

# Wybrane makromolekuły w moczu pacjentów z kamicią szczawianowo- wapniową na podłożu hiperkalciurii idiopatycznej- doniesienie wstępne

Katarzyna Jobs, Anna Jung



## Wstęp

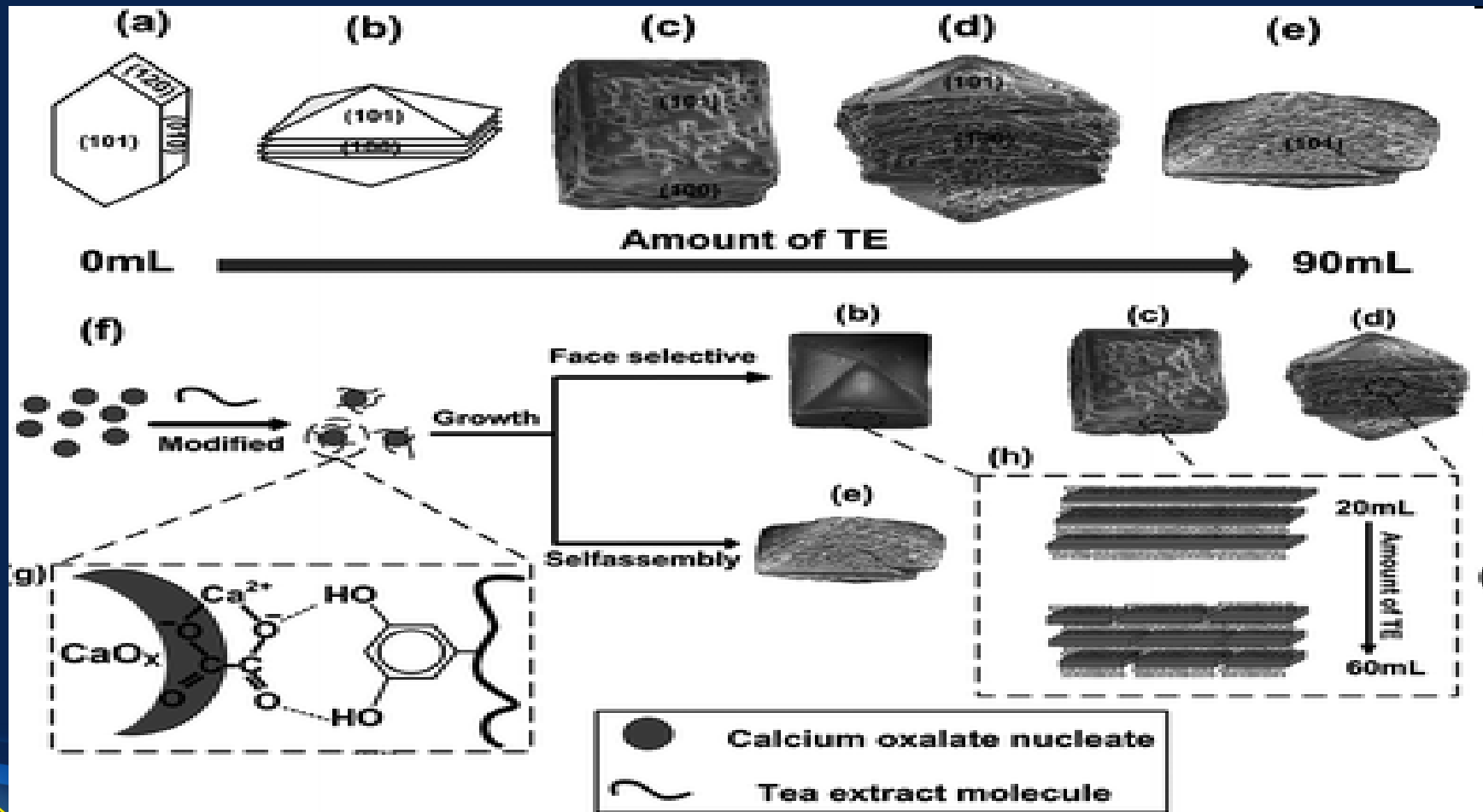
- Kamica układu moczowego - jedna z najstarszych i najbardziej rozpowszechnionych chorób.
- Wraz z postępem cywilizacji, zmieniającym się trybem życia, dietą bogatą w białko i być może ociepleniem klimatu, jej występowanie w społeczeństwach wysokorozwiniętych wzrasta
- w ciągu średniego oczekiwanego okresu 70 lat życia człowieka, patologia, w wybranych społecznościach, może dotyczyć aż 15% populacji
- Wśród dzieci na terenie Europy kamice układu moczowego spotykamy u około 2% populacji



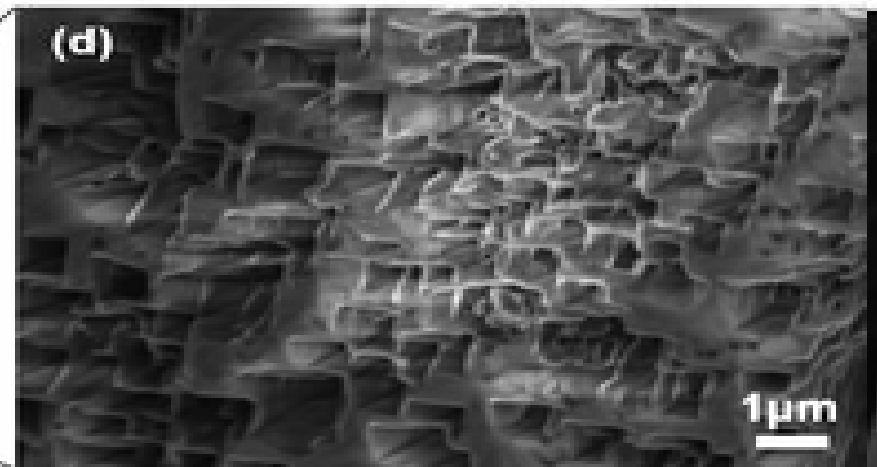
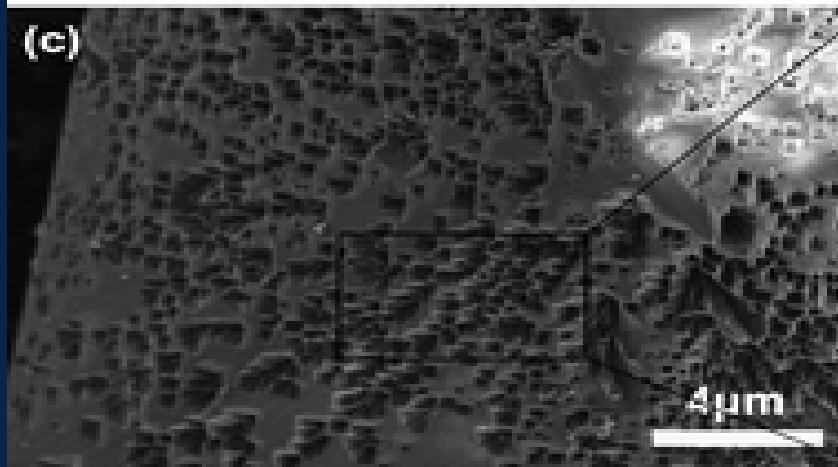
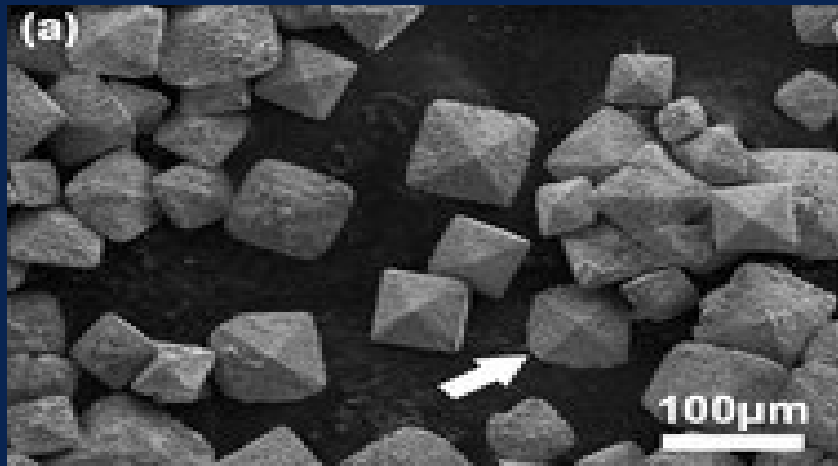
- Ponad 50% pacjentów z incydem kamicy moczowej jest obciążonych rodzinnym występowaniem złogów
- W ponad 70% przypadków choroby można znaleźć czynniki predysponujące do jej wystąpienia
- Kamica szczawianowo-wapniowa to typ kamicy spotykany najczęściej, dotyczący 70-80 % złogów spotykanych w drogach moczowych
- Termin idiopatyczna hiperkalciuria został wprowadzony przez Albrighta dla określenia rodzaju patologii u pacjentów z nawrotową kamicy układu moczowego, którzy mieli zwiększone wydalanie wapnia z moczem przy prawidłowym stężeniu wapnia w surowicy
- W hiperkalciurii idiopatycznej postuluje się obecnie istnienie defektu w cewkach nerkowych . Worcester i Coe opisali możliwe mechanizmy zaburzeń dotyczących komórek kanalikula proksymalnego, grubej części zstępującego ramienia pętli Henlego oraz kanalika dystalnego



