

METABOLICKÉ VYŠETŘENÍ UROLITIÁZY – VÝZNAM, VYŠETŘENÍ, TERAPIE A METAFYLAXE

MUDr. Kateřina Bartoníčková

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Metabolické odchylky, odpovědné za recidivy urolitiázy, zjišťujeme u 97 % vyšetřených pacientů. Z této skupiny je až v 80 % dosaženo remise. U většiny pacientů je příčinou vzniku močového konkrementu vysoký odpad kyselých radikálů, pocházejících z diety. Acidifikace moči je obvykle doprovázena hyperkalciurií. Příslušná úprava diety vede k omezení recidiv konkrementů, snížení ztrát kalcia a tím snížení rizika vzniku osteoporózy. Podle nových poznatků se na vzniku kalciumoxalátové litiázy podílí také dekolonizace střevní flory. Ve zdravé střevní flóře byla prokázány bakterie štěpící oxaláty. Tato skutečnost otvírá další možnosti prevence urolitiázy.

Klíčová slova: urolitiáza, metabolické vyšetření, metafylaxe, dieta, *Oxalobacter*.

METABOLIC MANAGEMENT OF UROLITHIASIS – SIGNIFICANCE, EXAMINATION, THERAPY AND METAPHYLAXIS

Metabolic abnormalities responsible for stone recurrence are currently identified in 97 % of evaluated patients and remission rates in this group is achieved in almost 80 %. Urolithiasis secondary of urinary calcium excretion in most renal stone formers is more dependent on the dietary acid load. Reducing the acid-ash content of the diet has an impact on decreasing stone recurrence while preventing bone loss. New evidence associated the decolonization of oxalate degrading intestinal flora with a higher risk of calcium oxalate stone formation, possibly opening a novel approach for prevention of urolithiasis.

Key words: urolithiasis, metabolic examination, metaphylaxis, dieta, *Oxalobacter*.

Nefrolitiáza patří mezi rozšířená onemocnění, postihující 1–5 % populace průmyslových zemí (1, 3, 4, 5). Podle evropských studií se urolitiáza vyskytne až u 15 % populace, která se dožije sedmdesáti let (1, 3, 4). Roční incidence se podle stejných autorů pohybuje mezi 0,5–1 %. Většina pacientů, u kterých vznikla urolitiáza má riziko vzniku recidivy – a to až v 80 % (4). Metabolické vyšetření vede k odhalení příčiny urolitiázy až u 97 % nemocných (3). Nejčastější příčinou je nízký objem moči v kombinaci s další odchylkou, většinou dietního původu.

Patofyziologie kalciumoxalátové nefrolitiázy

Kalciumoxalátová nefrolitiáza se vyskytuje až u 80 % pacientů s močovými konkrementy (4). Její původ je značně heterogenní. Hyperkalciurií se míní odpad zhruba 7,6 mmol kalcia na den s malými rozdíly podle pohlaví a vyšetřujících laboratoří. Významné odpady, vyžadující korekci a ohrožující pacienty ztrátou kalcia, jsou nad 10 mmol/den (1, 5). Příčinou jsou poruchy metabolismu kalcia nebo oxalátů, spotřebování inhibitorů litiázy při hyperurikosurii různého původu a primární nedostatek inhibitorů urolitiázy tj. především citrátů a magnezia.

Absorpční hyperkalciurie

Podstatou této poruchy je střevní hyperabsorpce kalcia v oblasti jejunu. Příčina

není dosud přesně určena. Zvýšení cirkulujícího objemu kalcia po jeho absorpci vede ke zvýšení renální filtrace a útlumu sekrece parathormonu (dále PTH). Hyperkalciurie je tedy výsledkem zvýšené nabídky kalcia pro filtraci potlačením reabsorpce kalcia. Hladina sérového kalcia zůstává normální.

