

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO
FAKULTA VETERINÁRNÍHO LÉKAŘSTVÍ

Klinika chorob psů a koček

Stanovení hladiny vápníku v moči psů

Odborná práce

Autorka:

Vendula Beránková

VI. ročník FVL VFU

Školitelka:

MVDr. **Simona Kovaříková, PhD.**

Brno, 2015

Ráda bych poděkovala MVDr. Simoně Kovaříkové, PhD. za cenné rady, připomínky a trpělivost při realizaci odborné práce, MVDr. Michalu Bílkovi a MVDr. PharmDr. Veronice Šimerdové za pomoc při zpracování materiálů, laboratorním pracovnícím Oddělení biochemické diagnostiky Centrální klinické laboratoře pro malá zvířata VFU Brno za vyšetřování vzorků a MVDr. Mirko Vyskočilovi za pomoc při statistickém zpracování výsledků. Děkuji MVC. Antonínu Ansorgovi a svým přátelům z bytu č. 5 za všestrannou pomoc a oporu, kterou mi byli po celý čas přípravy této práce. Největší poděkování patří mé rodině, především mamince za energii, shovívavost a nekonečnou důvěru ve mě vkládanou po celou dobu studia.

Prohlašuji, že jsem odbornou práci na téma Stanovení hladiny vápníku v moči psů vypracovala sama a použila pouze zdroje v práci uvedené.

Obsah

	Seznam použitých zkratk	4
1	ÚVOD	6
2	LITERÁRNÍ PŘEHLED	7
2.1	Vápník a jeho význam v organismu	7
2.1.1	Rozložení vápníku v organismu	7
2.1.2	Regulace metabolismu a homeostázy vápníku	8
2.2	Hodnocení metabolismu vápníku	8
2.2.1	Koncentrace celkového vápníku v séru	9
2.2.2	Koncentrace ionizovaného vápníku v séru	9
2.2.3	Koncentrace parathormonu	9
2.2.4	Koncentrace parathormonu podobného peptidu	10
2.2.5	Metabolity vitamínu D	10
2.3	Narušení homeostázy vápníku	10
2.3.1	Hyperkalcemie	10
2.3.1.1	Příčiny hyperkalcemie	11
2.3.1.2	Důsledky hyperkalcemie	14
2.3.2	Hypokalcemie	15
2.3.2.1	Příčiny hypokalcemie	16
2.3.2.2	Důsledky hypokalcemie	19
2.4	Problematika hyperkalciurie	20
2.4.1	Příčiny hyperkalciurie	20
2.4.1.1	Hyperadrenokorticismus	21
2.4.1.2	Fanconiho syndrom	23
2.4.2	Urolitiáza	24
2.4.2.1	Kalciumoxalátová urolitiáza	24
2.4.2.1.1	Hyperoxalurie	25
2.4.2.2	Kalciumfosfátová urolitiáza	32
2.5	Zjišťování množství vápníku v moči	33
2.5.1	Frakční exkrece	33
2.5.2	Poměr vápníku ke kreatininu	35
3	CÍLE PRÁCE	36
4	MATERIÁL A METODIKA	37
4.1	Materiál	37
4.1.1	Kontrolní skupina	38
4.1.2	Věk, pohlaví	38
4.1.3	Malí knírači a yorkšírští teriéři	38
4.1.4	Nemocní psi	38
4.2	Metodika	40
4.2.1	Laboratorní vyšetření krve	40
4.2.2	Laboratorní vyšetření moči	40
4.2.3	Frakční exkrece vápníku	40
4.2.4	Poměr vápníku ke kreatininu v moči	41

4.2.5	Standardní vyšetření moči.....	41
4.2.6	Statistické zpracování výsledků.....	41
4.2.7	Projekt pokusu	42
5	VÝSLEDKY	43
5.1	Frakční exkrece vápníku	43
5.2	Poměr vápníku ke kreatininu v moči	44
5.3	Hustota moči	45
5.4	pH moči	45
5.5	Močový sediment	46
5.6	Průměrné koncentrace vápníku a kreatininu v krvi a v moči	47
5.7	Frakční exkrece vápníku a poměr vápníku ke kreatininu u hyperkal- cemických psů	47
6	DISKUZE	48
7	ZÁVĚR	61
8	SOUHRN	62
9	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	64
10	OBRAZOVÁ PŘÍLOHA	78

Seznam použitých zkratek

ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADH	antidiuretický hormon
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alkalická transferáza
BARF	syrová strava (<i>Bones And Raw Food</i>)
BI	bilirubin
Ca	vápník
CaOx	kalciumoxalát
CDV	psinka (<i>canine distemper virus</i>)
CKD	chronické onemocnění ledvin (<i>chronic kidney disease</i>)
Cl	chlór
CRF	chronické selhání ledvin (<i>chronic renal failure</i>)
creat	kreatinin
CT	počítačová tomografie (<i>computer tomography</i>)
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EDTA	etylendiamintetraacetát (<i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>)
ESWL	extrakorporální litotrypse (<i>extracorporal shock wave lithotripsy</i>)
FDA	Ústav pro kontrolu potravin a léčiv (<i>U. S. Food and Drug Administration</i>)
FE	frakční exkrece
HAC	hyperadrenokorticismus
iCa	ionizovaný vápník
K	draslík
KLMZ	Centrální klinická laboratoř pro malá zvířata VFU Brno
Leu	leukocyty
Mg	hořčík
MK	malí knírači
MRI	magnetická rezonance (<i>magnetic resonance imaging</i>)
Na	sodík
o,p'-DDD	ortho-1, para- dichlordifenylchloroethan
P_e	koncentrace elektrolytu v plazmě
PTH	parathormon

PTHrP	parathormonu podobný peptid (<i>parathyroid hormone-related peptide</i>)
PU/PD	polyurie/ polydipsie
RSS	relativní supersaturace moči (<i>relative super saturation</i>)
RTG	rentgen
Smodch	směrodatná odchylka
ST	struvit
tCa	celkový vápník (<i>total calcium</i>)
TLI	<i>trypsin-like immunoreactivity</i>
UCa/Cr	poměr vápníku ke kreatininu v moči
U_e	koncentrace elektrolytu v moči
USG	ultrasonografie
WD	weddellit
WH	whewellit
YT	yorkšírští teriéři

1 ÚVOD

Kalciumoxalátová urolitiáza psů je ve veterinární urologii aktuálním problémem. Její výskyt ve srovnání s dalšími minerálními typy urolitů stoupá. V současné době není známo jiné než invazivní řešení tohoto onemocnění, které s sebou vždy nese určité riziko pro pacienta. Kalciumoxalátová urolitiáza je multifaktoriální onemocnění, není proto jednoduché určit všechna rizika s ní spojená a zajistit tak spolehlivou prevenci.

Vysoká koncentrace vápníku v moči je známým rizikovým faktorem v etiologii kalciumoxalátové urolitiázy. Ve veterinární praxi se běžně nevyužívá žádného konkrétního parametru, který by disponoval referenčními rozmezími a umožňoval tak objektivně zhodnotit stav vápníku v moči psů. Takový parametr by mohl naleznout uplatnění v rámci prevence (obzvláště žádoucí u predisponovaných plemen), kontroly účinnosti terapie a zhodnocení rizika recidivy.

Ve své práci jsem se zaměřila na možnosti stanovení vápníku v moči psů a využitelnost těchto metod u konkrétních skupin zdravých a nemocných psů.

2 LITERÁRNÍ PŘEHLED

2.1 VÁPŇÍK A JEHO VÝZNAM V ORGANISMU

Vápník patří mezi minerály, jež jsou organismem vyžadovány v nejvyšších množstvích. Tento prvek sehrává významnou roli v pevnosti kostí a zubů, aktivně se podílí na srážení krve, na přenosu nervového vzruchu, svalové kontrakci, podstatná je též jeho funkce membránová. Jedná se o zásadní minerál (BARRETTE, 1987).

2.1.1 ROZLOŽENÍ VÁPŇÍKU V ORGANISMU

Vápník je nutné organismu poskytovat z potravy (BLANCHARD, 2012). Psi mají obecně vyšší požadavky na množství vápníku obsaženého v potravě v porovnání s jinými živočišnými druhy včetně člověka. To je způsobeno sníženou schopností kůže syntetizovat vitamin D. Jeho koncentrace v kůži tedy nestoupá za přítomnosti UV záření, jako tomu je u jiných druhů (HOW et al., 1994).

Denní příjem vápníku u psů by se měl pohybovat v rozmezí 100 až 200 miligramů na kilogram živé hmotnosti. Potřebné množství může kolísat dle věku (větší potřeba je u rostoucích štěňat, nižší u stárnoucích psů), dle reprodukčního období, případně s ohledem na probíhající onemocnění. Zdrojem vápníku jsou mléčné produkty a kosti (BLANCHARD, 2012).

Ve skeletu se nachází 99 % vápníku, zbylé procento je obsaženo především v buňkách, nepatrné množství vápníku je přítomno také v extracelulární tekutině (BLANCHARD, 2012).

V krvi se kalcium vyskytuje ve třech formách. U klinicky zdravých psů se 34 % vápníku nachází ve formě vázané na proteiny, 10 % tvoří komplexy s anionty (sulfát, bikarbonát, fosfát, citrát) a 56 % zaujímá vápník ve formě ionizované (volné). Ionizovaný vápník, tedy biologicky aktivní frakce vápníku, je citlivým indikátorem patologických stavů (SCHENCK and CHEW, 2005). V případě akutních změn v koncentracích ionizovaného vápníku se uplatňuje pufrční systém kalcia vázaného na proteiny (SCHENCK and CHEW, 2003). Vápník v této formě není biologicky dostupný, v případě vychýlení kalciové rovnováhy ve směru hypokalcemie však funguje jako rezerva rychle zajišťující úpravu kalcemického stavu. Sníží-li se koncentrace plazmatických bílkovin,

dojde k poklesu koncentrace celkového vápníku. Hodnota ionizované frakce však zůstává beze změn. Míra vazby vápníku na proteiny krevní plazmy závisí na pH plazmy. Při acidóze vzrůstá ionizovaná forma, při alkalóze naopak frakce vázaná na proteiny (MURRAY, 2002).

2.1.2 REGULACE METABOLISMU A HOMEOSTÁZY VÁPŇÍKU

Organismus směřuje vždy k udržení sérové hladiny ionizovaného vápníku (BARRETTE, 1987). Homeostáza vápníku je regulována prostřednictvím aktivity parathormonu (PTH) a 1,25- dihydroxycholecalciferolu (kalcitriol) v kostech, ve střevech a v ledvinách. Při snížení koncentrace sérového ionizovaného vápníku vzrůstá tvorba PTH (BARTGES et al., 2004). Tento hormon stimuluje produkci 25- hydroxycholecalciferolu (kalcidiol) játry a kalcitriolu ledvinami. Kalcitriol podporuje vstřebání kalcia ze střeva. Prostřednictvím PTH zvyšuje množství a aktivitu osteoklastů, čímž stimuluje resorpci vápníku z kosti. Parathormon účinkuje rovněž v ledvinných tubulech, kde inhibuje resorpci tubulárního fosfátu. Tím zajišťuje zvýšení jeho vylučování močí. Tento proces zpomaluje vzestup fosfatemie, která vzniká jako následek kostní resorpce. Parathormon rovnoměrně zvyšuje tubulární reabsorpci kalcia pro obnovení koncentrace ionizovaného vápníku. Zvýšení množství této frakce vede k útlumu uvolňování PTH a k poklesu produkce kalcitriolu. Mobilizace vápníku z kosti je snížena. Klesá též střevní absorpce kalcia. Zároveň se zvyšuje močová exkrece vápníku (BARRETTE, 1987).

V případě vzestupu kalcemie je aktivita parathormonu nízká. Aktivní úlohu zaujímá kalcitonin. Kalcitonin vykazuje opačné účinky než parathormon. Redukuje osteoklastickou aktivitu a snižuje další přísun vápníku do krevní plazmy (BARRETTE, 1987).

Hladina celkového vápníku v krevní plazmě nebo séru u psů se fyziologicky pohybuje v rozmezích 2,3-2,9 mmol/l (ROZANSKI and RUSH, 2007).