# Powstawanie kryształu szczawianu wapnia



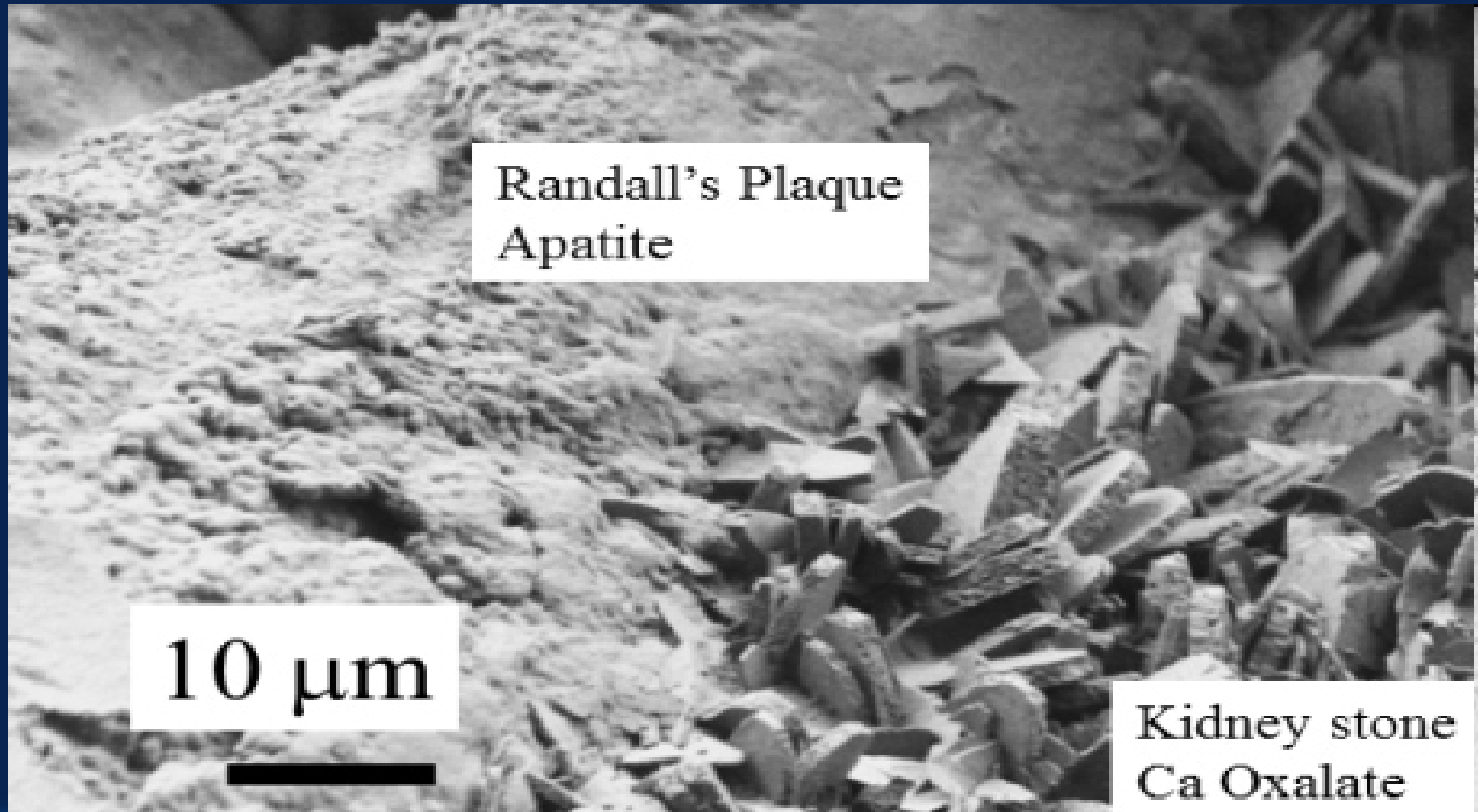
# Kryształy szczawianu wapnia



## Płytki Randalla



## Płytki Randalla



- Dla powstania złogu konieczne jest złożenie przesycenia moczu substancjami krystalizującymi, odpowiedniego pH moczu, obecności promotorów i niedostatecznej aktywności inhibitorów procesu litogenezy
- Inhibitory krystalizacji wpływają na różne etapy tworzenia złogów- zarodkowanie, agregację i wzrost. Do inhibitorów zaliczamy magnez, cytryniany, cynk oraz produkowane przez komórki nabłonka cewek nerkowych związki organiczne- glikozaminoglikany, a także różne białka
- Wszystkie złogi w drogach moczowych stanowią mieszaninę substancji mineralnych i materiału organicznego, głównie białek
- Makromolekuły, które wchodzą w skład kamieni moczowych, mogły się tam znaleźć celowo, lecz także przypadkowo, pochodząc na przykład z nabłonek dróg moczowych uszkodzonych przez przechodzący przez nie złoóg



Zdrowi ludzie regularnie wydalają z moczem kryształy szczawianu wapnia. Jednak jedynie niewielka część populacji formułuje złogi. Chorzy muszą więc należeć do tych, u których zaburzone są procesy promowania i hamowania wzrostu kryształów. Jaką rolę mogą pełnić makromolekuły? Paradoksalnie, większość z nich prawdopodobnie może pełnić zarazem rolę promotora i inhibitora



**Intracrystalline proteins and urolithiasis: a comparison of the protein content and ultrastructure of urinary calcium oxalate monohydrate and dihydrate crystals**

**ROSEMARY L. RYALL, MAGALI C. CHAUVET and PHULWINDER K. GROVER**

*Department of Surgery, Flinders Medical Centre and Flinders University School of Medicine, Bedford Park, South Australia*

Accepted for publication 4 April 2005

**Macromolecules and Urolithiasis: Parallels and Paradoxes**

Ryall R.L.

