

PODMÍNKY VZNIKU MOČOVÝCH KAMENŮ

Conditions of urinary stones formation

Vendula Ambrožová, Josef Zeman

Ústav geologických věd PŘF MU, Kotlářská 2, 611 37 Brno; e-mail: jzeman@sci.muni.cz

Key words: urinary stones, urolithiasis, hydroxyapatite, phosphates, oxalates, thermodynamic models

Abstract

Urinary stones are generally products of pathological crystallization in the urinary tract. Their formation is influenced by many factors, such as genetic predisposition, age, stress, working environment or climate. They consist mainly of calcium oxalates and calcium phosphates. Formation of urinal stones was studied experimentally in laboratory. Solutions supersaturated with respect to the calcium oxalates and calcium phosphates were prepared by mixing stock solutions containing appropriate components (calcium, phosphate and oxalate ions). To simulate the conditions of urinary stones formation in real human urine the pH value of the solutions was adjusted with HCl and NaOH in the range of 4.0 to 8.5 (pH range of normal human urine). After precipitation of solids, the solutions were sampled and analysed. Thermodynamic models were created to predict the theoretical conditions of urinary calculi formation. The results indicate that pH of solutions directly affects the aqueous speciation and, consequently, the formation of stones in the urinary tract. The comparison of results with human urine composition showed that urine of healthy human can contain higher amount of dissolved phosphates, oxalates or calcium substances than amount necessary for stones formation, but it may not lead to creation of urinary stones.

Úvod

Onemocnění tvorbou močových kamenů je v současnosti častá zdravotní komplikace. Lékaři umí kameny odstranit různými metodami, ale neví se přesně proč a za jakých podmínek se v těle tvoří. Hlavní složkou močových kamenů je především fosforečnan a štavelan vápenatý, proto se této problematice věnuje i geochemie, v tomto případě z hlediska jejich vzniku a stability. Komplexnější pochopení podmínek vzniku močových kamenů může do budoucna pomoci detailněji určit příčiny růstu konkrémentů s cílem prevence a tedy zamezení jejich vzniku u kritické skupiny obyvatel.

Onemocnění tvorbou močových kamenů v ledvinách a vývodných cestách močových se nazývá urolitiáza (Stejskal 2009). Ke vzniku kamenů v močových cestách dochází, když látky, které jsou za normálních okolností v moči rozpustné, dosáhnou odpovídajícího přesycení k příslušným minerálním fázím a vzniknou mikrokrystaly, které následně vytvoří močový kámen (Balaji a Menon 1997). Urolitiázu může způsobit jeden nebo kombinace více různých faktorů, které lze rozdělit na vnitřní a vnější, např. vrozené anatomické předpoklady, vliv klimatu, příjem tekutin, stravovací návyky, obsah stopových prvků ve vodách a druh zaměstnání. Možnost vzniku močových kamenů také mnohonásobně zvyšují opakované močové infekce (Kořístková 2004). Rozdělení močových kamenů podle chemického složení je zpracováno v tabulce 1.

Cílem práce bylo vytvořit základní termodynamické modely podmínek vzniku hlavních typů močových kamenů v prostředí Geochemists Workbench a laboratorně prověřit správnost termodynamických modelů. Na základě výsledků následně určit podmínky, za kterých vzniká zvýšené riziko tvorby močových kamenů.

Použitá metodika

V laboratoři byly připraveny roztoky fosforečnanů a oxalátů vápenatých, následně bylo pomocí kyseliny

Tab. 1: Přehled močových konkrémentů podle chemického složení. Zpracováno podle Picka (2000), procentuální zastoupení podle Hesseho et al. (2009).

Tab. 1: Overview of urinary stones by chemical composition. Compiled by Pick (2000), the percentage given according to Hesse et al. (2009).