Renální hyperkalciurie

Základní odchylkou u renální hyperkalciurie je porušená tubulární reabsorpce kalcia. Ztráty kalcia močí vedou ke snížení sérové hladiny kalcia. Snížení cirkulujícího objemu kalcia stimuluje sekreci PTH. Tato regulace vede k mobilizaci kalcia z kostí a ke zvýšení střevní absorpce. Tímto působením se sice navýší cirkulující objem kalcia, ale současně se zvyšuje nabídka k filtraci a udržuje se renální hyperkalciurie. Sérová hladina kalcia zůstává normální. Vzhledem ke zvýšené stimulaci činnosti příštítných tělísek mluvíme o sekundárním hyperparatyroidismu.

Resorpční hyperkalciurie (primární hyperparatyroidismus)

Hypersekrece PTH vede k excesivní kostní resorpci kalcia. Zvyšuje se také střevní absorpce kalcia, která je závislá na PTH zprostředkované renální syntéze $1,25(\text{OH})_2$ vitamínu D. Vysoká hladina cirkulujícího kalcia vede ke zvýšení sérové hladiny kalcia a zvýšení filtrovaného objemu kalcia. Objem filtrovaného

kalcia se zvyšuje ještě PTH stimulovanou reabsorpce kalcia a exkrecí fosfátů. Následkem vysoké nabídky kalcia pro filtraci je významná hyperkalciurie.

Hyperurikosurie

Asi u 10 % pacientů s kalcium oxalátovou nefrolitiázou je hyperurikosurie jedinou zjistitelnou odchylkou (1, 3, 4, 5). U těchto pacientů je vysoká saturace moči monosodiumurátem nebo kyselinou močovou vyvolaná působením vnějších podmínek (dietní zvyky, fyzická aktivita, fyzikální podmínky). Monosodiumurát nebo kyselina močová mohou vyvolat vznik kalcium oxalátové litiázy dvojím způsobem: buď absorpci inhibitorů litiázy (vychytáním inhibitorů litiázy na principu kompetitivní inhibice) nebo přímou indukci heterogenní nukleace na svém povrchu.

Dna

Dna je primární metabolická porucha a litiáza se objevuje pouze u části pacientů (20–40 %) (3). Dna se může manifestovat kloubními obtížemi, hyperurikémií nebo pouze v latentní formě intermitentními biochemickými odchylkami. Příznačné je nízké pH moči pod 5,5 (1, 3, 4, 5). Na nízkém pH se nepodílí střevní ztráty ani nadbytek kyselých radikálů dietního původu. Konkrementy z kyseliny močové objevit i kalciumoxalátové konkrementy, vzniklé indukovanou heterogenní krystalizací.

Hyperoxalurie

Hyperoxalurie je definována odpadem oxalátů nad 475 $\mu\text{mol}/\text{den}$ v moči (1, 3, 4, 5). Většinou je její příčinou střevní hyperabsorpce (tzv. enterická hyperoxalurie). Menší procento hyperoxalurií je způsobeno zvýšeným příjmem oxalátů nebo jejich substrátů (např. vitamínu C), nízkokalciovou dietou a raritně jsou příčinou hyperoxalurie primární vrozené enzymatické odchylky. K tomuto tradičnímu rozdělení se nově na základě výzkumů přičítá jako další zdroj enterické hyperoxalurie ztráta střevních bakterií, které se podílejí na degradaci oxalátů. Publikovaná sdělení upozorňují na vymizení střevní bakterie *Oxalobacter formigenes* u žen, které dostávaly opakovaně antibiotika pro uroinfekce a byly u nich zjištěny kalciumoxalátové konkrementy. Další práce hodnotí ovlivnění oxalurie podáním kultury s *Oxalobacterem* orálně u krys a u lidí (6, 7, 8). Slibné výsledky jsou podkladem pro další výzkumy, směřující k biologickým manipulacím a obnově, a zejména k udržení přirozené střevní flory.

Hypocitraturie

Hypocitraturie je nejdůležitější porucha s nedostatkem inhibitorů litiázy. Vyskytuje se jako primární a jako sekundární porucha, může být vyjádřena samostatně nebo s dalšími metabolickými odchylkami. V renálním obratu citrátů hraje nejdůležitější roli acidobazická rovnováha. Acidóza snižuje citraturii jednak zvýšením renální tubulární reabsorpce citrátů a jednak redukcí syntézy citrátů. Tyto mechanismy se vyskytují u renální tubulární acidózy, enterické hyperoxalurie, hypokalémie (z intracelulární acidózy), extrémní fyzické zátěže (z důvodů laktátové acidózy), vysokého příjmu živočišných proteinů (ze zvýšeného obsahu kyselých zbytků) a při nadbytečném příjmu sodíku (z bikarbonaturie).