Nephron Physiol 2004;98:p37–p42 (DOI: 10.1159/000080262)

**Glycosaminoglycans, proteins, and stone formation: adult themes and child's play**

[Rosemary L. Ryall](#)

Pediatric Nephrology 1996, 10, 656-666



***Intracrystalline urinary proteins facilitate degradation and dissolution of calcium oxalate crystals in cultured renal cells***

[Phulwinder K. Grover<sup>1</sup>](#),

[Lauren A. Thurgood<sup>1</sup>](#),

[David E. Fleming<sup>2</sup>](#),

[Wilhelm van Bronswijk<sup>2</sup>](#),

[Tingting Wang<sup>1</sup>](#), and

[Rosemary L. Ryall<sup>1</sup>](#)

*American Journal of Physiology. Renal Physiology 2007*

We have demonstrated that intracrystalline proteins promote the degradation and dissolution of urinary CaOx crystals in cultured renal epithelial cells in a dose-dependent fashion, thus supporting our hypothesis that intracrystalline proteins may defend against stone formation by facilitating the degradation and destruction of crystals retained within the kidney. These findings have significant ramifications for biomineral metabolism and in the pathogenesis of renal stones.



Ryall R.L.

Nephron Physiol 2004;98:p37–p42 (DOI: 10.1159/000080262)

### Free particle stone formation

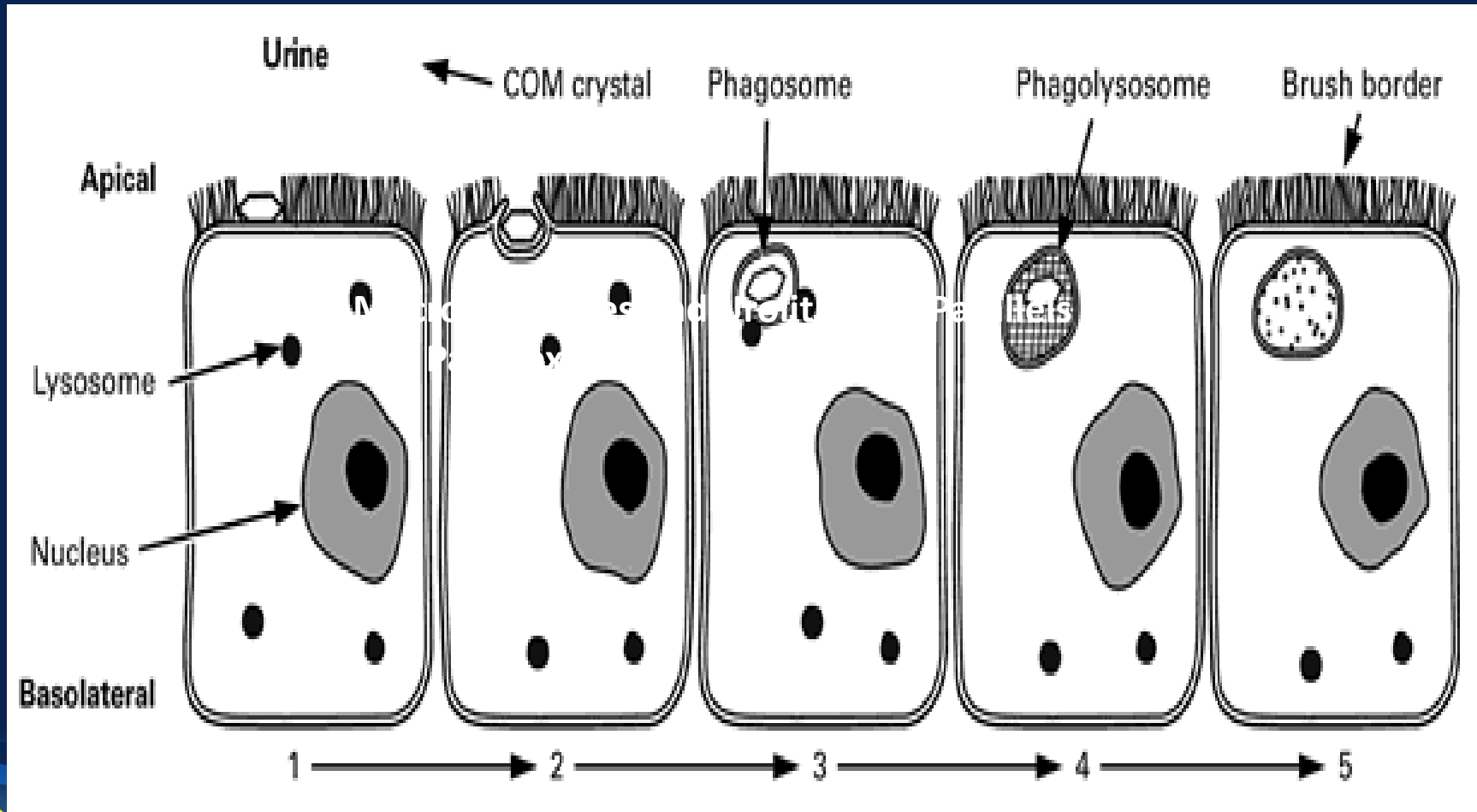
Promote crystal nucleation in urine  
Inhibit crystal nucleation in urine  
Inhibit crystal growth in urine  
Promote crystal growth in urine  
Promote crystal aggregation in urine  
Inhibit crystal aggregation in urine

### Fixed particle stone formation

Dictate crystal morphology  
Promote crystal nucleation on epithelium  
Inhibit crystal nucleation on epithelium  
Inhibit crystal-cell attachment  
Promote crystal-cell attachment  
Facilitate intracellular crystal destruction



## Macromolecules and Urolithiasis: Parallels and Paradoxes



Białka, mające wpływ na powstawanie złogów w drogach moczowych, Ryall dzieli na takie, których obecności nie wykazano wewnątrz złogów i takie, które znajdowano, choćby w ilościach śladowych, we wnętrzu kryształów. Do pierwszych należą: aneksyna II, calgranulina, fibronektyna, bikunina oraz kolagen I i IV. Pozostałe to: alfa i gammaglobuliny, alfa1-antytrypsyna, beta2-mikroglobulina, kalprotektyna, hemoglobina, inhibitor inter-alfa- trypsyny, nefrokalcyna, osteokalcyna, fragment 1 protrombiny, litostatyna nerkowa, uromodulina (białko Tamm- Horsfalla), alfa 1 mikroglobulina, kwaśna glikoproteina alfa1, apolipoproteina A1, protektyna, albumina, białko G1a, elastaza neutrofilii, osteopontyna, białko wiążące retinol, dysmutaza nadtlenkowa i transferryna



## Cel pracy:

Porównanie stężenia badanych białek- **osteopontyny, bikuniny, calgranuliny oraz uromoduliny** w moczu chorych z kamicą szczawianowo- wapniową na podłożu hiperkalciurii idiopatycznej i moczu zdrowej grupy kontrolnej.