2.2 HODNOCENÍ METABOLISMU VÁPŇÍKU

Biochemické laboratoře většinou stanovují vápník společně s fosforem, jelikož oba zmíněné analyty disponují podobnými regulačními mechanismy. Využívány jsou metody fotometrické (plamenová fotometrie, atomová absorpční spektrofotometrie), kolorimetrické, titrační či metody využívající iontově selektivních elektrod (BAIRD, 2011;

DE BRITO GALVAO et al., 2011), v případě zjišťování koncentrace parathormonu se uplatňují metody radioimunologické (TORRANCE and NACHREINER, 1989).

2.2.1 KONCENTRACE CELKOVÉHO VÁPŇÍKU V SÉRU

Celkový vápník (*total calcium*, tCa) patří mezi nejčastěji stanovované parametry v krevním séru. Obvykle se měří za použití kolorimetrických metod. Za přítomnosti hyperlipidemie nebo hemolytických stavů může být koncentrace tCa falešně zvýšená. Ačkoliv biologicky aktivní frakci je vápník ionizovaný (iCa), při zhodnocování jeho hladiny se často spoléhá na hodnoty tCa (DE BRITO GALVAO et al., 2011).

2.2.2 KONCENTRACE IONIZOVANÉHO VÁPŇÍKU V SÉRU

Ionizovaný vápník je lepším indikátorem onemocnění, obzvláště při hodnocení hyperkalcemických stavů (LADENSON et al., 1979). Může být měřen v séru nebo v heparinizované plazmě. Pro co nepřesnější výsledky by měl být vzorek udržován v anaerobním prostředí, jelikož sloučením krevního séra a vzduchu může dojít k falešnému snížení koncentrace iCa. Existují však druhově specifické pH přísady, které umožňují uchovávat vzorky v aerobním prostředí (DE BRITO GALVAO et al., 2011). Na trhu jsou dostupné přenosné analyzátoary, které umožňují získat hodnoty ionizovaného vápníku přímo v ordinaci. V současné době se tato metoda ve veterinární medicíně příliš nevyužívá. Ačkoli je tato frakce velmi významným parametrem úrovně homeostázy v organismu, stále se preferuje stanovování celkového vápníku a albuminu, zřejmě pro nižší finanční i technickou náročnost (ČERMÁKOVÁ, 2012).

2.2.3 KONCENTRACE PARATHORMONU

Ke stanovení hladiny parathormonu se využívá radioimunologických metod, které stanoví koncentraci aktivního hormonu v krvi. Měření koncentrace PTH je však zatíženo nízkou dostupností a náročnými podmínkami provedení (TORRANCE and NACHREINER, 1989). K měření může být použito krevní sérum nebo separované vzorky plazmy (DE BRITO GALVAO et al., 2011). Pro relevantní interpretaci je vyžadována hladovka 12 hodin a minimální fyzická námaha (TORRANCE and NACHREINER, 1989). Před analýzou je nutné vzorky uchovat v chladu či v mrazu. Parathormon by měl být zhodnocen ve stejném čase jako iCa (DE BRITO GALVAO et al., 2011).

2.2.4 KONCENTRACE PARATHORMONU PODOBNÉHO PEPTIDU

Parathormonu podobný peptid (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) je hormon vylučovaný některými maligními buňkami. Může se vázat na PTH receptory v ledvinách a kostech a vyúsťuje v maligní hyperkalcemii. Je citlivý k degradaci. V porovnání se sérem se zdá být stabilnější v separované plazmě odebrané do zkumavek obsahujících etylendiamintetraacetát (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*). Krevní plazma by měla být před analýzou uchovávána v chladu (DE BRITO GALVAO et al., 2011).

2.2.5 METABOLITY VITAMINU D

Metabolity jsou u všech živočišných druhů chemicky identické. Dobrým indikátorem příjmu vitamínu D je hladina sérové koncentrace kalcidiolu. Pro měření lze použít separovanou plazmu i sérum, vzorky by však měly být chráněny před světlem, aby se zabránilo jejich degradaci. Aktivním metabolitem vitamínu D je kalcitriol, jehož laboratorní analýza však zatím není lehce dostupná (DE BRITO GALVAO et al., 2011). Koncentraci kalcitriolu u lidí se selháním ledvin výrazně ovlivňuje forma ledvinného selhání. U 59 % lidí s akutním renálním selháním byla hladina tohoto metabolitu snížena. GERBER et al. (2003) studovali psy s akutním i chronickým selháním ledvin. V obou případech došlo k poklesu koncentrace kalcitriolu, avšak u většiny psů se hodnoty pohybovaly v referenčních mezích. Nebyly zaznamenány významné rozdíly mezi hodnotami naměřenými u pacientů s chronickým selháním od hodnot stanovených u pacientů se selháním akutním.

2.3 NARUŠENÍ HOMEOSTÁZY VÁPŇÍKU

2.3.1 HYPERKALCEMIE

Hyperkalcemii lze dle většiny laboratoří definovat jako stav, kdy hodnoty vápníku v krevní plazmě u psů převyšují 3 mmol/l (SVOBODA and DOUBEK, 1998).

Různé stupně hyperkalcemie se mohou vyskytnout jako artefakty (např. lipidemie, vzorek kontaminovaný detergentem), což může přechodně souviset s hemokonztrací, hyperproteinémií, hypoadrenokorticismem nebo těžkou hypotermií. Hyperkalcemie též bývá trvalou patologickou abnormalitou přidruženou k mnoha problémům, mezi něž patří maligní neoplazie, hypoadrenokorticismus, primární hyperparatyreózu, renální selhání.

Méně časté příčiny hyperkalcemie, zahrnují otravu vitamínem D, granulomatózní zánětlivá onemocnění, výraznou osteolýzu. Přibližně 70 % hyperkalcemických psů je azotemických, avšak u psů s primární hyperparatyreózou je azotemie vzácná (DE BRITO GALVAO et al., 2011; FELDMAN et al., 2010; SCHENCK et al., 2006).

U mladých psů velkých plemen se může objevit mírná hyperkalcemie, která je odrazem zrychleného obratu vápníku spojeného s rapidním růstem kostí (FELDMAN et al., 2010).

2.3.1.1 PŘÍČINY HYPERKALCEMIE

Mezi nejčastější příčiny hyperkalcemie u psů a koček jsou řazeny **neoplazie**, které postihují jinou tkáň než tkáň příštítných tělísek. Jedná se převážně o lymfomy (KRUGER et al., 1996). CHEW a MEUTEN (1982) prokázali přítomnost těchto neoplazií u 40 % hyperkalcemických psů. Maligní buňky uvolňují kalcemické faktory, které zesilují osteoklastickou kostní resorpci a především pak tubulární resorpci vápníku. U psů postižených lymfomem či adenokarcinomem análního váčku je za primární mediátor hyperkalcemie považován PTH-rP (KRUGER et al., 1996). Psi s lymfomem a s detekovatelným PTH-rP však mohou být i normokalcemičtí (KUBOTA et al., 2002). Působením PTH-rP dochází ke kostní resorpci, reabsorpci vápníku v distálním tubulu, k inhibici reabsorpce fosforu v proximálním tubulu. Tento peptid dále stimuluje aktivitu renální 1 α -hydroxylázy (KRUGER et al., 1996).

Druhým nejčastějším onemocněním, jež je doprovázeno hyperkalcemií, je **hypoadrenokorticismus** (CHEW and MEUTEN, 1982). Podle výsledků různých studií se hyperkalcemie objevuje u 28-45 % psů s hypoadrenokorticismem (KLEIN and PETERSON, 2010; LATHAN and TYLER, 2005; PETERSON and FEINMAN, 1982). Hyperkalcemie postihující psy s Addisonovou chorobou většinou nevyústí ve vážné klinické příznaky. Zahájením infuzní terapie a hormonální suplementace se hladina vápníku obvykle vrací do fyziologických rozmezí (KLEIN and PETERSON, 2010). Mechanismus vzniku hyperkalcemie zde není přesně znám. Předpokládá se vliv snížené glomerulární filtrace na retenci vápníku. Další pravděpodobnou příčinou je zvýšená renální reabsorpce vápníku vyplývající ze sníženého objemu cirkulující tekutiny (KRUGER et al., 1996).

Při **chronickém onemocnění ledvin** (*chronic kidney disease*, CKD) psů a koček se může objevit hyperkalcemie. Mnoho pacientů s CKD má však hodnoty tCa v referenčních rozmezích. Významná hyperkalcemie může způsobit renální selhání, případně se vyvinout jako následek CKD. U 11 % sledovaných psů s CKD se vyskytovaly zvýšené hodnoty tCa, přičemž hodnoty iCa se nacházely ve fyziologických rozmezích (DE BRITO GALVAO et al., 2011).

Primární hyperparatyreóza je obvykle diagnostikována nálezem mírné až středně těžké hyperkalcemie u psů s normální renální funkcí a nepřiměřeně zvýšenou koncentrací intaktního sérového PTH (FELDMAN et al., 2010).

Primární kostní tumory i maligní tumory s metastázami do kostí (např. adenokarcinom mléčné žlázy, prostaty, lymfom) způsobují resorpci kostí a tím též vedou k hyperkalcemii. Ke kostní resorpci dochází nejčastěji prostřednictvím nádorové sekrece prostaglandinu E₂, interleukinu 6 nebo tumor nekrotizujícího faktoru. Ačkoli kostní neoplazie patří mezi časté příčiny hyperkalcemie u lidí, u psů a koček způsobují hyperkalcemii vzácně. Hyperkalcemii může způsobit též septická osteomyelitida (KRUGER et al., 1996).

K hyperkalcemii mohou vést **granulomatózní onemocnění** (např. blastomykóza). Granulomatózní tkáň je schopna přeměny kalcidiolu na kalcitriol (KRUGER et al., 1996).

U psů byla jako příčina hyperkalcemie popsána **intoxikace vitaminem D** obsaženým v cholekalciferolových rodenticidech. Hyperkalcemie může být vzácně způsobena předávkováním analogy vitamínu D (KRUGER et al., 1996). Byl též popsán případ hyperkalcemie vyvolané nadměrným množstvím vitamínu D v komerční dietě (MELLANBY et al., 2005).

KRUGER et al. (1996) uvádí jako již prokázanou příčinu hyperkalcemie u koček požití kladivníku denního (*Cestrum diurnum*). U psů zatím nebyl podobný případ publikován. Jedná se o pokojovou rostlinu, která je dostupná i v České republice. Listy kladivníku denního obsahují biologicky aktivní kalcidiol a kalcitriol. Ty se v rostlině nacházejí ve formě volné i ve formě vázané na glykosidy (PREMA and RAGHURAMULU, 1994). Intoxikace kladivníkem denním byla také popsána u skotu, prasat a koní (DURAND et al., 1999; KASALI et al., 1977; KROOK et al., 1975). CHENNAIAH et al. (2004) prokázali, že přidávání rozmělněných listů kladivníku denního do drůbeží potravy zvyšuje tloušťku vaječné skořápky a tím snižuje ekonomické ztráty

způsobené její křehkostí. Mezi další potenciálně nebezpečné rostliny patří *Solanum malacoxylon* (není český název) či trojštět žlutavý (*Trisetum flavescens*) (DAVIES and SHELL, 2007).

Příčiny hyperkalcemie jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Příčiny hyperkalcemie (dle PETERSONA, 2014)

Na příštítých těliscích závislé
Spojené s malignitami <ul style="list-style-type: none"> - humorální maligní hyperkalcemie - adenokarcinom paranálních váček - karcinom (plic, pankreatu, nosní dutiny, štítné žlázy, mléčné žlázy, dřeně nadledvin) - thymom - hematologické malignity <ul style="list-style-type: none"> - lymfom - multipní myelom - myeloproliferativní onemocnění - leukemie - metastatické/ primární kostní neoplazie
Idiopatická hyperkalcemie
Chronické selhání ledvin
Hypoadrenokorticismus
Hypervitaminóza D <ul style="list-style-type: none"> - iatrogenní - rostliny (kalcitriolové glykosidy) - rodenticidy (cholecalciferol)
Granulomatózní onemocnění <ul style="list-style-type: none"> - blastomykóza - dermatitida - panikulitida - postinjekční reakce
Akutní selhání ledvin
Nemaligní kostní léze <ul style="list-style-type: none"> - osteomyelitida (bakteriální / mykotická) - hypertrofická osteodystrofie - difuzní osteoporóza
Vápník obsahující střevní vazače fosfátů (uhličitan vápenatý)
Nadměrná suplementace vápníku
Na příštítých těliscích nezávislé
<ul style="list-style-type: none"> - primární hyperparatyreóza

2.3.1.2 DŮSLEDKY HYPERKALCEMIE

Mezi orgány nejcitlivější k hyperkalcemii patří ledviny. Narušení jejich funkce a morfologie vede k většině klinických příznaků spojených s hyperkalcemií (KRUGER et al., 1996).