Mineralogický název	Chemické složení	Vzorec	Četnost výskytu %
OXALÁTOVÉ KAMENY			
whewellit	štavelan vápenatý monohydrát	$\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4) \times \text{H}_2\text{O}$	74
weddellit	štavelan vápenatý dihydrát	$\text{Ca}(\text{C}_2\text{O}_4) \times 2\text{H}_2\text{O}$	
FOSFÁTOVÉ KAMENY			
apatit	fosforečnan vápenatý	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	5
brushit	hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát	$\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$	1,5
struvit	fosf. hořečnat-amonný hexahydrát	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$	5,8
URÁTOVÉ KAMENY			
uricit	kyselina močová	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	11
-	kyselina močová dihydrát	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$	1
INFEKČNÍ KAMENY			
-	močan amonný	$\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3$	0,5
cystin	L-cystin	$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$	
OSTATNÍ			
artefakty	různé	-	
organické zbytky	různé	-	0,5

a zásady upravováno pH obou roztoků v rozmezí od 4,0 do 8,5 tak, aby odpovídalo rozmezí pH v reálné lidské moči.

Zásobní roztoky: oxalát sodný $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$: roztok $0,27 \text{ mol.l}^{-1}$, fosforečnan trisodný dekahydrát $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$: roztok $0,5 \text{ mol.l}^{-1}$, chlorid vápenatý CaCl_2 : roztoky 2 mol.l^{-1} a $0,54 \text{ mol.l}^{-1}$, kyselina chlorovodíková HCl : roztoky 1 mol.l^{-1} a 1 mmol.l^{-1} , hydroxid sodný NaOH : roztoky 1 mol.l^{-1} a 1 mmol.l^{-1} .

Poměry mísení: pro vytvoření roztoku přesyceného vůči fosforečnanu vápenatému bylo smícháno $7,39 \text{ ml}$ 2 mol.l^{-1} CaCl_2 a $17,73 \text{ ml}$ $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$, výsledný roztok byl doplněn destilovanou vodou do konečného objemu 500 ml . Roztok přesycený vůči štavelanu vápenatému byl vytvořen smísením $48,43 \text{ ml}$ $0,54 \text{ mol.l}^{-1}$ CaCl_2 a $96,85 \text{ ml}$ $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ a následným doplněním destilovanou vodou na objem 500 ml .

Přístroje: pro měření byl použit multimetr WTW Multi 350i. Teplota a pH byly měřeny elektrodou SenTix 41, oxidačně-redukční potenciál elektrodou SenTix ORP a konduktivita pomocí TetraCon 325.

Popis experimentu: u všech vzorků bylo upravováno pH pomocí HCl (snižování pH) a NaOH (zvyšování pH). Každá úprava byla zaznamenána a bylo provedeno měření pH, Eh, vodivosti a teploty. Při snížení nebo zvýšení pH na požadovanou hodnotu byly odebrány vzorky do zkumavek o objemu 15 ml . Následně byly odstředěny při $3\,000$ otáčkách za minutu. Z každého odstředěného vzorku bylo odpipetováno 10 ml do odměrné baňky a převedeno na 250 ml roztoku, který byl analyzován na sledované složky.

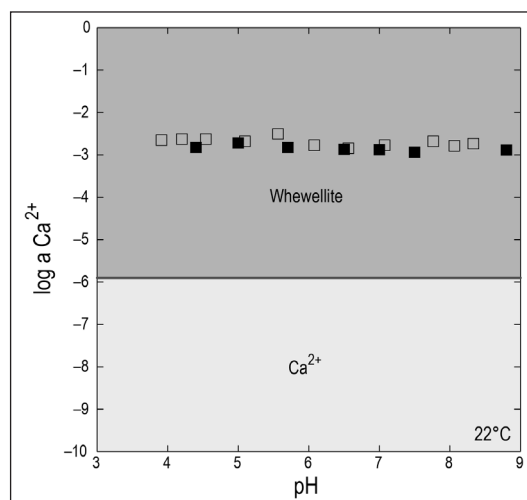
Analýzy: stanovení sodíku bylo provedeno pomocí atomové absorpční spektrometrie v přístroji TJA Solution M6, stanovení fosforu pomocí molekulové spektrofotometrie v přístroji Helios δ , jako molybdáto-vanadáto-fosforečná kyselina nebo (při velmi nízkém obsahu fosforu) jako molybdenová modř, stanovení vápníku pomocí titrace, titrace $0,01 \text{ mol}$ KIII při pH 12 na indikátor fluorexon (digitální byreta Hirschmann), stanovení štavelanu vážkově – pomocí srážení chloridem vápenatým v prostředí čpavku a následnou filtrací přes filtr (modrá páska). Žíháno při $1\,000 \text{ }^\circ\text{C}$.