Patofyziologie ostatních konkrementů (ne kalciumoxalátových)

Tyto konkrementy představují asi 20 % veškerých močových konkrementů (3, 4).

Konkrementy z kyseliny močové

Výše pH v moči a disociační konstanta kyseliny močové rozhodují o vzniku konkrementů z kyseliny močové. Kromě dny vznikají konkrementy z kyseliny močové i při dalších stavech, spojených s nadprodukcí purinů jako jsou myeloproliferativní syndromy, poruchy metabolismu glykogenů nebo některá maligní onemocnění. Chronické průjmy (např. ulcerózní kolitida, regionální enteritida) nebo jejunoileální by-passy mohou vyvolat litiázu z kyseliny

močové ztrátou alkálií a snížením objemu moči ze ztrát tekutin.

Cystinová litiáza

Cystinurie se řadí mezi vrozené metabolické poruchy. Vyskytuje se zřídka, postižení tvoří necelé 1 % všech litiatičků (1, 3, 4, 5). Je charakterizována poruchou střevní absorpce a renální exkrece dibazických aminokyselin (cystinu, alaninu, argininu, lysinu a ornitinu). Cystinové konkrementy vznikají pouze u homozygotů s vysokou renální exkrecí nerozpustného cystinu na podkladě autozomálně recesivního onemocnění. Ostatní aminokyseliny konkrementy nevytvářejí ani se na vzniku cystinové litiázy nepodílejí. Krystaly začínají precipitovat ze supersaturovaného roztoku u jedinců, u kterých vylučování cystinu přesahuje 250 mg/g kreatininu v moči nebo 250 mg/den (1, 4, 5).

Infekční konkrementy

Tyto konkrementy jsou tvořeny struvitem ($\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6 \text{H}_2\text{O}$) nebo apatitem ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$). Předpokladem jejich vzniku je enzymatické štěpení urey v alkalické moči bakteriální ureázou. Při tomto štěpení se uvolňuje amonný kationt a hydroxylový aniont. Dále se zvyšuje alkalické pH moči a dochází k disociaci fosfátů. Uvolněný trihydrofosforečnanový aniont vytváří v alkalickém prostředí nerozpustný struvit. Bakterie, které produkují ureázu patří nejčastěji do rodu *Proteus*, dále *Klebsiella*, *Pseudomonas* nebo řidčeji *Staphylococcus*. Struvitové konkrementy jsou proto časté u pacientů s kombinací vleklé uroinfekce a anatomické nebo funkční obstrukční uropatie.

Metabolické vyšetření

Vyšetření nemocného s primolitiázou záleží na složení konkrementu a především na spolupráci a dohodě nemocného s indikujícím lékařem. Konkrementy příznačné pro metabolickou příčinu urolitiázy např. brushit, kyselina močová, cystin vedou k dalšímu metabolickému vyšetření. Konkrementy, vyskytující se u dětí a mladistvých jsou rovněž indikací k metabolickému vyšetření. Při záchytu nekomplikované primolitiázy kalciumoxalátové doporučujeme většinou pouze nespecifickou metafylaxi a podrobné metabolické vyšetření indikujeme až při recidivě. Podle podrobných studií se z ekonomického hlediska vyplatí indikovat metabolické vyšetření a sledování u pacientů, kteří mají recidivu urolitiázy častěji než jedenkrát za tři roky (3). U pacientů s nízkým rizikem recidivy litiázy vystačíme se základním vyšetřením séra a orientačním vyšetřením moči včetně pH. Při podrobném metabolickém vyšetření doporučujeme pro-