Příznaky spojené s hyperkalcemií závisí na primární příčině, která hyperkalcemii vyvolala a na rozsahu a stupni změn v hladinách sérového vápníku. Projevy zahrnují slabost, letargii, polyurii a polydipsii (PU/PD), inapetenci a zvracení. I přes identicky změněné hladiny jsou však klinické příznaky velmi individuální. Jako časný příznak se obvykle pozoruje PU/PD. Vážnost klinických projevů a vývoj poškození v důsledku hyperkalcemie nezávisí pouze na jejím stupni. Ovlivněn je též rychlostí vývoje a délkou trvání. U psů se stejnou hodnotou hyperkalcemie lze zaznamenat velmi rozdílné klinické příznaky (tabulka 2). U psa s primární hyperparatyreózou se může objevit pouze PU/PD, zatímco u psa s lymfomem či adenokarcinomem análního váčku dochází navíc ke zvracení a anorexii. Příznaky hyperkalcemie mohou být nespecifické (např. letargie, anorexie, PU/PD, dehydratace), případně se vztahovat k močovému systému (např. hematurie, polakisurie, dysurie spojená s urolitiázou), gastrointestinálnímu (např. zvracení, konstipace), neuromuskulárnímu (např. slabost, křeče) nebo srdečnímu systému (např. arytmie) (DE BRITO GALVAO et al., 2011).

Hyperkalcemie snižuje citlivost ledvinných tubulů k antidiuretickému hormonu (ADH). Snížením množství extracelulární tekutiny dochází k redukci úrovně glomerulární filtrace, která je ztížena přímým vazokonstrikčním účinkem vápníku na aferentní glomerulární arterioly. Snížené množství sodíku přítomného v tubulech zvyšuje zpětné vstřebávání vápníku. Tím se hyperkalcemie zvýrazňuje. Rozvoj hyperkalcemie směřuje k narušení renálních funkcí reverzibilními procesy, které nemusí ovlivnit strukturu ledvin, ani nutně způsobit nevratnou ztrátu nefronu. Riziko vzniku ireverzibilních změn však představuje ukládání kalciumfosfátu do ledvin (nefrokalcinóza). V různé míře k němu může dojít při závažné hyperkalcemii. Depozita kalciumfosfátu poškozují nefrony. Při vysokém množství destruovaných nefronů dochází ke ztrátě funkční ledvinné masy a následně k poškození renálních funkcí. Trvalá hyperkalcemie může být příčinou významného strukturálního onemocnění ledvin (FELDMAN et al., 2010; KRUGER et al., 1996).

U psů s výraznou hyperkalcemií lze zaznamenat zvýšenou koncentraci vápníku v moči a zvýšené hodnoty frakční exkrece vápníku (KRUGER et al., 1996).

Hyperkalcemie je predispozičním faktorem pro vznik urolitů složených z vápenatých solí (kalciumoxalát, kalciumfosfát). Studie, do níž bylo zařazeno 72 psů postižených primární hyperparatyreózou, prokázala přítomnost vápník obsahujících urolitů u 31 % pacientů (KRUGER et al., 1996).

Důsledky a klinické příznaky hyperkalcemie shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2: Důsledky a klinické příznaky hyperkalcemie

Důsledky	Klinické příznaky
Narušení renálních funkcí	anorexie, inapetence, zvracení, letargie, slabost, křeče, hematurie, konstipace, arytmie
Nefrokalcinóza	
Urolitiáza (kalciumoxalátová/kalciumfosfátová) - při obstrukci	hematurie, polakisurie inapetence, zvracení, hematurie, polakisurie, dysurie, arytmie

2.3.2 HYPOKALCEMIE

Při hypokalcemii se pohybuje hladina vápníku v krevní plazmě u psů pod hodnotou 1,75 mmol/l (SVOBODA and DOUBEK, 1998).

Koncentrace ionizované i na proteiny vázané frakce vápníku jsou ovlivňovány mnoha faktory. Hodnoty celkového vápníku nemusí nutně korelovat s ionizovanou frakcí. Ta tudíž není jednoznačným indikátorem klinické hypokalcemie. Jelikož vysoké procento z celkového vápníku tvoří vápník vázaný na proteiny, bude ke snížení jeho hladiny docházet při hypoalbuminemii. Množství celkového vápníku lze vypočítat při znalosti hodnot albuminu nebo celkového proteinu následovně (WILLARD and TVEDTEN, 2011):

$$cCa \text{ (mg/dl)} = mCa \text{ (mg/dl)} - Alb \text{ (g/dl)} + 3,5$$

$$cCa \text{ (mg/dl)} = mCa \text{ (mg/dl)} - [0,4 \times tP \text{ (g/dl)}] + 3,3$$

cCa...hodnota vápníku v séru přizpůsobená hladině albuminu

mCa...naměřená koncentrace tCa

Alb...koncentrace albuminu

tP...celkový protein

Pro přepočítání na jednotky standardně používané v našich podmínkách by bylo možné za využití konverzních faktorů modifikovat vzorec následujícím způsobem (Oddělení laboratorní medicíny Středomoravská nemocniční, © 2011- 2015):

$$cCa \text{ (mmol/l)} \times 4 = mCa \text{ (mmol/l)} \times 4 - \frac{Alb \text{ (g/l)}}{10} + 3,5$$

$$cCa \text{ (mmol/l)} \times 4 = mCa \text{ (mmol/l)} \times 4 - \frac{0,4 \times tP \text{ (g/l)}}{10} + 3,3$$

K ověření přítomnosti hypokalcemie je tedy vhodné změřit hladinu albuminu. Mírná hypokalcemie při současné hypoalbuminemii většinou nevyvolává potíže v metabolismu vápníku (FRENCH et al., 2013).

Rovnováha mezi ionizovaným vápníkem a na proteiny vázaným vápníkem je ovlivňována hodnotami pH krve. Acidóza zvyšuje ionizovanou frakci, zatímco alkalóza ji snižuje, hladina celkového vápníku však není narušena. Proto se u acidemického zvířete nemusí vyskytovat příznaky hypokalcemie i při velmi snížené koncentraci tCa. Naopak u alkalemického zvířete může docházet k projevům hypokalcemie i přes to, že se hladiny tCa nachází v referenčních mezích. Proto by při stanovování kalcemie kromě hladiny albuminu měla být též stanovována hladina bikarbonátu a anionové okno (*anion gap*) (FRENCH et al., 2013).

Ke stanovení hladiny vápníku v séru slouží zkumavky s aktivátorem srážení. Pro stanovení vápníku v plazmě se používají heparinizované zkumavky (FRENCH et al., 2013). K odběru krve by nemělo být využíváno citrátových, oxalátových zkumavek či zkumavek s EDTA. Tato činidla se s vápníkem váží a snižují tak jeho dostupnost pro měření (HENDRIX and SIROIS, 2007). Dochází k falešné hypokalcemii, kdy hodnoty vápníku mohou klesnout až pod 2 mg/l. Takovýto pokles by za standardních podmínek odběru nebyl slučitelný se životem (FRENCH et al., 2013).

2.3.2.1 PŘÍČINY HYPOKALCEMIE

Hypokalcemie může být způsobena sníženou absorpcí vápníku gastrointestinálním systémem, zvýšenou exkrecí vápníku ledvinami, případně inhibicí osteolýzy (FRENCH et al., 2013). Nejčastější příčinou hypokalcemie bývá poporodní eklampsie, akutní a chronické renální selhání, malasimilační syndrom a primární hypoparatyreóza (WILLARD and TVEDTEN, 2011).

Poporodní eklampsie je definována jako poporodní hypokalcemie nebo kalcemie spojená s laktací. Hypokalcemii lze detekovat též před porodem (DROBATZ and CASEY, 2000). Vyskytuje se především u malých či středních plemen psů. Postihuje feny s vyšším počtem štěňat ve vrhu či s nadměrnou tvorbou mléka. Hladina vápníku při poporodní eklampsii může klesnout pod 1,7 mmol/l. Klinické příznaky zahrnují tonicko-klonické křeče až poruchy vědomí. Může dojít i k úhynu (SVOBODA et al., 2001). Ve studii DROBATZE a CASEYHO (2000) nedošlo u 19 % fen s eklampsií ke klinické manifestaci hypokalcemie. Celkem 39 % fen již v minulosti mělo štěňata. Žádná fena dříve eklampsii neměla.

K hypokalcemii v důsledku **chronického selhávání ledvin** dochází pomalu a postupně (GARCÍA-RODRÍGUEZ et al., 2003). Již v raných stádiích CRF se zvyšuje produkce a uvolňování PTH (POLZIN and OSBORNE, 1995). Jako příčina je uváděna snížená produkce kalcitriolu a mírné snížení hladiny ionizovaného vápníku (SLATOPOLSKY et al., 2001). Tím je udržována normokalcemie po dlouhou dobu. Bez závažnější symptomatologie může hypokalcemie provázet chronické selhávání ledvin, dokud nevznikne chronická **sekundární renální hyperparatyreóza**. Mnohem častěji a výrazněji je však hypokalcemií doprovázeno **akutní selhání ledvin**, především v důsledku nárůstu koncentrace fosforu (DAVIES and SHELL, 2007). Typicky se hypokalcemie vyskytuje při otravách nemrznoucími kapalinami (etylenglykol). Příčinou je precipitace vápníku s oxalátem, který patří mezi metabolity etylenglykolu (FRENCH et al., 2013).

Klinicky se manifestující hypokalcemii u neazotemických a nelaktujících psů způsobuje nejčastěji **primární hypoparatyreóza** (WILLARD and TVEDTEN, 2011). Klinické příznaky zahrnují záchvaty, ataxii, zákal čočky. Charakteristická je přítomnost hypokalcemie spolu se zvýšenou hladinou fosfátu a s hladinami hořčíku v referenčních mezích. U psů je onemocnění většinou způsobeno lymfocytární infiltrací, atrofii a fibrózou příštítných tělísek. Současně nízká hladina PTH diagnózu primární hypoparatyreózy potvrzuje (FRENCH et al., 2013).

Malasimilační syndrom je charakterizován neschopností dostatečně zpracovat přijaté živiny. Malasimilace může mít dvě příčiny. Může se jednat o nedostatečné vstřebávání ze střeva (malabsorpce) nebo o stavy spojené s nedostatečným trávením (maldigestce). Klinická manifestace těchto stavů zahrnuje průjmy a chronické hubnutí (GRYM, 2004).

Nutriční sekundární hyperparatyreóza se vyskytuje u jedinců se zvýšeným příjmem fosfátu a redukováným příjmem vápníku nebo vitamínu D v dietě. Hodnoty ionizovaného kalcia jsou nízké a stimulují PTH ke kostní resorpci. Příštítná tělíska tedy obvykle zajistí normokalcemii, ovšem na úkor vápníku obsaženého v kostech. Mezi nejčastější příznaky patří kulhání, bolestivost kostí, osteopenie a patologické fraktury (FRENCH et al., 2013).

Obstrukce močových cest bývá kromě hyperfosfatemie, hyperkalemie a azotemie doprovázena hypokalcemií (DAVIES and SHELL, 2007), která vzniká sekundárně jako reakce na hyperfosfatemii (FELDMAN and NELSON, 2004).

Na hladinu vápníku v krvi má vliv **infekce virem psinky** (CDV, *canine distemper virus*). Virové inkluze způsobují degeneraci příštítných tělísek, snižují jejich aktivitu v procesu tvorby PTH a tím vedou k hypokalcemii. Ačkoli nakažení psi obvykle projevují neurologické příznaky, v nervové tkáni se vyskytují pouze minimální léze. WEISBRODE a KRAKOWKA (1979) se domnívají, že může virem indukovaná paratyreoidální dysfunkce podporovat poruchy nervové činnosti.