## Materiał:

Grupę **badaną** stanowiło 57 osób w wieku od 12 miesięcy do 18 roku życia (27 dziewczynek, 30 chłopców) - dzieci z kamicą układu moczowego w przebiegu idiopatycznej hiperkalciurii. Wśród nich 32 badanych (16 dziewczynek i 16 chłopców) to pacjenci z aktywną fazą choroby (złóg/złogi w nerkach obecne w momencie pobierania badań, wykazane ultrasonograficznie), pozostałych 25 dzieci (11 dziewczynek i 14 chłopców)- to pacjenci w remisji (bez złogów w układzie moczowym w momencie badań).

Grupę **kontrolną** stanowiło 33 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 18 roku życia (19 dziewczynek, 14 chłopców) przyjętych do Kliniki celem diagnostyki przyczyny bólów głowy, podejrzenia alergii bądź pojedynczego zasłabnięcia, u których w wykonanych badaniach nie stwierdzono istotnych patologii.



## Metoda:

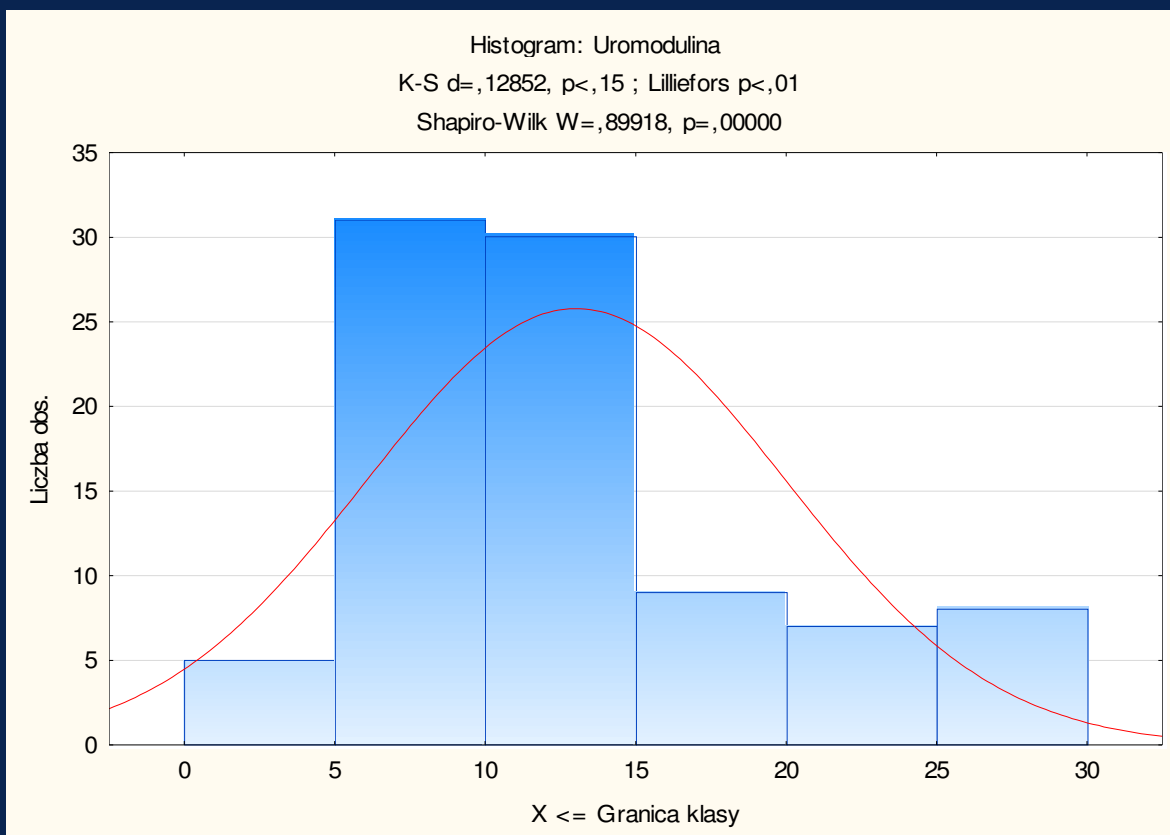
Mocz do badań białek pochodził z pierwszej porannej porcji pobieranej w warunkach jałowych (tak jak na posiew moczu). Po pobraniu mocz natychmiast odwirowywano i rozlewano do probówek przystosowanych do głębokiego mrożenia, a następnie zamrażano w temperaturze: -80 stopni C.

Stężenia białek oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu komercyjnych testów:

- stężenie bikuniny testem Human Protein AMBP ELISA Kit nr katalogowy E0965h firmy EIAab®
- stężenie uromoduliny testem Human Uromodulin ELISA Kit nr katalogowy E2280h firmy EIAab®
- stężenie calgranuliny testem Human Protein S100-A9 ELISA Kit nr katalogowy E1793h firmy EIAab®
- stężenie osteopontyny testem Quantikine Human Osteopontin Immunoassay nr katalogowy DOST00 firmy R&D Systems®