vést vyšetření alespoň osm týdnů od poslední manipulace v močových cestách a pokud lze u pacienta, který nemá zavedenou drenáž močových cest (nephrostomie, stent, močový katétr). Přítomnost těchto drenáží s obvyklou sekundární bakteriální kolonizací a precipitací močových solí na povrchu katétrů ovlivňuje výsledek vyšetření. U nemocných se samostatným střevním vývodem lze metabolické vyšetření provést bez ovlivnění výsledku. U pacientů s náhradou měchýře střevem se zejména u heterotopických a inkontinentních derivací setkáváme s chronickou bakteriální kolonizací, která může výsledek modifikovat (některé kmeny štěpí citráty nebo produkují ureázu). Při standardním metabolickém vyšetření se vstupní vyšetření doporučuje provádět s orálním kalciovým testem, který pomůže odlišit jednotlivé podtypy hyperkalciurických urolitiáz. Kontrolní vyšetření provádíme bez orálního kalciového testu. Součástí vyšetření je vyšetření séra jednorázově nalačno. V séru vyšetřujeme v základním vyšetření ionty, renální funkce, kyselinu močovou, celkovou bílkovinu a alkalickou fosfatázu. V používaném rozšířeném vyšetření kompletní jaterní testy, glykémii, cholesterol a triacylglycerol. Parathormon vyšetřujeme až při závažném podezření na primární hyperparatyreózu při současně hyperkalcémii. Nemocné s podezřením na primární hyperparatyreózu obvykle doporučujeme k vyšetření na spolupracujícím endokrinologickém pracovišti. Sběr moči musí pacient provést pečlivě, jinak je vyšetření bezcenné. Vyšetřujeme pH moči, objem moči za 24 hodin, pacient musí uvést svou výšku a váhu. V moči vyšetřujeme odpady kreatininu, iontů včetně hořčíku, kyseliny močové, oxalátů, citrátů a sulfátů (jejich odpady korelují s příjmem živočišných proteinů). Matematicky zpracováváme clearance kreatininu a kyseliny močové, poměry Ca/kreatinin a Ca/Mg a dále rizikový faktor (numerický výpočet, vzniklý z odchylek od ideálních hodnot). Toto vyšetření je východiskem posouzení pacienta. Součástí je i aktuální morfologické vyšetření ledvin sonograficky, spirálním CT nebo vylučovací urografií. Při záchytu cystinurie doporučujeme pacienty a jejich příbuzné k vyšetření do spolupracujícího Ústavu pro vyšetření vrozených poruch metabolismu Praha 2, Ke Karlovu 2, kde je z moči prováděná podrobná analýza odpadů dibazických aminokyselin s hodnocením poruchy.

Metafylaxe urolitiázy

Nejdůležitější strategií léčby je úprava diety. Původně byly široce doporučované diety s omezením příjmu kalcia. Tyto diety vycházely z jednoduché představy, že snížení příjmu kalcia sníží hyperkalciurii, která

je častou odchylkou u litiatiků. Ukázalo se, že toto doporučení nejen že nevedlo ke snížení hyperkalciurie, ale u pacientů se objevila navíc osteoporóza a konkrementy se vyskytovaly se stejnou frekvencí, někde dokonce i častěji. Přehodnocení patofyziologie vzniku litiázy vedlo ke změně doporučených postupů (2). Jednoznačně byl prokázán výrazný vliv nadbytečného příjmu živočišných proteinů a sodíku na vznik urolitiázy. Sodík je obsažen v řadě potravinářských solí, kde plní funkci konzervační látky, je součástí některých stabilizátorů ale i barviv a ochucovadel. Vysoký obsah sodíku mají spíše potravní doplňky, než základní potraviny a jejich výběr je nutno konkrétně s pacientem vyhodnotit. Rovněž některé redukční diety, doporučující jednostrannou převahu živočišných proteinů s omezením zdrojů uhlohydrátů vedou ke zvýšení kyselých zbytků a ovlivněním pH moči, ztrátám vápníku a citrátů s vysokým rizikem litiázy. Tomu přispívá i nadbytečná fyzická zátěž, která vedle zdroje laktátu ze svalů vede ke zvýšeným ztrátám tekutin potem. Základem racionální diety je především dostatečný příjem tekutin, nejlépe tolik, aby pacient vymočil 2,5 litru denně. Všeobecně doporučujeme omezení příjmu živočišných proteinů, nejlépe zařadit 2–3× týdně bezmasé dny. Doporučujeme omezení potravin, s vysokou koncentrací potravinářských solí (polévkové koření, instantní polévky, masové a rybí konzervy, uzenářské výrobky apod.). Doporučujeme pravidelné mléčné dávky s ohledem na tučnost výrobků, především mléko, tvarohové a tvrdé sýry a jogurty. Je nutno upozornit (i mezi mléčnými výrobky) na potraviny s vyšším zastoupením potravinářských solí a úprav, vedoucích k vyššímu obsahu sodíku v nich. I při absorpční hyperkalciurii, závislé na výši orálního příjmu vápníku nikdy zásadně neomezujeme zdroje vápníku, pouze upravíme denní dávku na 750–800 mg/den. Ovoce a zeleninu omezujeme minimálně zejména u pacientů se smíšenou stravou. Při sestavování diety přihlížíme k přidruženým metabolickým odchylkám (poruchy metabolismu cukrů a tuků, nesnášenlivost mléka, alergie atd.).