Mírná hypokalcemie, obvykle bez typických příznaků, bývá běžná při **akutní pankreatitidě**. Mechanismus vzniku je neznámý. Předpokládá se, že vápník je zde využit k tvorbě solí s mastnými kyselinami. Ty jsou uvolňovány z peripankreatického tuku za působení lipáz. Zánětlivě změněná tkáň pankreatu vylučuje glukagon. Tento proces podporuje uvolnění kalcitoninu ve štítné žláze (FRENCH et al., 2013). Pankreatitidu jako příčinu hypokalcemie lze potvrdit zhodnocením hladiny sérové lipázy, TLI (*trypsin-like immunoreactivity*) a provedením ultrasonografie břicha (WILLARD and TVEDTEN, 2011).

Hypokalcemie byla též popsána u **nádorů parafolikulárních C-buněk štítné žlázy** (PATNAIK et al., 1978).

Příčiny hypokalcemie uvádí tabulka 3.

Tabulka 3: Příčiny hypokalcemie

Nepatologické příčiny
- použití nevhodných antikoagulancií (EDTA, citrát, oxalát)
Patologické příčiny
- Na příštítých těliscích závislé
- poporodní eklampsie
- primární hypoparatyreóza
- nutriční sekundární hyperparatyreóza
- renální sekundární hyperparatyreóza
- pankreatitida
- Na příštítých těliscích nezávislé
- malasimilační syndrom
- hyperkalcitoninismus (tumor C-buněk)
- otrava nemrznoucími směsmi (ethylenglykol)
Přechodné příčiny
- hypoproteinemie

2.3.2.2 DŮSLEDKY HYPOKALCEMIE

Kalcium zajišťuje integritu buněčných membrán. Jeho nedostatek umožňuje vstup sodíku do buněk. Následuje membránová depolarizace (ROZANSKI and RUSH, 2007). Je-li pokles hladiny ionizovaného vápníku natolik výrazný, že jeho množství nepokrývá potřeby svalů a nervů k plnění jejich funkcí, dojde ke klinickým projevům hypokalcemie (WILLARD and TVEDTEN, 2011). Tento stav se může projevit akutním nástupem nervosvalových potíží, které zhoršuje pohybová aktivita a vzrušení. Mezi další klinické příznaky patří zrychlené dýchání, nervozita, záškuby svalů, intenzivní škrábání hlavy, difuzní bolestivost. S dalším poklesem koncentrace vápníku dochází ke svalovému třesu, ataxii, rigiditě svalů, ztuhlé chůzi, ztuhnutí mimických svalů, epileptiformním křečím či těžkým tetaniím (DAVIES and SHELL, 2007).

Komplikací chronického selhávání ledvin (CRF, *chronic renal failure*) bývá sekundární hyperparatyreóza, která vzniká v důsledku hypokalcemie. Při onemocnění ledvin dochází ke snížené syntéze kalcitriolu. Tento stav vede k narušení střevní absorpce vápníku a ke vzniku rezistence skeletu vůči účinkům parathormonu. Zvýšená hladina ionizovaného vápníku v séru psů s chronickým selháním ledvin nesnižuje uvolňování parathormonu. Hypokalcemie tudíž není jediným spouštěcím faktorem sekundární hyperparatyreózy u pacientů s chronickým selháním ledvin (LOPEZ-HILKLER et al., 1986).

Studie *in vitro* prokázaly, že kalcitriol tlumí syntézu a sekreci PTH. V příštích těliscích se nachází receptory pro kalcitriol. U psů s chronickou urémií je množství těchto receptorů sniženo. Koncentrace kalcitriolu v krevním séru klesá a jeho inhibiční vliv na syntézu PTH je redukován. Tím je vznik sekundární hyperparatyreózy u psů s chronickým selháváním ledvin usnadněn (BROWN et al., 1989).

Parathormon působí jako významný uremický toxin. Zvyšuje hladinu vápníku v buňkách a tím narušuje jejich funkce. Vápník se kumuluje v šedé a bílé hmotě mozkové a podmiňuje rozvoj apatie. U pacientů s tři dny trvajícím urémií došlo k nárůstu koncentrace vápníku o 47 % v šedé a o 66 % v bílé hmotě mozkové za současného mírného snížení koncentrace kalcia v krevní plazmě a v cerebrospinálním moku. Za tento fenomén jsou pravděpodobně zodpovědné metabolické důsledky urémie (metabolická acidóza, sekundární hyperparatyreóza) (ARIEFF and MASSRY, 1974).

2.4 PROBLEMATIKA HYPERKALCIURIE

Hyperkalciurii lze definovat jako nadměrné vylučování vápníku do moči za 24 hodin (KHAMZIN, 2004). K tomuto stavu může docházet při současné hyperkalcemii (hyperkalcemická hyperkalciurie), ale také při normokalcemii (normokalcemická hyperkalciurie) (KUČERA, 2007).

2.4.1 PŘÍČINY HYPERKALCIURIE

Hyperkalcemická hyperkalciurie se vyskytuje jako reakce na hyperkalcemii. Do této kategorie patří dle GISSELMANA et al. (2009) resorpční hyperkalciurie. Je výsledkem primární hyperparatyreózy, která je příčinou parathormonem zprostředkované mobilizace vápníku z kostí. Parathormon rovněž způsobuje zvýšenou absorpci vápníku v renálních tubulech (KAWACIUK, 2009).

Normokalcemická hyperkalciurie může být způsobena zvýšeným vstřebáváním vápníku ze střeva (absorpční hyperkalciurie) či sníženou resorpcí vápníku v ledvinných tubulech (renální hyperkalciurie).

Absorpční hyperkalciurie se projevuje pouze po nakrmení, a to i v případě normálních hladin vápníku v dietě. Příčinou této abnormality je zvýšená tvorba kalcitriolu v ledvinách, zvažuje se i možná souvislost s hypofosfatemii (v humánní urologii označováno jako *phosphate leak*) (DRLÍK, 2013), která je způsobena střevní abnormalitou

a vede k hypervitaminóze D. Po nakrmení stoupá hladina vápníku v krvi, což vede k poklesu hladiny PTH. Snižuje se zpětná resorpce kalcia v ledvinných tubulech vyústující v hyperkalciurii. Absorpční hyperkalciurie je považována za nejčastější příčinu hyperkalciurie u malých kníračů (KUČERA, 2007; LULICH et al., 1991).

Renální hyperkalciurie je způsobena sníženým vstřebáváním vápníku z glomerulárního filtrátu nezávisle na množství vápníku v krmivu, tedy i v případě, že je pacient nalačno. Klesající hladina vápníku v krvi stimuluje produkci PTH a tím i zvýšenou syntézu kalcitriolu (KUČERA, 2007).

Hyperkalciurie může být zapříčiněna zvýšeným obsahem vápníku, sodíku, vitamínu D a vitamínu C v dietě, okyselující dietou, příjmem acidifikátorů moči a některých léčiv (např. kličková diuretika, glukokortikoidy). Hyperkalciurie doprovází také některá onemocnění, jako je hyperadrenokorticismus či Fanconiho syndrom (GISSELMAN et al., 2009). Příčiny hyperkalciurie shrnuje tabulka 4.

Tabulka 4: Příčiny hyperkalciurie

Normokalcemická
<ul style="list-style-type: none"> - Renální <ul style="list-style-type: none"> - hyperadrenokorticismus - Fanconiho syndrom - léčiva (kličková diuretika, glykokortikoidy) - Absorpční <ul style="list-style-type: none"> - střevní abnormality - Z dietních příčin <ul style="list-style-type: none"> - zvýšený příjem vápníku, sodíku, vitamínu D a vitamínu C - okyselující dieta
Hyperkalcemická
<ul style="list-style-type: none"> - Resorpční <ul style="list-style-type: none"> - primární hyperparatyreóza

2.4.1.1 HYPERADRENOKORTICISMUS (Cushingův syndrom)

Hyperadrenokorticismus patří mezi nejčastěji se vyskytující endokrinopatie psů. Vyznačuje se chronickým nadbytkem glukokortikoidů (SVOBODA and DOUBEK, 1998).

Glukokortikoidy ovlivňují metabolismus sacharidů, proteinů, lipidů, vápníku a fosforu (SVOBODA and DOUBEK, 1998).

Spontánní hyperadrenokorticismus postihuje obvykle psy ve středním a vyšším věku. Postižené bývají častěji feny než psi. Onemocnění se v České republice nejčastěji diagnostikuje u pudlů a jezevčků. Z velkých plemen je predisponován boxer (SVOBODA and DOUBEK, 1998).

Ztráta bílkovinných struktur, ke které při onemocnění dochází, se projeví vznikem pendulujícího břicha (centripetální obezita), zpomaleným hojením ran, celkovou svalovou slabostí až myastenii (SVOBODA and DOUBEK, 1998) a osteoporózou, kterou prohlubuje zvýšená ztráta vápníku močí (TANAGHO and McANINCH, 2006).

Glukokortikoidy ovlivňují metabolismus vápníku prostřednictvím inhibice jeho střevní absorpce. Snižují reabsorpci kalcia a fosforu v ledvinách. Díky efektu parathormonu však nedojde k hypokalcemii. Při dlouhodobém působení zvýšené hladiny glukokortikoidů může dojít ke zvýšené resorpci kosti. Také dlouhodobá tendence k hypokalcemii může způsobit sekundární hyperparatyreózu (SVOBODA and DOUBEK, 1998).

Mezi klinické příznaky hyperadrenokorticismu patří polyurie a polydipsie (PU/PD), polyfagie, unavitelnost, zvyšující se nároky na spánek a apatie. Diagnosticky významné jsou kožní projevy onemocnění (difuzní alopecie, zpomalený růst chlupů, ztenčení kůže, komedony) (SVOBODA and DOUBEK, 1998). U některých pacientů lze pozorovat mnohočetné okrsky ztvrdlé kůže obsahující bílou drobnou hmotu. Jedná se o kožní kalcinózu (MORIELLO, 2005). U fen dochází k prodlužování meziříjových intervalů až anestrů, u 20 % psů se vyskytuje postupná atrofie varlat. Laboratorní vyšetření krve mohou vykazovat změny leukogramu (leukocytóza, lymfopenie, monocytóza, eosinopenie), mírnou polycytemii, zvýšené koncentrace ALP, ALT, hypercholesterolemii, mírnou hyperglykémii, hypokalemii, hypernatremii a hypotyroxinemii. Analýza moči vykazuje často hypo- nebo izostenurii, dále se mohou vyskytovat příznaky infekce močových cest (SVOBODA and DOUBEK, 1998).

Přesná diagnostika hyperadrenokorticismu se opírá především o dynamické funkční testy (supresní test s nízkou dávkou dexametazonu, stanovení poměru kortizolu a kreatininu v moči, ACTH - stimulační test), k další specifikaci umístění patologického procesu a k upřesnění diagnózy se využívá RTG, USG, CT, MRI a vyšetření kožního biopťátu (REUSCH and FELDMAN, 1991; SVOBODA and DOUBEK, 1998).

V terapii Cushingova syndromu se využívá o,p'-DDD (v Evropě pod názvem Lysodren, v USA jako Mitotane), trilostan či ketokonazol (SVOBODA and DOUBEK, 1998), diskutovaným terapeutikem s nejednoznačnými výsledky je aminogluthetimid, stejně tak mifepriston (BROWN and GRAVES, 2007). V případě sekundárního hyperadrenokorticismu lze zvážit využití radiační terapie (SVOBODA and DOUBEK, 1998).

Prognóza onemocnění závisí na rozsahu a na časnosti zahájené léčby. Většina neléčených pacientů nepřežívá déle než rok. U správného dodržení terapeutických kroků bývá prognóza velmi dobrá (SVOBODA and DOUBEK, 1998).

2.4.1.2 FANCONIHO SYNDROM

Fanconiho syndrom je onemocnění charakterizované poškozením reabsorpční schopnosti proximálního ledvinného tubulu. Dochází ke ztrátám vody, glukózy, fosfátu, sodíku, draslíku, bikarbonátu, kyseliny močové, aminokyselin a proteinů (YEARLEY et al., 2004). Jedná se o molekuly o menší než 50 000 daltonů (CHESNEY et al., 1995). Riziko představuje vyústění v renální selhání (LEFEBVRE et al., 2008).