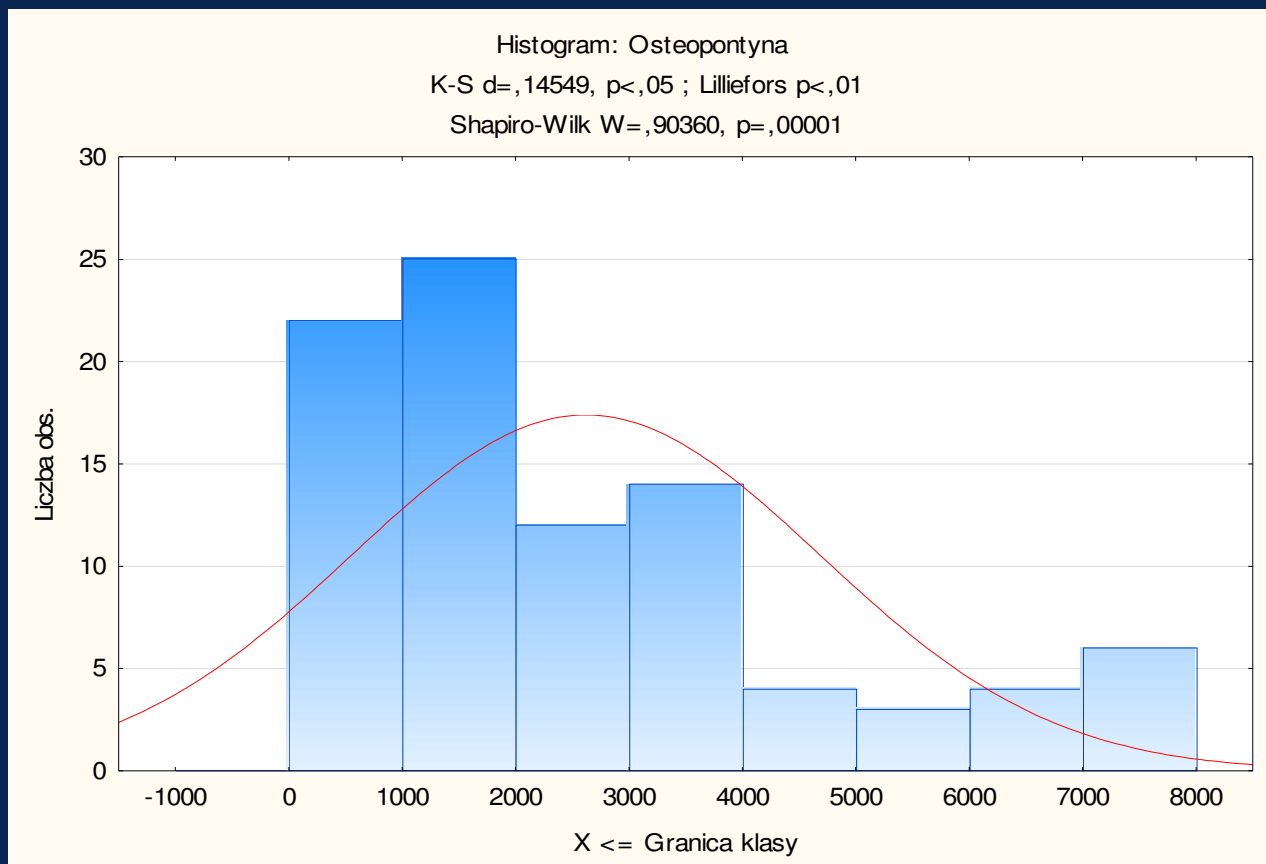


# Analiza rozkładu badanych białek wspólnie w grupie badanych i grupie kontrolnej.



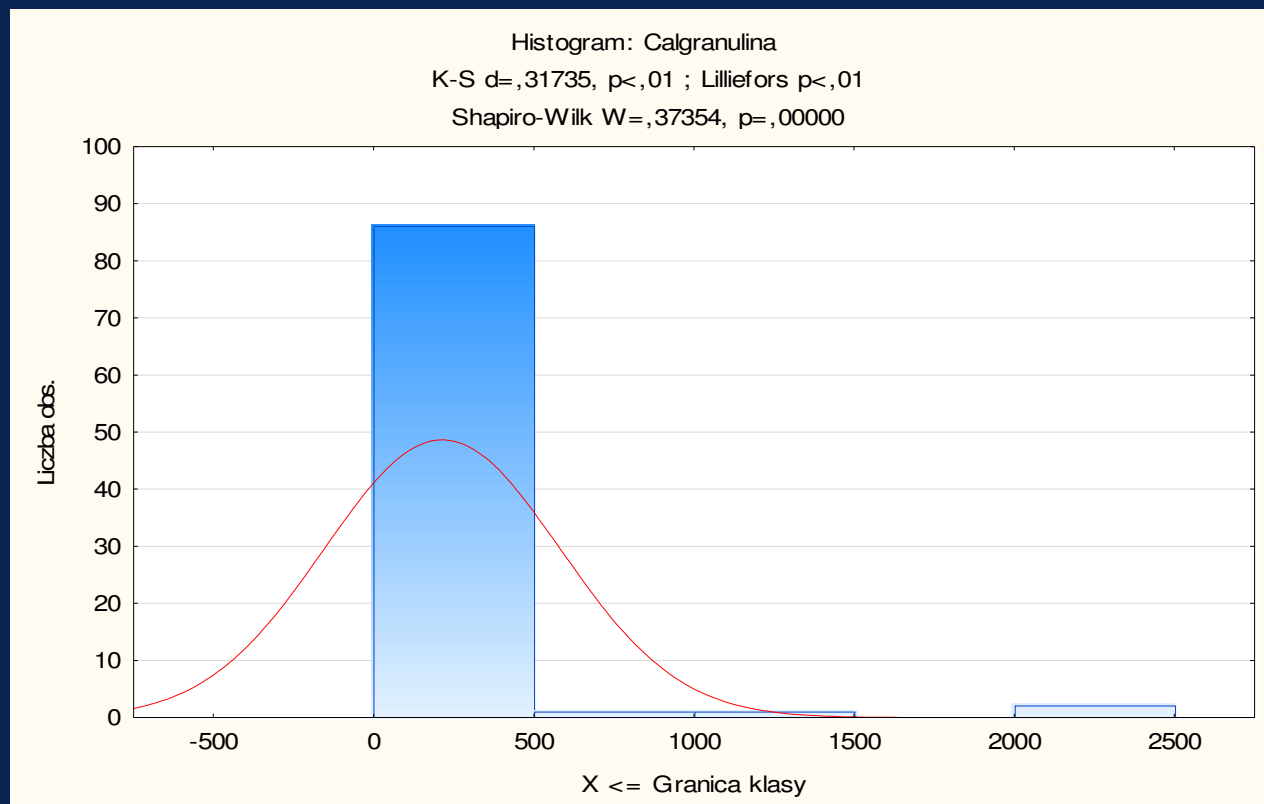
Rozkład wartości uromoduliny





