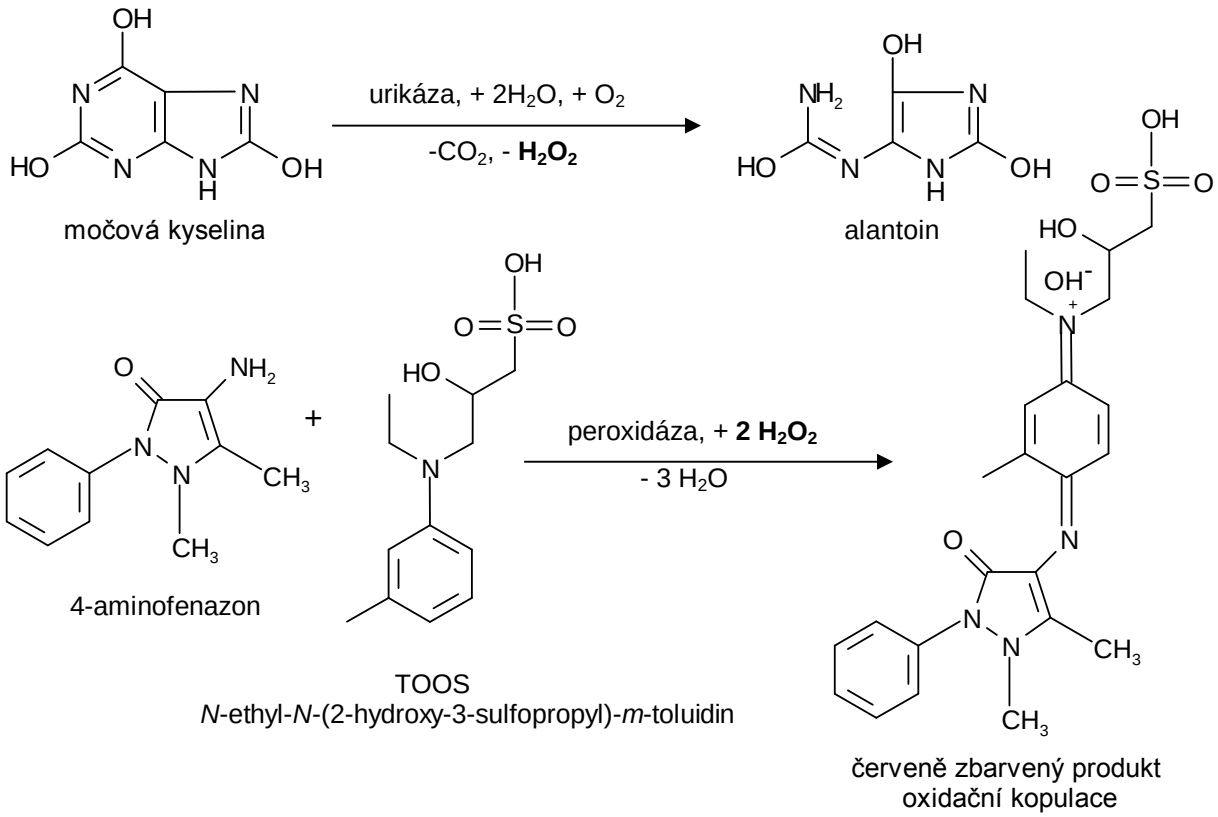
4 Rozpustnost kterých komponent močových konkrementů značně závisí na pH moči?

4 Které konkrementy vznikají v neinfikovaných močích při pH = 6,0 - 7,0?

11.4 Stanovení močové kyseliny v séru a moči

Močová kyselina je konečný produkt odbourávání purinových bází u člověka a lidoopů. Většina savců má enzym urikázu (urátoxidázu) odbourávající kyselinu močovou na alantoin (anglicky allantoin), u ryb se alantoin dále odbourává na močovinu a glyoxylovou kyselinu. Purinové báze pocházejí z odbourávání nukleových kyselin nebo z potravy. V ledvinách je močová kyselina filtrována v glomerulech, v proximálních tubulech je z 98 - 100 % zpětně resorbována, v distální části proximálního tubulu je opět část močové kyseliny secernována a z tohoto secernovaného množství se v distálním tubulu zase část resorbuje. (Na transportu močové kyseliny se účastní resorpční a sekreční systémy organických kyselin.) Z celkového filtrovaného množství je nakonec vyloučeno do moči 6 - 12 %. V plazmě je močová kyselina významným antioxidantem.

Metoda end-point (do ustálení reakční rovnováhy).