Většina případů Fanconiho syndromu je dědičná a projevuje se u dospělých psů. Mezi predisponovaná plemena patří basenji a norský losí šedý pes (LEFEBVRE et al., 2008). V USA bývá tato choroba popisována častěji než v Evropě (KUČERA, 2007).

Existuje také získaná forma onemocnění, jež může být zapříčiněna primární hyperparatyreózou nebo užíváním gentamicinu, amoxicilinu či streptozotocinu (HOSTUTLER et al., 2004). Riziko vzniku získané formy Fanconiho syndromu představuje konzumace sušeného masa (*chicken jerky treats*) (HOOPER and ROBERTS, 2011). Od roku 2007 zaznamenal Ústav pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických (FDA, *U.S. Food and Drug Administration*) zvýšenou incidenci onemocnění u psů po dlouhodobé konzumaci sušeného masa pocházejícího z Číny. Přibližně 30 % případů se týkalo postižení ledvin či močových cest. Ze 150 psů s dostačující dokumentací bylo 72 pozitivních na Fanconiho syndrom nebo na syndrom podobný Fanconiho syndromu. Konkrétní mechanismus vzniku onemocnění zatím není znám (FDA, © 2015). Nejnovější případ takto získaného Fanconiho syndromu byl popsán ve Švýcarsku (MAJOR et al., 2014).

Klinické příznaky Fanconiho syndromu zahrnují PU/PD, slabost, dehydrataci, ztrátu hmotnosti, letargii a bolestivost svalů či kloubů (SETTLES and SCHMIDT,

1994). V případě získané formy způsobené příjmem sušeného masa je dále uváděno zvracení a průjem s možnou příměsí krve (FDA, © 2015).

V důsledku dlouhotrvající hypofosfatemie dochází ke snížení tubulární resorpce vápníku. Ledviny zvyšují produkci kalcitriolu, stimulována je též resorpce vápníku z kostí. Výsledkem je hyperkalciurie (ČEŠKA, 2007). Diagnostický význam zde má frakční exkrece vápníku (FE_{Ca}), jejíž hodnoty mohou být značně zvýšeny (LEFEBVRE et al., 2008).

Při Fanconiho syndromu dochází k alteraci zpětného vstřebávání aminokyselin, které klesá z 97-100 % na 50-96 % (HOSTUTLER et al., 2004). Pro odlišení Fanconiho syndromu od diabetu se měří také hladina fruktosaminu. Vysoce směrodatná je přítomnost glykosurie při současné absenci hyperglykémie (LEFEBVRE et al., 2008).

Od roku 2007 existuje možnost diagnostikovat Fanconiho syndrom pomocí DNA testů. V současné době existují testy, které nevyžadují vzorek krve, ale pouze vzorek slin. Testování DNA na přítomnost Fanconiho syndromu má význam především u predisponovaných plemen (basenji) a pozitivní výsledek tak upozorňuje na nutný monitoring pacienta ještě před objevením prvních klinických příznaků (NAČERADSKÁ, 2009).

Terapie Fanconiho syndromu přichází v úvahu pouze u získané formy onemocnění a spočívá ve vysazení toxicky působící látky. U vrozené formy onemocnění lze pouze korigovat množství elektrolytů v těle a acidobazickou rovnováhu (KUČERA, 2007).

2.4.2 UROLITIÁZA

Urolitiáza je výskyt krystalických a příležitostně i nekrystalických pevných látek, formujících se na jednom nebo více místech močového traktu. Je-li moč přesycena litogenními substancemi, může dojít k tvorbě urolitů (BARTGES et al., 2004).

2.4.2.1 KALCIUMOXALÁTOVÁ UROLITIÁZA

Kalciumoxalátová urolitiáza patří mezi tzv. litogenní postižení multifaktoriální etiologie. K jejímu vzniku je třeba zvýšené koncentrace litogenních substancí (kalcium-oxalátů) v moči. Důležitá je též přítomnost rizikových faktorů a nerovnováha mezi působením promotorů a inhibitorů krystalizace (RAJMON and MUCHA, 2008).

Kalciumoxalátové urolity se převážně vyskytují u psů středního a vyššího věku. Avšak u psů plemene bichon frisse jsou predisponovaní spíše jedinci ve věku 3 až 4 let (BARTGES et al., 2004). LEKCHAROENSUK et al. (2000) sledoval 1074 psů s kalciumoxalátovou urolitiázou a 1724 zdravých psů. Jeho studie ukazuje, že zvýšené riziko vzniku kalciumoxalátové urolitiázy představují psi ve věku 8-12 let, především kastrování. WISENER et al. (2010) srovnávali faktory incidence kalciumoxalátových a struvitových kamenů u nemocných psů. Zatímco u nemocných fen bylo zastoupení kalciumoxalátových urolitů 25 %, u 93,4 % psů konkrementy tohoto minerálního typu jasně dominovaly. Dle HOUSTONA et al. (2004) zřetelně dominuje výskyt kalciumoxalátové urolitiázy u psů. Výrazně se poměry pohlaví liší v různých zemích, vždy však v neprospěch samčího pohlaví. V České republice je uváděn poměr výskytu kalciumoxalátových urolitů u fen ke psům 1:5,8, v Kanadě 1:3, v Německu 1:8,3 (HESSE and NEIGER, 2009). U fen malých kníračů je téměř stejná pravděpodobnost výskytu kalciumoxalátových a struvitových konkrementů. U fen ostatních plemen struvitová urolitiáza výrazně dominuje nad kalciumoxalátovou (HOUSTON et al., 2004).

Predisponujícím faktorem pro výskyt kalciumoxalátové urolitiázy je hyperkalcemie a hyperoxalurie. O hyperkalcemii již bylo pojednáno výše.

2.4.2.1.1 HYPEROXALURIE

Hyperoxalurie je zvýšené množství kyseliny šťavelové v moči. Kyselina šťavelová je konečným metabolickým produktem kyseliny askorbové a aminokyselin, jako glycinu či serinu, jež jsou využity z dietních zdrojů. Kyselina šťavelová vytváří rozpustné soli se sodíkem a draslíkem, ale relativně nerozpustné soli s vápenatými ionty. Proto zvýšená močová exkrece této kyseliny může podpořit vznik urolitů (BARTGES et al., 2004). Hyperoxalurie se rozděluje na endogenní a absorpční.

Na vzniku **endogenní hyperoxalurie** se podílí endogenní prekurzory oxalátu (kyselina askorbová, glykolát, glyoxylát, tryptofan, fenylalanin, hydroxyprolin nebo etylenglykol). Není zatím popsán případ kalciumoxalátové litiázy, který by souvisel s nadměrným příjmem vitamínu C. Primární hyperoxalurie vede k oxalátové nefropatii se selháním ledvin a k celkové oxalóze. Jedná se o dědičnou metabolickou poruchu, při níž dochází ke zvýšené biosyntéze oxalátů. V žádném případě tohoto onemocnění u psů však nebyla současně přítomna urolitiáza (KUČERA, 2007). V humánní medicíně je primární hyperoxalurie rozdělována na typ I (defekt alaninglyoxalátaminotransferázy) a typ II

(absence D-glycerátdehydrogenázy). Dochází zde k tvorbě špatně rozpustného kalciumoxalátu, jež je ukládán v ledvinách. Zde svým drážděním způsobuje zánětlivé reakce a může vyústit v renální insuficienci. Především u juvenilní formy se mohou depozita oxalátů vyskytovat i v převodním systému srdečním a tím způsobovat fatální průběh onemocnění (HUMKE et al., 1993). U psů se v případě primární hyperoxalurie jedná o enzymový defekt shodný s humánním typem I (DANPURE et al., 1991).

Absorpční hyperoxalurii způsobuje nadměrné vstřebávání oxalátů ze střeva. Může být podmíněna příjmem potravy bohaté na šťavelany (špenát, čaj, čokoláda, kakao a další), ale stejný dopad může mít i dieta s nízkým obsahem vápníku, který vytváří ve střevě se šťavelany špatně rozpustné sloučeniny. Proto není-li v dietě obsaženo adekvátní množství vápníku, oxaláty zůstávají v rozpustné formě a tudíž se lépe vstřebávají a následně vylučují ledvinami do moči. V jedné studii byla porovnávána exkrece oxalátů močí za 24 hodin u psů krmených komerční dietou a u psů nalačno. Závěr této studie poukazoval na vyšší exkreci oxalátů u psů krmených komerční dietou a zároveň oxalurii vyšší u psů než u fen. Předpokládá se souvislost s tím, že i kalciumoxalátová litiáza se častěji vyskytuje u psů. Avšak u nemocných malých kníračů, kteří jsou pro kalciumoxalátovou urolitiázu predisponovaní, nebyla hyperoxalurie zjištěna (LULICH et al., 1991).

Vznik kalciumoxalátové urolitiázy je též podmíněn aktivitou promotorů a inhibitorů krystalové formace. Moč je komplexním roztokem. Obsahuje mnoho látek, které mohou tlumit či podporovat vznik močových krystalů a jejich růst. Některé inhibitory, jako například citrát, hořčík a pyrofosfát, tvoří rozpustné soli s vápníkem nebo kyselinou šťavelovou, a proto snižují možnost precipitace vápníku nebo kyseliny šťavelové. Dalšími inhibitory jsou vysokomolekulární proteiny (například Tamm-Horsefallův glykoprotein nebo nefrokalcin), které interferují se schopností vápníku a kyseliny šťavelové se vzájemně kombinovat, a proto snižují riziko vzniku kalciumoxalátové litiázy.

Některé látky naopak její vznik podporují. Kyselina močová blokuje inhibitory krystalizace. Jiné látky slouží jako základ pro heterogenní krystalovou nukleaci (např. kalciumfosfátové krystaly, intraluminální šicí materiál). U psů ani u koček však ještě nebyla přítomnost takovýchto látek popsána (BARTGES et al., 2004).

Kalciumoxalátové kameny se nejčastěji nachází v močovém měchýři, nejméně často v ledvinách a močovodech (HESSE and NEIGER, 2009). Obecně je však nefrolitiáza u psů nejvíce zastoupena tímto minerálním typem urolitů (ROSS et al., 1999).

Pravděpodobnost vzniku kalciumoxalátových urolitů se zvyšuje s věkem. Zvýšené riziko představuje obezita. LEKCHAROENSUK et al. (2000) dále udává predisponovaná plemena: u 18,06 % kníračů a 14,10 % malých kníračů byla prokázána kalciumoxalátová urolitiáza. Mezi další predisponovaná plemena patří lhasa apso (10,95 %) a yorkshirský teriér (6,64 %) (LEKCHAROENSUK et al., 2000).

U většiny pacientů se kalciumoxalátová urolitiáza objevuje po předchozích onemocněních močového traktu, případně po metabolických onemocněních, která vznik močových kamenů podporují. Pokud se urolity vyskytují v dolních močových cestách, klinické příznaky mohou zahrnovat strangurii, hematurii, polakisurii, uretrální obstrukci. Klinické příznaky spojené s přítomností urolitů formovaných v ledvinách nebo uretotech zahrnují zvracení, depresi, anorexii, případně bolest břicha. Mnoho urolitů horních močových cest se však vyskytuje asymptomaticky. Kalciumoxalátové urolity mohou vznikat v souvislosti s jinými metabolickými onemocněními, jako jsou onemocnění spojená s hyperkalcemií a s hyperadrenokorticismem (BARTGES et al., 2004).

Kompletní hematologické vyšetření a biochemická analýza krevního séra obvykle nevykazují abnormality. Hyperkalcemie se vyskytuje u 4 % psů s kalciumoxalátovou urolitiázou. V případě uretrální obstrukce může být přítomna též azotemie, hyperkalemie a metabolická acidóza. Vyšetření moči vykazuje hematurii, pyurii, bakteriurii nebo krystalurii. Moč bývá u zvířat postižených kalciumoxalátovou litiázou kyselá, avšak je-li přítomna infekce močového aparátu způsobená bakteriemi, které produkují ureázu, může být alkalická. Kultivace moči většinou neprokazuje růst bakterií, ale nelze vyloučit sekundární bakteriální infekci a tudíž pozitivní výsledky kultivace. Nejčastějším patogenem bývá *Escherichia coli* (BARTGES et al., 2004).