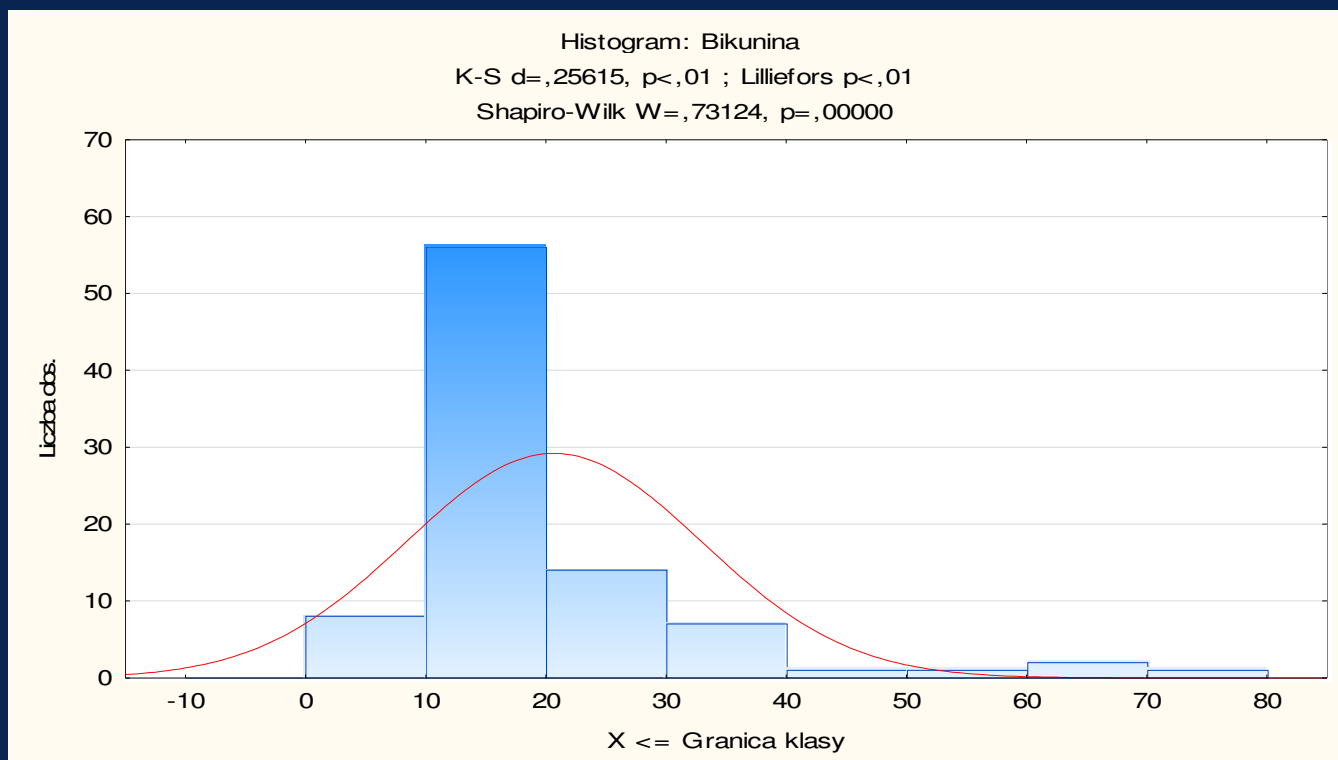
## Rozkład wartości osteopontyny





## Rozkład wartości calgranuliny

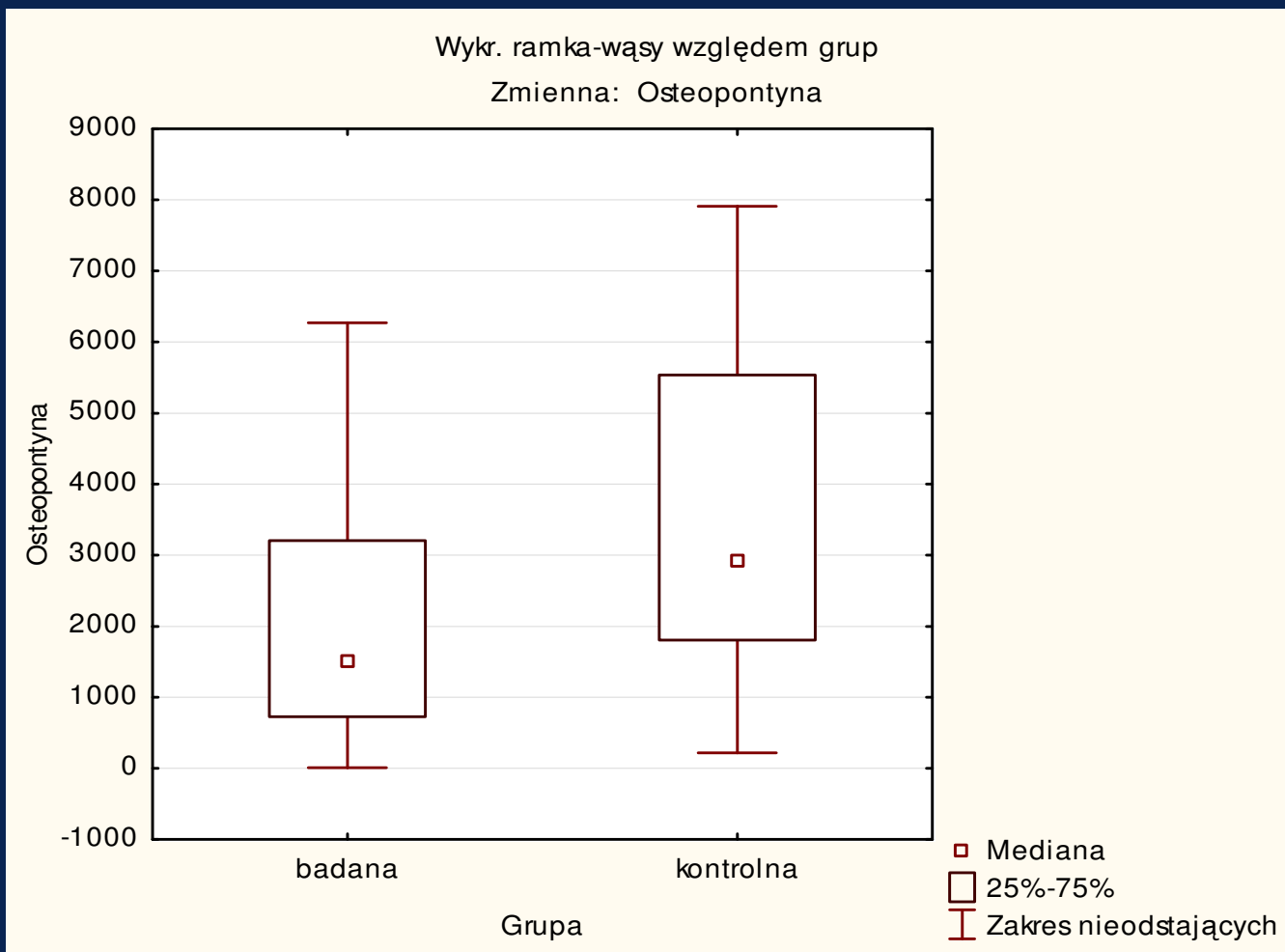




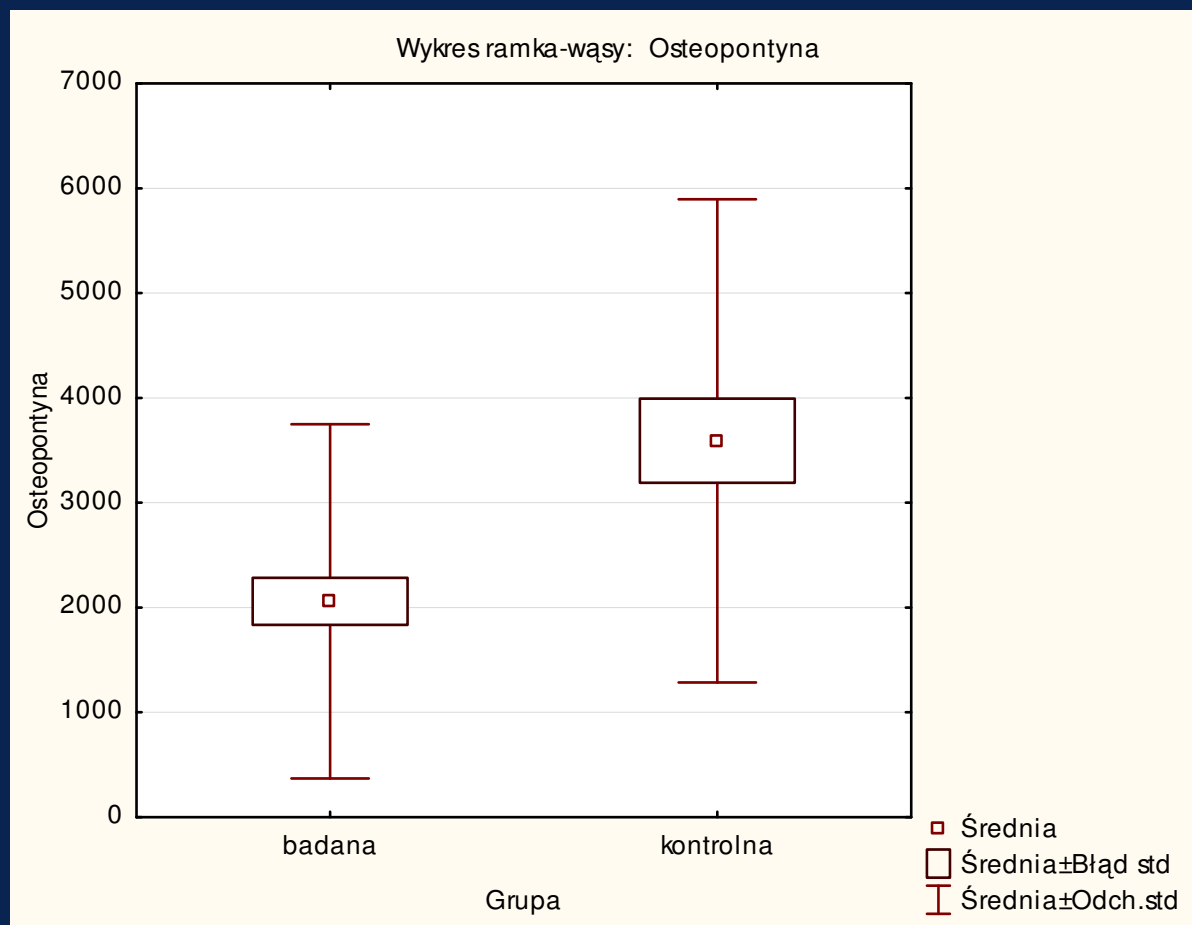
## Rozkład wartości bikuniny