Geochemické modelování

Pro konstrukci stabilitních diagramů byl využit modul Act2 komerčního balíku modelovacích geochemických nástrojů Geochemist's Workbench®, verze 8.0. (Bethke a Yeakel 2010). Modely byly konstruovány pro teplotu $22 \text{ }^\circ\text{C}$ (teplota roztoků v laboratoři).

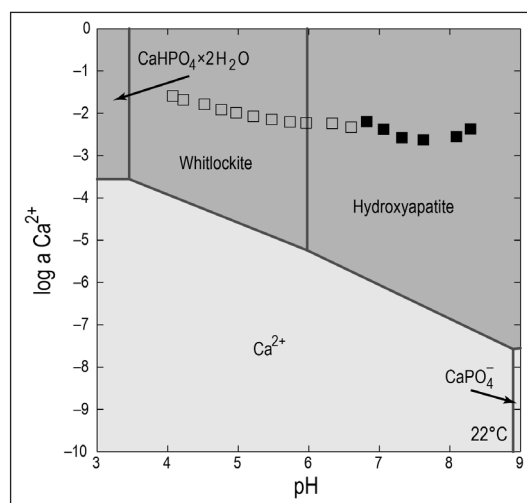
Výsledky a jejich analýza

Smísením zásobních roztoků CaCl_2 a $\text{Na}_3\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ byl vytvořen roztok přesycený vůči fosforečnanu vápenatému. Na dně se vysrážela jemná sráženina fosforečnanu vápenatého a po ustálení rovnováh vznikl roztok nasycený vůči fosforečnanu vápenatému. Byla stanovena koncentrace vápenatých ionů v roztoku na $7,50 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ a koncentrace fosforečnanových ionů na $8,45 \times 10^{-5} \text{ mol.l}^{-1}$ při původním pH 6,60. Smísením CaCl_2 a $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ vznikl roztok přesycený vůči štavelanu



Obr. 1: Stabilitní diagram systému $\text{Ca}^{2+} - \text{C}_2\text{O}_4^{2-} - \text{H}_2\text{O}$: $\text{C}_2\text{O}_4^{2-} = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$. Body znázorňují analyticky zjištěné koncentrace Ca^{2+} při dané koncentraci oxalátů a pro odpovídající pH. Prázdnými čtverečky je znázorněna úprava původního pH jeho snižováním, plnými čtverečky úprava původního pH jeho zvyšováním. Tmavošedá pole vyznačují minerály, světlešedá pole složky v roztoku.

Fig. 1: Stability diagram for the system $\text{Ca}^{2+} - \text{C}_2\text{O}_4^{2-} - \text{H}_2\text{O}$: $\text{C}_2\text{O}_4^{2-} = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$. Points represent the detected concentration of Ca^{2+} at the given concentration of oxalates and the corresponding pH. Empty squares represent adjustment of pH by its increasing, filled squares adjustment of pH by its decreasing. Dark gray fields indicate minerals, light gray fields components in the solution.

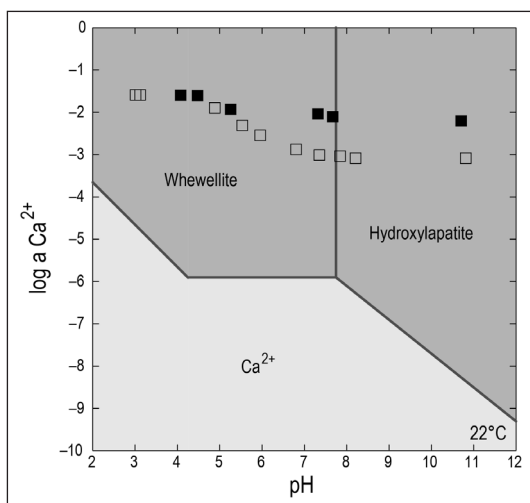


Obr. 2: Stabilitní diagram systému $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{H}_2\text{O}$: $\text{HPO}_4^{2-} = 1,0 \times 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$. Body znázorňují analyticky zjištěné koncentrace Ca^{2+} při dané koncentraci fosfátů a pro odpovídající pH. Prázdnými čtverečky je znázorněna úprava původního pH jeho snižováním, plnými čtverečky úprava původního pH jeho zvyšováním. Tmavošedá pole vyznačují minerály, světlešedá pole složky v roztoku.