Kalciumoxalátové urolity jsou radioopakní, pro jejich diagnostiku tedy obvykle stačí provést RTG břicha. Použití dvojité kontrastní cystografie zlepšuje detekci urocystolitů. Při této proceduře mohou být malé urolity vyjmuty a využity ke kvantitativní analýze. Exkreční urografie je významná pro identifikaci nefrolitů a ureterolitů a pro potvrzení či vyvrácení přítomné obstrukce. Urolitiázu může potvrdit

i ultrasonografie. Zde je však obtížné určit množství a typ přítomných urolitů (BARTGES et al., 2004).

Kalciumoxalátové krystaly se vyskytují ve dvou formách, jako kalciumoxalát monohydrát (whewellit) a kalciumoxalát dihydrát (weddellit). Krystaly whewellitu se pod mikroskopem zobrazují jako větvenovité, oválné či činky připomínající útvary různých velikostí. Byly též pozorovány krystaly whewellitu morfologicky podobné kyselině hippurové (tj. krystaly jehlicovitého tvaru) především u psů s otravou ethylenglykolem. Krystaly weddellitu jsou bezbarvé a mívají charakteristický oktahedrání tvar, nebo tvar připomínající obálku. Ve světelném mikroskopu připomínají malé nebo velké čtverce s rohy, jež jsou spojeny křížícími se diagonálami (OSBORNE and STEVENS, 1970).

Velikost urolitů se pohybuje kolem 0,5-1 cm. Jejich povrch může být hladký i drsný. Pro weddellit jsou typické ostré drůzy, whewellit má morušovitý vzhled. Barva je variabilní od bílé, přes odstíny žluté až po hnědozelenou (KUČERA, 2007). Whewellit i weddellit mají relativně malé množství matrix, tj. asi 3 % (KOEHLER et al., 2009). Kvantitativní analýza urolitů, které byly odebrány v průběhu mikce nebo prostřednictvím urohydropropulze, katetrizace nebo cystotomie, udává nejvíce informací o minerálním složení urolitů. V porovnání s kvantitativní analýzou bývá kvalitativní analýza korektní pouze v 43 % případů, proto se doporučuje provádět analýzu kvantitativní (BARTGES et al., 2004). Většinou bývají zjišťovány různé kombinace, kalciumoxalát monohydrát však svým zastoupením dominuje nad weddellitem. Jsou-li soli kalciumoxalátu přítomny v kombinaci, weddellit většinou obklopuje jádro whewellitu. Kalciumoxalát dihydrát se nejspíše formuje iniciálně a z něj poté vzniká monohydrát. V humánní medicíně indukuje weddellit na vnější straně urolitu nedávný vznik, zatímco detekce vnějších vrstev tvořených whewelitem poukazuje na opačnou skutečnost. Potvrzení téže situace u psů by výrazně pomohlo určit, zda faktory, jež způsobily kalciumoxalátovou urolitiázu, perzistují a tudíž i určit, zda je třeba v rámci prevence recidivy pokračovat v terapii (KOEHLER et al., 2009).

Malí knírači patří mezi predisponovaná plemena pro kalciumoxalátovou urolitiázu. STEVENSON a MARKWELL (2001) srovnávali 8 zdravých labradorských retrívrů a 8 zdravých malých kníračů. Výsledky ukazují, že frekvence močení byla u malých kníračů významně nižší než u labradorských retrívrů a pH jejich moči signifikantně vyšší, stejně jako koncentrace kalcia v moči. Ve srovnání s labradorskými retrívrů měli malí knírači významně vyšší příjem minerálů, což by patrně mohlo souviset

s absorpční hyperkalciurií, která se u tohoto plemene vyskytuje. Malí knírači měli vyšší příjem, ale nižší koncentraci oxalátů v moči ve srovnání s labradorskými retrievry, což vedlo autory k závěru, že přítomnost šťavelanů v moči nemusí být faktorem vedoucím k tvorbě kalciumoxalátů (STEVENSON and MARKWELL, 2001).

V současnosti neexistuje žádný lékařský postup pro rozpuštění kalciumoxalátových urolitů. V případě vzniku klinických obtíží se přistupuje k jejich odstranění. K léčbě se přistupuje u urocystolitů či nefrolitů způsobující opakované obstrukce močových cest, často provázené bolestivostí, hematurií a infekcemi močového traktu.

Urocystolity menší než je průměr močové trubice, mohou být odstraněny pomocí urohydropropulze či technikami s použitím katetru. Urolity, které způsobují obstrukci uretry, by měly být prostřednictvím retrográdní urohydropropulze navraceny do močového měchýře. Nefrolity a ureterolity bývají často zpozorovány při RTG vyšetřování břicha jako náhodný nález. U zvířat, která jsou hematurická, mají renální selhání či trpí nespecifickou bolestí břicha, však mohou být příčinou obtíží. Chirurgické řešení je třeba zvážit vzhledem k dlouhodobějšímu poškození ledvin nefrotomií. Pokud urolity v horních močových cestách nezpůsobují obtíže, doporučuje se monitoring (RTG břišní dutiny každých 3-6 měsíců) pro možnost včasného zásahu v případě překročení velikosti či množství nefrolitů. V případě komplikací je třeba zvolit litotrypsi či chirurgické řešení. Problematické ureterolity a nefrolity musí být odstraněny chirurgicky či za použití litotrypsy, je-li zachována funkce ledvin. U distálních ureterolitů je vhodná resekce a reimplantace ureterů. Jsou-li ureterolity pohyblivé, lze je přiblížit do močového měchýře a následně využít metodu cystotomie. Zde však dochází u 15-20 % psů k nekompletnímu odstranění všech urolitů. Jsou-li urocystolity, které zůstaly v močovém měchýři dostatečně malé velikosti, mohou být následně odstraněny urohydropropulzí. (BARTGES et al., 2004).

Litotrypse je nechirurgickou modifikací a je definována jako „*breaking of stones*“, tedy „rozbíjení“ močových kamenů. Měla by být využita v případech jednostranných nefrolitů, ureterolitů, nebo u pacientů, jež nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgickou intervenci. Litotrypse je šetrnější k ledvinné tkáni a funkcím a je dobrou alternativou otevřené chirurgie (BARTGES et al., 2004). Extrakorporální litotrypse (ESWL – *extracorporal shock wave lithotripsy*) využívá rázových vln. Jde o efektivní metodu v případě urolitů lokalizovaných v horních cestách močových. Vlivem energie

rázových vln dochází k fragmentaci močových kamenů na menší konkrementy, které jsou schopny projít močovými cestami. Tato metoda není vhodná k terapii častěji se vyskytujících urocystolitů. Příčinou je jejich tendence ke změnám lokalizace v průběhu litotrypsy. Není tedy zaručena dostatečná fragmentace urolitů (LULICH et al., 2007). V současné době jsou v humánní medicíně favorizovány ureteroskopické techniky u distálně situovaných ureterolitů a v budoucnu lze očekávat jejich adaptaci na velká plemena psů. Ačkoli léčba mimotělními rázovými vlnami je široce využívána v humánní urologii, zkušenosti s léčbou psů a koček touto metodou jsou omezené (BARTGES et al., 2004).

Novější metodou je laserová intrakorporální litotrypsy. ADAMS et al. (2008) do studie zařadili 73 psů. Cystoskopem vedená transuretrální litotrypsy dosáhla kompletní fragmentace urocystolitů a uretrolitů u 100 % zařazených fen a u 86,7 % psů. BEVAN et al. (2009) porovnávali metodu laserové litotrypsy s cystotomií. Laserovou litotrypsi lze dle výsledků považovat za minimálně invazivní alternativu chirurgické léčby uretrolitů a uretrocystolitů u psů.

Jelikož dochází k časté rekurenci, odstranění urolitů by nemělo být posledním krokem terapie. Ověřený přínos má udržování nižší koncentrace moči. Někteří pacienti by mohli žít roky s urolity bez klinických příznaků a obtíží. Proto je vždy třeba zvážit přínosy medikamentózní a chirurgické terapie (BARTGES et al., 2004).

Ačkoli k dispozici nejsou léčebné metody vedoucí k rozpuštění kalcium-oxalátových urolitů, klinické zkušenosti ukazují, že nutriční management může minimalizovat rekurenci urolitů nebo preventivně působit proti růstu již přítomných urolitů (BARTGES et al., 2004).

Preventivní dietní cíle zahrnují snížení supersaturace moči kalciumoxaláty, podpoření vyšších koncentrací a aktivity inhibitorů růstu a agregace vápenatých krystalů, redukci koncentrace moči a taktéž redukci vystavování pacienta nedietním rizikovým faktorům. Epidemiologické a klinické studie poukazují na to, že rekurence kalciumoxalátových urolitů může být minimalizována zkrmováním neokyselujících krmiv s vysokým obsahem vlhkosti, ve kterých není nadměrné množství vápníku, oxalátu a proteinu. Diety by měly obsahovat adekvátní množství fosforu pro minimalizaci renální aktivity vitamínu D. Pozitivní vliv může mít dle OSBORNA et al. (2008) přidávání citrátu. V rámci prevence recidivy kalciumoxalátové urolitiázy lze využít thiazidová

diuretika. Sledování psi, jimž byl po dobu 2 týdnů podáván hydrochlorthiazid, měli významně sníženou koncentraci vápníku v moči. Objem moči zároveň významně vzrostl. Sérová koncentrace draslíku významně poklesla, ale zůstala v referenčních mezích. Ze studie vyplývá, že thiazidová diuretika snižují riziko vzniku kalciumoxalátové urolitiázy a považuje se za vhodné využít jich v případě rekurence. Thiazidová diuretika nejsou doporučována pro iniciální terapii vzhledem k riziku hypokalemie (OSBORNE et al., 2008). Za účelem snížení kalciumoxalátové krystalurie je možno podávat vitamin B₆ v dávce 2-4 mg/kg (LULICH et al., 2007).

STEVENSON et al. (2000) zkoumal význam přidávání citrátu draselného do diety u 12 zdravých psů. U poloviny malých kníračů se po podání této diety vyskytlo snížení relativní supersaturace kalciumoxaláty. U ostatních psů (4 biglové, 2 labradorští retrievři) nedošlo k významným změnám. Alkalizující vlastnosti citrátu draselného zvýšily pH moči jen nepatrně. Ve srovnání s humánní medicínou zde jeho využití vykazuje pouze omezené výsledky.

Diskutovaným dietním suplementem je chlorid sodný. Ačkoli orální příjem NaCl by měl zvýšit objem moči, výsledky studií na krysách a lidech ukázaly, že dietní suplementace NaCl také zvyšuje močovou exkreci vápníku a sodíku. LULICH et al. (2005) ve své studii zjišťovali, zda perorální příjem NaCl snižuje riziko kalciumoxalátové urolitiázy zvýšením objemu moči, nebo toto riziko naopak zvyšuje podpořením hyperkalcie. Podávání chloridu sodného po dobu 28 dnů signifikantně snížilo koncentraci kyseliny šťavelové v moči a relativní supersaturaci moči kalciumoxaláty u 6 zdravých fen plemene beagle. LULICH et al. (2005) však upozorňují na nutnou obezřetnost v používání tohoto dietního přídatku.

Další otázkou v managementu kalciumoxalátové urolitiázy a její rekurence je typ podávaného krmiva. LEKCHAROENSUK et al. (2002) zjišťovali souvislost mezi podáváním suchého i konzervovaného krmiva a výskytem kalciumoxalátových urolitů. Diety s nízkými koncentracemi sodíku, fosforu, vápníku, chloridů, proteinu, hořčičku a draslíku představovaly zvýšené riziko. Pozorována byla nelineární souvislost s acidifikujícím potenciálem suché diety, její nízkou vlhkostí a výskytem kalciumoxalátové urolitiázy. Další nelineární souvislost byla prokázána mezi sníženým výskytem kalciumoxalátových konkrementů a obsahem karbohydrátů a vlákniny v suchém krmivu. Také u konzervovaných diet s vysokým obsahem karbohydrátů bylo riziko vzniku kalciumoxalátové litiázy vyšší (LEKCHAROENSUK et al., 2002).

V literatuře je obecně doporučováno v rámci prevence urolitiázy používat konzervovaná krmiva s obsahem 70-80 % vody, která pomáhají udržet specifickou hmotnost moči pod hodnotou 1,020 (KOEHLER et al., 2009), případně vodu přidávat do krmiva.