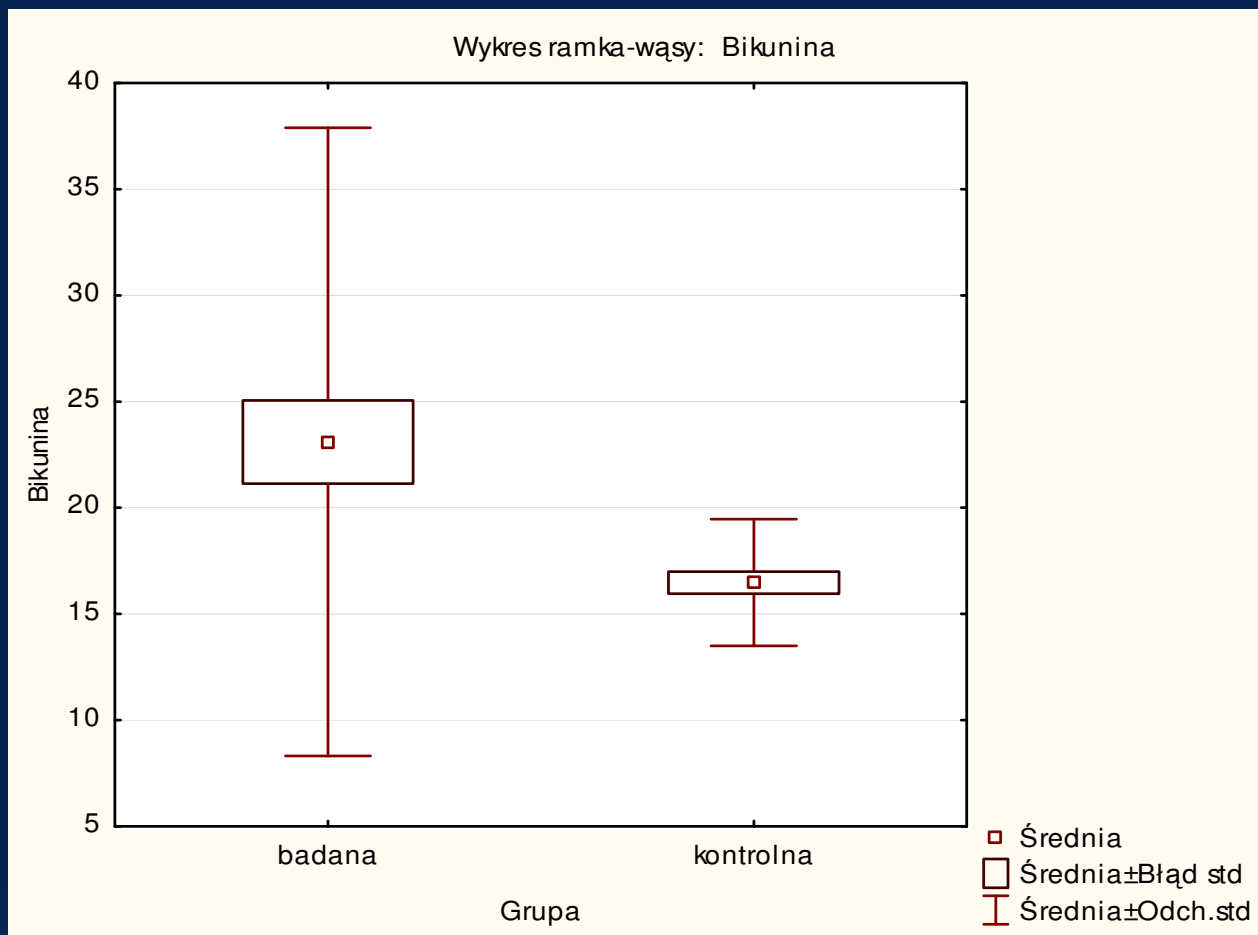
## Wydalanie osteopontyny w grupie badanej i kontrolnej (mediana)



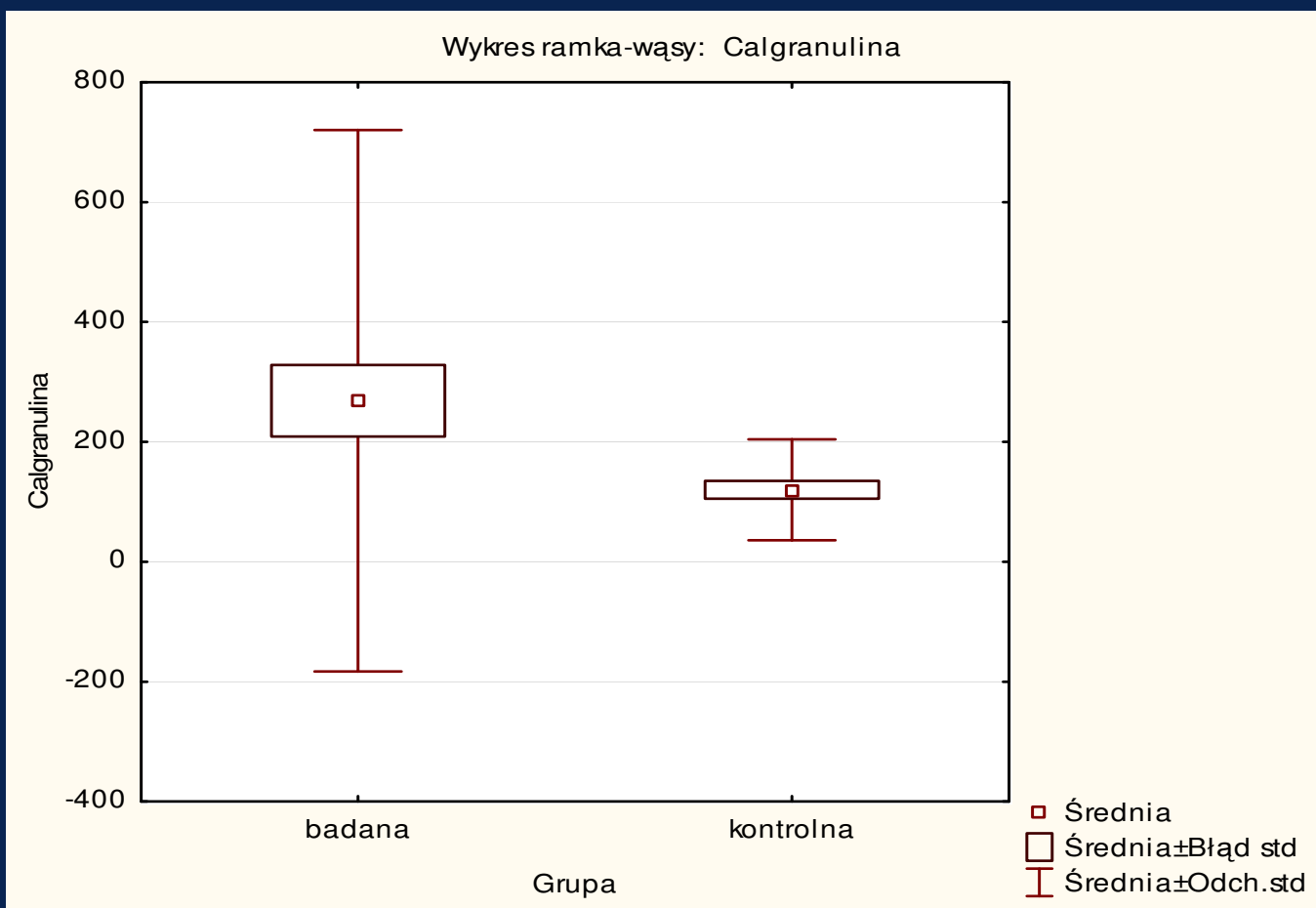
## Wydalanie osteopontyny w grupie badanej i kontrolnej (średnia)