Fig. 2: Stability diagram for the system $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{H}_2\text{O}$: $\text{HPO}_4^{2-} = 1,0 \times 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$. Points represent the detected concentration of Ca^{2+} at the given concentration of phosphates and the corresponding pH. Empty squares represent adjustment of pH by its increasing, filled squares adjustment of pH by its decreasing. Dark gray fields indicate minerals, light gray fields components in the solution.

vápenatému. Přebytek šťavelanu vápenatého se vysrážel u dna a po ustálení rovnováh vznikl roztok nasycený vůči šťavelanu vápenatému. Koncentrace šťavelanových ionů v roztoku byla $1,17 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ a koncentrace vápenatých ionů byla stanovena na $2,30 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ při počátečním pH 8,06. Třetí roztok byl vytvořen smísením roztoků fosforečnanu a šťavelanu vápenatého, viz výše. Počáteční pH roztoku bylo 10,81, koncentrace vápenatých ionů $3,50 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$, koncentrace fosforečnanových ionů $2,29 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ a koncentrace šťavelanových ionů byla $3,70 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$.

Ze stabilitního diagramu pro systém $\text{Ca}^{2+} - \text{C}_2\text{O}_4^{2-} - \text{H}_2\text{O}$ (obr. 1) vyplývá, že za daných podmínek by se měl z oxalátových konkrementů jako jediný srážet whewellit. Stabilitní diagram pro systém $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{H}_2\text{O}$ (obr. 2) naznačuje, že v oblasti s nižším pH ($\text{pH} < 6$) by se měl srážet whitlockit a při $\text{pH} > 6$ hydroxylapatit. Vzájemné vztahy mezi oxaláty a fosforečnanu vápníku byly sledovány ve třetím roztoku se všemi třemi sledovanými složkami. Ze stabilitního diagramu pro systém $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{C}_2\text{O}_4^{2-} - \text{H}_2\text{O}$ (obr. 3) plyne, že v oblasti $\text{pH} \sim 4,0-8,5$ by měl krystalizovat whewellit, tedy že by se z roztoku měly přednostně srážet oxaláty. Fosfáty vápníku (hydroxylapatit) by se měly srážet až při $\text{pH} > 9$.



Obr. 3: Stabilitní diagram systému $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{C}_2\text{O}_4^{2-} - \text{H}_2\text{O}$: $\text{HPO}_4^{2-} = 3,9 \times 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$, $\text{C}_2\text{O}_4^{2-} = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$. Body znázorňují experimentální složení roztoku. Prázdnými čtverečky je znázorněna úprava původního pH jeho snižováním, plnými čtverečky úprava původního pH jeho zvyšováním. Tmavošedá pole vyznačují minerály, světlešedá pole složky v roztoku.

Fig. 3: Stability diagram for the system $\text{Ca}^{2+} - \text{PO}_4^{3-} - \text{C}_2\text{O}_4^{2-} - \text{H}_2\text{O}$: $\text{HPO}_4^{2-} = 3,9 \times 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$, $\text{C}_2\text{O}_4^{2-} = 1,2 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$. Points represent the detected concentration of Ca^{2+} at the given concentration of phosphates and oxalates and at the corresponding pH. Empty squares represent adjustment of pH by its increasing, filled squares adjustment of pH by its decreasing. Dark gray fields indicate minerals, light gray fields components in the solution.