Tiazidy

Tiazidy zvyšují tubulární reabsorpci kalcia v distálním tubulu a diuretickým efektem snížením extracelulárního objemu tekutiny stimulují i reabsorpci kalcia v proximálním tubulu. Tím doplňují cirkulující objem kalcia, upravují sekundární hyperparatyreoidismus a přes snížení produkce 1,25 OH₂ vitaminu D snižují reabsorpci kalcia ze střeva. Při jejich používání je nutno sledovat a doplňovat kalium a zejména citráty, protože tiazidy navozují

hypocitraturii. Tiazidy se nehodí na terapii absorpční hyperkalciurie, kde nejsou jistě kauzálním lékem. Pokud se užívají, doporučují se podávat na začátku léčby k ovlivnění hyperkalciurie. Nejdéle po roce užívání se doporučuje u absorpčních hyperkalciurií převést pacienta pouze na substituční léčbu vysoce dávkovanými inhibitory litiázy. Doporučované iontoměníče se u absorpční hyperkalciurie výrazněji neuplatnily pro řadu vedlejších účinků (průjemy, dyspepsie), vysokou cenou a současně snížením bivalentního inhibitoru litiázy hořčíku.

Allopurinol

Allopurinol inhibuje enzym xantinoxidázu a tím snižuje syntézu kyseliny močové v séru. Je lékem volby závažné hyperurikémie. Při hyperurikosurii se někdy doporučuje na začátku léčby (cca na tři měsíce) na snížení cirkulující nabídky kyseliny močové. Je nutné respektovat kontraindikace léku a pacientům kontrolovat jaterní testy. Pacientům s renální nedostatečností je rovněž nutno redukovat dávku.

Kalium citrát

Citráty jsou lékem volby při hypocitraturii nejrůznější etiologie. Pravidelně se užívají při stavech spojených s metabolickou acidózou (renální tubulární acidóza, chronické průjemy), k dosažení alkalického pH u pacientů s litiázou z kyseliny močové a u cystinuriků a jako substituční terapie při podávání tiazidů. Přímo působí na dissoluci kyseliny močové a inhibují krystalizaci, agregaci a další narůstání a shlukování kalciumoxalátu. Hlavním vedlejším účinkem je nepříliš často se vyskytující pyróza. Kontraindikací jsou uroinfekce kmeny, preferujícími alkalické prostředí, závažná renální insuficience a hyperkalémie.

Kalcium

Kalcium je nutné podávat při enterické hyperoxalurii, kde vyvazuje volné oxaláty a brání tak jejich absorpci ze střeva. Doporučená dávka je 0,25–1,0 g 4× denně (3). Pokud to pacient snáší, je vhodné kombinovat podávání kalcia s podáváním magnezia k současnému zvýšení jeho inhibiční koncentrace v moči.