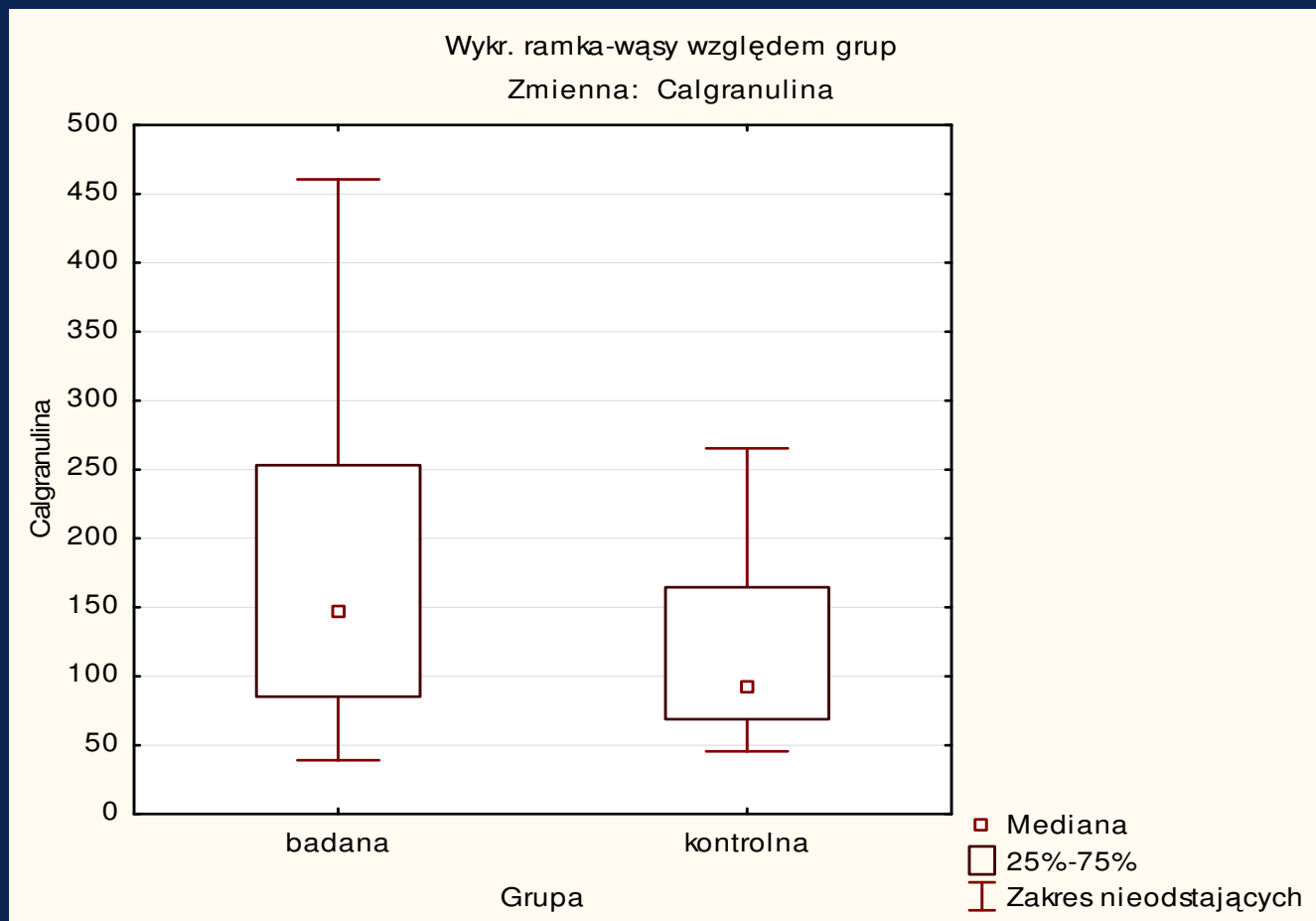
## Wydalanie bikuniny w grupie badanej i kontrolnej (średnia)



## Wydalanie calgranuliny w grupie badanej i kontrolnej (średnia)



## Wydalanie calgranuliny w grupie badanej i kontrolnej (mediana)



## WYNIKI:

### Dane opisujące wydalanie badanych białek w grupie badanej i kontrolnej

Osteopontyna ng/ml; calgranulina pg/ml; uromodulina ng/ml; bikunina ng/ml

	Średnia – gr. Badana	Średnia – gr. kontrolna	p	Odch.std – gr. badana	Odch.std – gr. kontrolna
<b>Osteopontyna</b>	2058,660	3590,200	0,0005	1690,508	2305,474
<b>Calgranulina</b>	268,802	120,145	0,0651	451,709	84,145
<b>Uromodulina</b>	13,516	12,190	0,3869	7,736	5,373
<b>Bikunina</b>	23,106	16,478	0,0128	14,787	2,979



Stwierdzono statystycznie znamienne niższe wydalanie osteopontyny oraz statystycznie znamienne wyższe wydalanie bikuniny w grupie badanych chorych w zestawieniu z grupą kontrolną. Ponadto stwierdzono trend w zakresie wydalania calgranuliny, które było wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Wydalanie uromoduliny nie różniło się w ocenianych grupach.



## WNIOSEK:

dzieci z kamicą wykazują inny rozkład badanych białek w pierwszej porannej porcji moczu niż dzieci ze zdrowej grupy kontrolnej, co może u nich stanowić jedną z przyczyn tworzenia złogów w drogach moczowych.