Jelikož příčiny vzniku kalciumoxalátů nejsou kompletně známy, žádný typ terapie nelze považovat za zcela efektivní. Kalciumoxalátová urolitiáza vykazuje vysoké riziko rekurence, dle KOEHLERA et al. (2009) po roce u 36 %, po 2 letech u 42 % a po 3 letech u 48 %, dle LULICHA et al. (1999) až 60 % psů. Z uvedeného důvodu by měla být prováděna preventivní měření u pacientů, u nichž se v minulosti kalciumoxalátová urolitiáza vyskytla. Tato vyšetření by měla zahrnovat kompletní analýzu moči včetně specifické hmotnosti, pH a přítomnosti kalciumoxalátové krystalurie. Každých 6 měsíců je doporučováno provést RTG břišní dutiny. U pacientů je vhodné udržovat nižší hustotu moči. U psů krmených alkalizující dietou s restrikcí proteinu a sodíku bylo prokázán efekt oddálení rekurence. Tato dieta je však bohatá na tuk, někteří psi ji netolerují. U psů je pak doporučováno podávat krmění s nízkým obsahem tuku a vyšším množstvím vlákniny se suplementací citrátem draselným. Ten je vhodné přidávat ke krmivu, nezprostředkovává-li samotná dieta neutralizaci či mírnou alkalizaci moči (BARTGES et al., 2004).

2.4.2.2 KALCIUMFOSFÁTOVÁ UROLITIÁZA

Kalciumfosfátová urolitiáza se vyskytuje asi u 3 % psů s urolitiázou (KLAUSNER and OSBORNE, 1986). Jako faktor predisponující k tvorbě kalciumfosfátové urolitiázy u psů se uplatňuje primární hyperparatyreóza, hyperadrenokorticismus a renální hyperkalciurie (OSBORNE et al., 2010).

Mezi nejčastější minerální typ urolitů složených z vápníku a fosfátů patří apatity. Vyskytují se ve formě kalciumapatitu (pentakalciumhydroxyfosfát) a dahllitu (karbonátapatit). Dalšími zjišťovanými minerálními typy jsou brushit (kalciumhydrogenfosfát dihydrát) a whitlockit (trikalciumfosfát) (KUČERA, 2007).

Pro vznik kalciumfosfátové urolitiázy je rozhodující dostatečná koncentrace vápenatých iontů v moči, anorganického fosforu v moči a pH moči. Fosfor patří mezi elektrolyty, jež jsou do moči vylučovány v nejvyšší míře. Jeho koncentraci v moči zvyšuje dieta bohatá na bílkoviny. Hodnoty pH v alkalickém rozmezí omezují rozpustnost kalciumfosfátu (KUČERA, 2007).

Kalciumfosfátová urolitiáza se obvykle řeší chirurgicky. U malých urolitů je upřednostňována litotrypse, urohydropropulze či aspirace přes močový katetr. Terapie bývá doplněna o dietní opatření v rámci prevence recidivy (OSOBRNE et al., 2010).

2.5 ZJIŠŤOVÁNÍ MNOŽSTVÍ VÁPNIKU V MOČI

2.5.1 FRAKČNÍ EXKRECE

Frakční exkrece (FE) je parametr, který umožňuje kvantifikovat množství elektrolytu vylučované močí. Tato metoda nahrazuje složité 24hodinový sběr moči kvůli vztažení hodnot elektrolytu k hodnotám kreatininu, jehož vylučování ledvinami je konstantní. Je velmi obtížné interpretovat množství elektrolytu v moči, jelikož je jen částečně závislé na objemu produkované moči. Celkové množství elektrolytu vyloučené do moči za jednotku času by bylo relevantnější, závisí však na množství elektrolytu filtrovaného glomeruly. Z tohoto důvodu je FE nejlepší metodou zobrazení zacházení ledvin s elektrolytem (LEFEBVRE et al., 2008).

Pro vypovídající výsledky je třeba dodržet stanovení koncentrace elektrolytu i kreatininu vždy ve stejném vzorku moči nebo krevní plazmy. Ideálně by se měly tyto vzorky odebírat ve stejný časový okamžik (LEFEBVRE et al., 2008). Hlavní faktory, které ovlivňují míru frakční exkrece, jsou druh, věk a alimentární množství elektrolytu (LEFEBVRE et al., 2008).

Ve veterinární medicíně není stanovování frakční exkrece často měřeným parametrem. Důvodem je především vysoká individuální variabilita. Hodnoty přesahující referenční mez nejsou obvykle doprovázeny klinickými příznaky ani obtížemi. Poukazují pouze na to, že renální tubuly musí více či méně reabsorbovat elektrolyt. Jedná se tedy o homeostatické opatření (LEFEBVRE et al., 2008). Dle KING (1994) však může frakční exkrece umožnit rozpoznání renálních či metabolických potíží dříve, než dojde k jejich obtížně řešitelnému zhoršení.

Frakční exkrece sodíku, fosforu a chlóru bývá zvýšena u chronického onemocnění ledvin. Alterována je při nerenálních onemocněních, jako je *diabetes mellitus* nebo rhabdomyolýza a v průběhu léčby xylazinem, rehydratačními roztoky a diuretiky. Frakční exkrece vápníku (FE_{Ca}) a jiných prvků je užitečná pro zhodnocení minerální balance při používání klinických diet. Významná je FE_{Ca} v diagnostice Fanconioho

syndromu, při němž mohou být její hodnoty zvýšeny až na 2,5-2,9 % (LEFEBVRE et al., 2008).

K výpočtu FE je třeba znát hodnoty koncentrace daného elektrolytu v moči (U_e) a v krevní plazmě (P_e), stejně tak i hodnoty kreatininu (U_{creat} a P_{creat}).

Vzorec pro výpočet frakční exkrece (KUČERA, 2007):

$$FE = \frac{U_e \times P_{creat}}{P_e \times U_{creat}} \times 100$$

Fyziologické hodnoty frakční exkrece (FE_{Ca}) vápníku u psa jsou 0-0,4 % (KUČERA, 2007).

Plemenný vliv na hodnoty FE zatím není znám. Vzhledem k výzkumům, které poukazují například na rozdílné množství vápníku v moči u malých kníračů a labradorských retrievrů, lze tyto rozdíly též očekávat v hodnotách frakční exkrece. Frakční exkrece je ovlivňována věkem, vzrušením (cvičením) a obsahem elektrolytů v krmné dávce (LAROUTE et al., 2005). Frakční exkrece vápníku je u nakrmených psů o 45 % vyšší než u psů nalačno. Především u skotu a velkých zvířat byl zjištěn vliv fáze laktace či cirkadiálního rytmu na frakční exkreci (LEFEBVRE et al., 2008). Změny v hodnotách exkrece elektrolytů do moči v průběhu dne byly pozorovány i u psů. Ke zvýšení exkrece vápníku do moči dochází u psů mezi 8. -9. a 11. -12. hodinou ranní (HARTENBOWER et al., 1974). Tato skutečnost by pravděpodobně mohla ovlivňovat též hodnotu frakční exkrece.

Dle studie BURANKARLA et al. (2007), v níž byla hodnocena FE_K , FE_{Mg} , FE_{Na} a FE_{Cl} u pacientů s renální azotemií, lze předpokládat, že tento parametr může být užitečným indikátorem míry narušení glomerulární filtrace.

V humánní medicíně bylo prokázáno zvýšení hodnot FE_{Ca} u pacientů s pokročilým selháním ledvin. U mírnějších forem selhání ledvin nebyl tento efekt pozorován. U zvířat nebyly zatím podobné studie provedeny (GARCÍA-RODRÍGUEZ et al., 2003).

2.5.2 POMĚR VÁPŇÍKU KE KREATININU V MOČI

Poměr vápníku ke kreatininu v moči je parametr, který lze využít ke zhodnocení kalciurie. Využívá se následujícího vzorce:

$$UCa/Cr = \frac{U_{Ca}}{U_{Cr}}$$

U_{Ca} : koncentrace vápníku v moči (mmol/l)

U_{Cr} : koncentrace kreatininu v moči (mmol/l)

FURROW et al. (2015) ve své studii za použití tohoto parametru potvrdili, že kalciumoxalátová urolitiáza je u vybraných predisponovaných plemen (malý knírač, bichon frisse, shih-tzu) spojena s hyperkalciurií, nikoli však s hyperoxalurii.

Hodnoty UCa/Cr závisí na množství kalcia přijatého potravou a na diuréze. Kolísá díky různému vylučování kreatininu v průběhu dne, ovlivňován je též výživným stavem, příjmem a katabolismem proteinů (svalový katabolismus při onemocnění nebo nadměrná svalová zátěž). Na výsledné hodnoty UCa/Cr může mít vliv nedokonalé promíchání vzorku moči (JABOR, 2008). Dle studie CERANA et al. (2003) je poměr vápníku ke kreatininu v moči závislý na geografické poloze, výživě, ročním období a klimatu. Hodnoty závisí i na věku (SO et al., 2001). PAL et al. (2013) uvádí, že vyšší poměr vápníku ke kreatininu v moči vykazují kojenci ve srovnání se staršími věkovými kategoriemi. Nízká exkrece kreatininu je vysvětlována nižším množstvím tělesné hmotnosti a nezralostí renálních tubulů. Ve studii FURROWA et al. (2015) byl poměr UCa/Cr vyšší u fen než u psů. Pacienti konzumující CaOx preventivní dietu měli vyšší UCa/Cr než ostatní psi. Dle studie DIJCKERA et al. (2012) je vyšší UCa/Cr u psů krmených suchým krmivem než u psů krmených syrovým masem. Pozitivní vliv na UCa/Cr u hyperkalciurických pacientů má dle OSORIA and ALONA (1997) zvýšený příjem draslíku.

V humánní medicíně byl tento parametr využit v mnoha studiích za účelem vymezení referenčních hodnot kalciurie u dětí různých věkových kategorií. Měření UCa/Cr bylo upřednostněno před 24hodinovým měřením vápníku v moči z důvodu jednoduššího provedení (NIKIBAKHSH et al., 2009).

3 CÍLE PRÁCE

Ve své práci jsem si stanovila následující cíle:

- 1. Stanovit množství vápníku v moči zdravých psů a zjistit vliv věku, pohlaví a typu podávaného krmiva na tento parametr.**
- 2. Stanovit množství vápníku v moči zdravých psů vybraných plemen predisponovaných pro vznik kalciumoxalátové urolitiázy.**
- 3. Stanovit množství vápníku v moči psů s vybranými onemocněními, která jsou spojována s narušenou homeostázou vápníku.**
- 4. Porovnat využitelnost dvou metod zjišťujících množství vápníku v moči psů.**

4 MATERIÁL A METODIKA

4.1 MATERIÁL

Do studie bylo zařazeno celkem 77 psů ve věku od 8 měsíců do 16 let (průměrný věk 6 let) v počtu 43 fen (12 kastrováných) a 34 psů (4 kastrování). V souboru bylo zastoupeno 32 různých plemen, včetně kříženců (podrobně v tabulce 5). Jednalo se o psy soukromých majitelů, nemocní psi byli pacienti Oddělení vnitřních chorob Kliniky chorob psů a koček FVL VFU Brno.

Tabulka 5: Plemena zastoupená ve studii řazena sestupně dle četnosti

Plemeno	Počet
Malý knírač	14
Yorkšírský teriér	11
Kříženci	6
Zlatý retrívr	5
Dobrman	3
Anglický špringr španěl, australský honácký pes, barzoj, bígl, border kolie, bulteriér, čivava, francouzský buldoček, gordonsetr, rhodézský ridgeback, rotvajler	2
Americký pitbull teriér, australská kelpie, bedlington teriér, bernský salašnický pes, československý vlčák, dalmatin, hovawart, italský chrtík, jezevčík, Kavalír King Charles španěl, labradorský retrívr, leonberger, maltézský psík, německý špic malý, stafordširský bulteriér, vipet	1

Do studie bylo zahrnuto 54 klinicky zdravých psů. O jejich dobrém zdravotním stavu bylo rozhodnuto na základě anamnézy a klinického vyšetření. Majitelům byl předem zaslán dotazník ke zjištění důležitých informací, které by mohly negativně ovlivnit výpovědní hodnotu studie (onemocnění, medikace). Informace byly zároveň využity k doplnění anamnézy. Do studie byli dále zařazeni pacienti s diagnózou chronické selhání ledvin (n=10), lymfom (n=5), hyperadrenokorticismus (n=5) a kalciumoxalátová urolitiáza (n=3). U všech psů byl zaznamenán věk, pohlaví, plemeno, typ krmení a případná medikace.