Penicillamin

Penicillamin se používá jako pomocný lék při léčbě cystinurie. Využívá se vazby penicillaminu na disulfidový můstek cystinu – vzniklý bisulfid je rozpustnější. V moči zůstává stejné množství cystinu, ale ve formě, která neprecipituje do konkrementů. Penicillamin má dosti vedlejších účinků zejména vznik nefrotického syndromu, trombocytopenie, leukopenie, gastrointestinálních obtíží. Alternativně lze

k vazbě na disulfidický můstek použít alfa-merkaptopropionylglycin (dříve distribuovaná Thiola, nyní v ČR registrován) nebo kaptopril (užívaný především jako hypotenzivum zejména při renovaskulární hypertenzi). Základní v léčbě cystinurie je dosáhnout vysokého ředění moči. Pacientům se doporučuje vysoký příjem tekutin tak, aby vymočili 4–5 l/den. Současně se cystinurikům doporučuje alkalinizace moči, při chronickém užívání spíše jako pozadí. Vysokodávkované podávání askorbátu (vitaminu C) není v doporučeném dávkování 4–6 g denně pro pacienty dlouhodobě přijatelné, snáší spíše dávkování kolem 2 g denně. Účinnost není jednoznačná, vysoké dávky kyseliny askorbové mohou vyvolat závažnou hyperoxaluriu.

Acetohydroxámová kyselina

V léčbě infekčních konkrementů je úspěšné pouze odstranění konkrementu s odléčením uroinfekce. Konkrementy jsou značně drolivé, i drobná rezidua se stávají rychle zdrojem objemných recidiv. Bakterie mohou být usídleny trvale jednak v porézních konkrementech a jednak v jizvách okolního parenchymu ledvin. Léčba antibiotiky tak nemůže úspěšně fokusy chronické infekce sanovat. Kyselina acetohydroxámová je inhibitor ureázy. Teoreticky by měla blokovat mechanismus vzniku infekční litiázy. In vivo se ale výrazněji neuplatnila zejména pro výrazné vedlejší účinky a nespolehlivý účinek.

Závěr

Pro pacienty trpící litiázou je nejdůležitější naučit je trvale dostatečnému příjmu tekutin. Základem pitných režimů je voda. V dietě je základním doporučením racionální snížení živočišných proteinů a zdrojů sodíku při každodenní konzumaci potravin a tekutin. Za nevhodné považujeme režimy s omezováním vápníku. Rovněž omezování zeleniny a ovoce kromě extrémních a čistě vegetariánských jídelníčků je spíše škodlivé z hlediska omezení zdroje citrátů. Snažíme se o sestavení individuálního jídelníčku, který respektuje potřeby ale i požadavky pacienta. Z medikamentózních prostředků využijeme nejvíce citráty pro jejich širokou indikaci a relativně málo se vyskytující vedlejší účinky. Zajímavé jsou práce, upozorňující na vliv dekolonizace střevní flory. Vedle dosud obecně přijímané dysmikrobie s rizikem průjmu a osídlení patogenní flórou se zdůrazňuje i ovlivnění vstřebávání litogenních oxalátů při snížení množství bakterií degradujících oxaláty. Toto nové hledisko může jistě u rizikových skupin vhodným a patofyziologicky správným mechanismem vést k omezení litiázy této etiologie.

Literatura

1. Bartoníčková K. Urolitiáza. In: Schüick O, Tesař V, Teplan V, a kol. Klinická nefrologie. Medprint Praha 1995: 179–198.
2. 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.
3. Delvecchio FC, Preminger GM. Medical management of stone disease. *Cur Opin Urol* 13: 229–233.
4. Hesse A, Tiselius HG, Jahn A. Urinary stones. Diagnosis, treatment and prevention of recurrence. *Karger Basel* 2002: 227 s.
5. Resnick MI, Pak CY. Urolithiasis. A medical and surgical reference. W.B. Saunders Comp. Philadelphia 1990: 395 s.
6. Sidhu H, Allison MJ, Chow JM, et al. Rapid reversal of hyperoxaluria in rat model after probiotic administration of *Oxalobacter formigenes*. *J Urol* 2001; 166: 1487–1491.
7. Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, et al. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor of hyperoxaluria. *Lancet* 1996; 352: 1026–1029.
8. Siener R, Ebert D, Hesse A. Urinary oxalate excretion in female calcium oxalate stone formers with and without a history of recurrent urinary tract infections. *Urol Res* 2001; 29: 245–248.