V reakční směsi jsou dále: <u>askorbátoxidáza</u> - oxiduje askorbovou kyselinu na dehydroaskorbovou, askorbát by při koncentraci > 852 μmol l^{-1} rušil stanovení
<u>hexakyanoželeznatan draselný</u> - katalyzátor oxidace interferujícího bilirubinu na biliverdin

Provedení (viz skripta)

Výpočet koncentrace močové kyseliny v krevním séru: $c_x = \frac{A_x}{A_{STD}} * c_{STD}$

A_x.....absorbance vzorku při 546 nm (bezrozměrné číslo)
A_{STD}..... absorbance standardu při 546 nm (bezrozměrné číslo)
c_x..... koncentrace močové kyseliny ve vzorku (μmol dm^{-3} nebo-li μmol l^{-1})
c_{STD}.....koncentrace močové kyseliny v kalibračním roztoku (μmol dm^{-3} nebo-li μmol l^{-1})

Výpočet koncentrace močové kyseliny v moči: $c_x = \frac{A_x}{A_{STD}} * c_{STD} * D$

D.....číslo zředění (zřeďovací faktor), tj. kolikrát byl vzorek moči zředěn vodou
význam ostatních symbolů viz výše

Výpočet látkového množství močové kyseliny vyloučené močí za 24 h:

$$n_{urát}(\text{mmol/den}) = \text{diuréza}(\text{l/den}) * c_{urát(moč)}(\text{mmol/l})$$

Výsledky a hodnocení (viz pravidla níže):

Hodnocení

Porovnání výsledku s referenčním intervalem koncentrace močové kyseliny v séru 200 - 420 μmol l^{-1} (muži), 140 - 340 μmol l^{-1} (ženy).
hyperurikemie - primární metabolická porucha (nadměrná tvorba purinů), ↑ rozpad nukleových kyselin (u leukemie, léčby cytostatiky, radioterapie), retence urátu tj. nedostatečné vylučování (funkční porucha ledvin)
⇒ vylučování mononatrium-urátu ze synoviální tekutiny → poškození kloubů → rozvoj nemoci dna (arthritis uratica)
⇒ u značného počtu pacientů je urátová urolitiáza

Stanovení množství močové kyseliny vyloučené močí za 24 h - u zdravých lidí zpravidla 2,4 - 3,5 mmol den^{-1} (závisí na množství purinů ve stravě).
při vylučování > 6 mmol den^{-1} je až 50 % riziko vzniku urolitiázy

Stanovení endogenního urátu (při stravě s minimálním množstvím purinových bází).

$pH_{moč}$< 5 - ↑ pravděpodobnost vzniku kamenů

Hyperurikemie může vyvolávat poškození ledvin, které spočívá v ukládání krystalů močové kyseliny v ledvinných tubulech nebo intersticiu.

Režimová opatření při terapii hyperurikemie: vynechání alkoholu, snížení hmotnosti, omezení příjmu purinů.

Obsah purinů u některých druhů potravin

Vysoký obsah purinů (mg/100 g)		Nízký obsah purinů (mg/100 g)	
Kakaový prášek	1900	Chléb	14
Sleď, slaneček	800	Pečivo běžné	8
Sardelky v oleji	540	Ořech	10
Brzlík telecí	400	Brambory	6
Sardinky	120	Vejce	2
Játra	95	Mléko	1
Ledvinky	80	Rajčata	4
Maso vepřové	50	Jablka	1
Luštěniny	50 - 70	Pomeranče	1

Problémy související s tímto tématem

4 1. K lékaři byl přivezen pan S. s ledvinovou kolikou. Lékaři mimo jiné sdělil, že užívá dlouhodobě vysoké dávky vitaminu C. Při vyšetření se potvrdila přítomnost močových kamenů s obsahem oxalátu. Co může být příčinou tvorby kamenů u pana S.?

•

4 2. U pacienta C. byly odstraněny močové kameny. Analýzou bylo zjištěno, že hlavní složkou je močová kyselina. Které potraviny by měly do budoucna být omezeny ve stravě pacienta?

•

4 3. Paní F. trpí lipidovou malabsorpcí (porucha ve vstřebávání lipidů, do stolice odchází nestrávený tuk a mastné kyseliny). Po ledvinové kolice u ní byla zjištěna hyperoxalurie. Čím může být hyperoxalurie vyvolána? Jaká dietní opatření by měla dodržovat?

•

•

4 4. U pacientky K. byla zjištěna koncentrace kyseliny močové v séru 550 μmol l^{-1}. Která další biochemická vyšetření by měla následovat? Jaká dietní doporučení by měla pacientka dodržovat?

-
-
-