Diskuze

Experimentálně zjištěná rozpustnost vysráženého šťavelanu vápenatého je tisíckrát vyšší, než předpokládá model. Reálným vysvětlením problému bude pravděpodobně stupeň krystalinity sraženiny v roztoku, která měla velkou povrchovou plochu. Obdobně i u fosforečnanu vápenatého je rozpustnost významně vyšší. Moč zdravého člověka má složení: $\text{pH} = 6,23$, koncentraci $\text{Ca}^{2+} \sim 3,12 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$, koncentraci $\text{PO}_4^{3-} \sim 1,85 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ (Sienner et al. 2004). Při laboratorním měření byly pro $\text{pH} = 6,33$ koncentrace rozpuštěných látek $\text{PO}_4^{3-} \sim 1,54 \times 10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$ a $\text{Ca}^{2+} \sim 9,8 \times 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$. Koncentrace složek v moči zdravých jedinců za normálních podmínek jsou tedy podobné nebo mohou být i vyšší než koncentrace rozpuštěných látek v roztocích připravených v laboratoři. Moč zdravého člověka obsahuje běžně inhibitory, které vzniku krystalů brání. Pokud je těchto látek v moči málo nebo pokud je vysoká koncentrace ionů a molekul, které se podílejí na tvorbě konkrementů, může dojít ke vzniku močových kamenů (CKF 2008).

Závěr

Cílem studie bylo ověřit, zda se reálná rozpustnost nejzastoupenějších močových kamenů, sledovaná po dobu tří měsíců, shoduje s termodynamickými modely podmínek jejich vzniku a následně určit podmínky, při kterých dochází ke zvýšenému riziku tvorby močových kamenů.

Z provedených experimentů vyplynulo, že pH roztoků přímo ovlivňuje koncentrace zkoumaných látek, a také složení jednotlivých konkrementů. Reálná koncentrace rozpuštěných vápenatých, šťavelanových i fosforečnanových ionů byla v rovnováze s jejich krystalickou fází, oproti termodynamickému modelu až tisíckrát vyšší, což bylo pravděpodobně ovlivněno stupněm krystalinity. Potvrzení tohoto předpokladu vyžaduje vypěstování krystalů o velikostech srovnatelných s krystaly konkrementů. Ve smíšeném roztoku šťavelanu a fosforečnanu bude přednostně krystalizovat šťavelan a to ve formě whewellitu. Z výsledků plyne, že kromě koncentrací rozpuštěných látek je další řídicí proměnnou pH roztoku.

Koncentrace fosforečnanových, šťavelanových a vápenatých ionů, které se běžně vyskytují v lidské moči, se výrazně nelišily od výsledků laboratorních experimentů. Tvorba krystalů v močovém traktu bude pravděpodobně výrazně ovlivněna i přítomností inhibitorů krystalizace.

Poděkování

Výzkum byl prováděn za finančního přispění z grantových projektů specifického výzkumu Masarykovy univerzity MUNI/A/1049/2009 a MUNI/A/0858/2012. Autoři děkují také recenzentovi za pečlivé pročtení rukopisu a hodnotné připomínky.

Literatura

- Balaji, K. – Menon, M. (1997): Mechanism of stone formation. – *Urologic Clinics of North America*, 24, 1, 1–11.
- Bethke, C. – M. Yeakel, S. (2010): *GWB Essentials Guide. The Geochemist's Workbench® – Release 8.0*. University of Illinois, Urbana. 130 pp.
- CKF (2008): Česká nadace pro nemoci ledvin: Urolitiáza – močové kameny. – Dostupné na: <http://www.nadaceledviny.cz/informacni-brozurky-urolitiaza-mocove-kameny.html?idAktualni=1430&jazyk=cz>, 9. 12. 2010.
- Hesse, A. – Tiselius, HG. – Seiner, R. – Hoppe, B. (2009): *Urinary Stones. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrence*, 3rd Edition. – Karger, Basel. 232 pp.
- Kořistková, T. (2004): Urolitiáza. – Dostupné na [www: http://calculi.cz/urolitiaza.php](http://calculi.cz/urolitiaza.php), 4. 12. 2010.
- Pick, P. (2000): Biochemická syndromologie nemocí ledvin a močových cest. – Dostupné na: <http://www1.lf1.cuni.cz/~kocna/biochem/text4.htm>, 11. 12. 2010.
- Siener, R. – Jahnen, A. – Hesse, A. (2004): Influence of a mineral water rich in calcium, magnesium and bicarbonate on urine composition and the risk of calcium oxalate crystallization. – *European Journal of Clinical Nutrition*, 58, 270–276.
- Stejskal, D. (2009): Metabolická problematika v léčbě urolitiázy. – Dostupné na: <http://www.solen.cz/pdfs/uro/2009/02/05.pdf>, 6. 12. 2010.