Bližší charakteristiku jednotlivých skupin zahrnuje tabulka 6 a 7.

4.1.1 KONTROLNÍ SKUPINA

Kontrolní skupina se sestávala ze 33 zdravých psů. V rámci této skupiny bylo vytvořeno několik podskupin, které byly následně porovnávány mezi sebou. V průběhu studie byl v rámci kontrolní skupiny patrný poměrně vysoký počet zvířat krměných BARF stravou (*Bones And Raw Food*). Byly tedy vytvořeny dvě skupiny: BARF a komerční strava tak, aby byl zjištěn vliv podávané stravy na hladinu vápníku v moči.

4.1.2 VĚK, POHLAVÍ

Jako podskupina kontrolní skupiny byly zvláště hodnoceny feny a psi a mladí a staří psi. Za staré psy byli považováni jedinci starší 7 let při hmotnosti do 22,7 kg a psi nad 6 let stáří při hmotnosti nad 22,7 kg (BELLOWS et al., 2015).

4.1.3 MALÍ KNÍRAČI A YORKŠÍRŠTÍ TERIÉŘI

Jako zástupci plemen predisponovaných ke kalciumoxalátové urolitiáze byli vybráni malí knírači (n=11) a yorkšírští teriéři (n=10) (LULICH et al., 1999). Tyto dvě skupiny nebyly zařazeny do skupiny kontrolní, ale byly hodnoceny zvláště, což umožňovalo jejich porovnání se skupinou kontrolních psů.

4.1.4 NEMOCNÍ PSI

Diagnóza chronického selhání ledvin byla vyslovena na základě anamnézy, klinického vyšetření a výsledků laboratorního vyšetření krve (přítomnost perzistentní azotemie déle než 3 měsíce) a moči. Lymfom byl diagnostikován za pomoci anamnézy, klinického vyšetření, laboratorního vyšetření krve a moči, cytologického vyšetření, histopatologického nálezu a zobrazovacích metod. Hyperadrenokorticismus byl zjištěn na základě pozitivního dexametazonového testu s nízkou dávkou dexametazonu, k němuž bylo přistoupeno na základě výsledků anamnézy, klinického vyšetření a laboratorního vyšetření krve a moči. Kalciumoxalátová urolitiáza byla diagnostikována infračervenou spektroskopií (Calculi, Brno) urolitů získaných během chirurgického zákroku. Skupiny psů se zmíněnými diagnózami byly porovnávány s kontrolní skupinou.

Tabulka 6: Počty zvířat, věkový průměr a typ krmení u jednotlivých skupin psů

Skupiny	celkový počet		věk (roky)		krmení	
	zvířat		průměr ± smodch		komerční	BARF
Kontrolní skupina	33		4,9 ± 3,37		16	17
<i>BARF</i>	17		5,2 ± 3,33		0	17
<i>Komerční strava</i>	16		4,5 ± 3,45		16	0
<i>Psi</i>	8		4,55 ± 3,66		4	4
<i>Feny</i>	25		4,9 ± 3,33		12	13
<i>Mladí</i>	25		3,3 ± 2,16		12	13
<i>Staří</i>	8		9,6 ± 1,3		4	4
Malí knírači	11		4,6 ± 2,03		8	3
Yorkšírští teriéři	10		5,7 ± 2,5		10	0
Chronické selhání ledvin	10		10,4 ± 5,06		10	0
Urolitiáza	3		8,5 ± 2,6		3	0
Hyperadrenokorticismus	5		9,66 ± 3,6		4	1
Lymfom	5		6,6 ± 1,13		5	0

smodch- směrodatná odchylka

Tabulka 7: Zastoupení kastrovaných a nekastrovaných zvířat v jednotlivých skupinách

Skupiny	Feny celkem	Z toho kastované	Psi celkem	Z toho kastování
Kontrolní skupina	25	5	8	0
<i>BARF</i>	13	2	4	0
<i>Komerční strava</i>	12	3	4	0
<i>Mladí</i>	19	1	6	0
<i>Staří</i>	6	2	2	0
Malí knírači	6	1	5	0
Yorkšírští teriéři	6	2	4	1
Chronické selhání ledvin	3	1	7	1
Urolitiáza	0	0	3	0
Hyperadrenokorticismus	2	2	3	1
Lymfom	1	1	4	1

4.2 METODIKA

V rámci studie byl od každého psa získán vzorek krve a moči v odstupu maximálně třiceti minut. Všichni zdraví psi byli vyšetřováni v ranních hodinách a nalačno.

4.2.1 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ KRVE

Krev byla odebírána *lege artis* z *v. jugularis* nebo *v. cephalica antebrachii*. Po získání byla odstředěna (3000 otáček/min, 5 minut) a získané krevní sérum, případně plazma byly dopraveny do Centrální klinické laboratoře pro malá zvířata (KLMZ) VFU Brno pro zjištění hladiny vápníku a kreatininu.

4.2.2 LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ MOČI

Moč byla získávána od zdravých psů spontánní mikcí, od nemocných ve většině případů cystocentézou v rámci diagnostického postupu. Moč byla vyšetřena do 30 minut po získání. U nemocných psů byla snaha o dodržení podobného postupu. Po odstředění moči (3000 otáček za minutu, 3 minuty) byl získaný supernatant transportován do KLMZ VFU Brno za účelem laboratorního vyšetření vápníku a kreatininu.

4.2.3 FRAKČNÍ EXKRECE VÁPŇÍKU

Vápník i kreatinin byly měřeny v KLMZ VFU Brno fotometricky prostřednictvím biochemického analyzátoru DPC Konelab 20i – Thermo Scientific. Získané hodnoty byly následně dosazeny do vzorce pro výpočet frakční exkrece vápníku (KUČERA, 2007):

$$FE = \frac{U_e \times P_{creat}}{P_e \times U_{creat}} \times 100$$

U_e : koncentrace elektrolytu v moči (mmol/l)

P_{creat} : koncentrace kreatininu v plazmě (μmol/l)

P_e : koncentrace elektrolytu v plazmě (mmol/l)

U_{creat} : koncentrace kreatininu v moči (mmol/l)

4.2.4 POMĚR VÁPŇÍKU KE KREATININU V MOČI

U všech psů byl stanoven poměr mezi koncentrací vápníku a kreatininu (U_{Ca}/Cr) v moči pro zjištění míry kalciurie (JABOR, 2008) a s ní souvisejícího rizika vzniku Ca-Ox urolitiázy za použití následujícího vzorce:

$$U_{Ca}/Cr = \frac{U_{Ca}}{U_{Cr}}$$

U_{Ca} : koncentrace vápníku v moči (mmol/l)

U_{Cr} : koncentrace kreatininu v moči (mmol/l)

4.2.5 STANDARDNÍ VYŠETŘENÍ MOČI

Ve vzorku moči byly hodnoceny chemické parametry (pH, bílkovina, glukóza, ketony, bilirubin, krev) za použití semikvantitativního diagnostického proužku HEPTAPHAN. Proužek byl pokapán močí, případně namočen do vzorku moči na dobu 1-2 sekund. Výsledek byl odečítán po uplynutí jedné minuty porovnáním barevné změny na proužku s dodanou barevnou škálou. Hustota moči byla hodnocena ručním refraktometrem. Kapka moči byla aplikována na optický hranol a přiklopena krytkou hranolu. U některých psů byla moč natolik koncentrovaná, že přesahovala stupnici a nebylo možné ji tímto postupem změřit. V takových případech byla ke vzorku přidána destilovaná voda ve stejném objemu a následně byla refraktometrem změřena hustota. Poslední dvě číslice odečtené hodnoty byly vynásobeny dvěma. Výsledné číslo odpovídalo hustotě moči. Sediment byl aplikován do komůrek destiček FAST READ a byl vyšetřen pod mikroskopem při malém (100x) a následně velkém (400x) zvětšení bez použití barvicích technik.

4.2.6 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ VÝSLEDKŮ

Průměry a směrodatné odchylky byly stanovovány v programu Microsoft Office Excel. Všechny parametry byly statisticky vyhodnoceny v programu KyPlot za použití mnohonásobného neparametrického porovnávání.

4.2.7 PROJEKT POKUSU

Vzhledem k invazivnímu charakteru technik využívaných v této práci (odběry krve) byla vypracována žádost o schválení projektu pokusu a Netechnické shrnutí projektu pokusů. Tyto materiály byly schváleny Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy pod číslem 56-2014 a odborná komise VFU Brno udělila povolení provádět tuto studii.

5 VÝSLEDKY

5.1 FRAKČNÍ EXKRECE VÁPNIKU

Hodnoty frakční exkrece vápníku překračovaly fyziologickou mez u všech skupin nemocných psů (tabulka 8). U pacientů s chronickým selháním ledvin byla prokázána vysoká statistická významnost ($P < 0,01$). Malí knírači i yorkššířští teriéři vykazovali vyšší frakční exkreci vápníku oproti kontrolní skupině (tabulka 9). Průměrné hodnoty se zde pohybovaly u horní hranice fyziologického rozmezí. Pouze v případě malých kníračů byl však prokázán statisticky významný rozdíl ($P < 0,05$). Jednotlivé podskupiny kontrolního souboru psů nevykazovaly významné rozdíly v hodnotách frakční exkrece vápníku (tabulka 10).

Tabulka 8: Hodnoty FE_{Ca} u jednotlivých skupin nemocných psů a u kontrolní skupiny

Skupiny	FE_{Ca} (průměr ± smodch)
Kontrolní skupina	0,19 ± 0,11
Chronické selhání ledvin	1,45 ± 1,44**
Urolitiáza	1,14 ± 1,08
Hyperadrenokorticismus	1,05 ± 1,56
Lymfom	1,06 ± 1,60

smodch- směrodatná odchylka, ** ($P < 0,01$)

Tabulka 9: Hodnoty FE_{Ca} u malých kníračů a yorkššířských teriérů a kontrolní skupiny

Skupiny	FE_{Ca} (průměr ± smodch)
Kontrolní skupina	0,19 ± 0,11
Malí knírači	0,37 ± 0,16*
Yorkššířští teriéři	0,35 ± 0,19

FE_{Ca} – frakční exkrece vápníku, smodch- směrodatná odchylka, * ($P < 0,05$)

Tabulka 10: Hodnoty FE_{Ca} u kontrolní skupiny a jednotlivých podskupin

Skupiny	FE_{Ca} (průměr ± smodch)
Kontrolní skupina	0,19 ± 0,11
<i>BARF</i>	0,19 ± 0,12
<i>Komerční strava</i>	0,19 ± 0,10
<i>Psi</i>	0,20 ± 0,07
<i>Feny</i>	0,19 ± 0,13
<i>Mladí</i>	0,18 ± 0,10
<i>Staří</i>	0,17 ± 0,09

smodch- směrodatná odchylka

5.2 POMĚR VÁPŇÍKU A KREATININU V MOČI

Poměr vápníku a kreatininu v moči prokázal statisticky významný rozdíl ($P < 0,05$) u malých kníračů, yorkšírských teriérů a u pacientů s lymfomem v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 11).

Tabulka 11: Poměr vápníku a kreatininu v moči u jednotlivých skupin psů

Skupiny	UCa/Cr (průměr ± smodch)
Kontrolní skupina	0,06 ± 0,04
<i>BARF</i>	0,07 ± 0,05
<i>Komerční strava</i>	0,06 ± 0,03
<i>Psi</i>	0,10 ± 0,09
<i>Feny</i>	0,06 ± 0,04
<i>Mladí</i>	0,07 ± 0,04
<i>Staří</i>	0,05 ± 0,03
Malí knírači	0,15 ± 0,08*
Yorkšírští teriéři	0,16 ± 0,09*
Chronické selhání ledvin	0,12 ± 0,07
Urolitiáza	0,50 ± 0,51
Hyperadrenokorticismus	0,40 ± 0,55
Lymfom	0,22 ± 0,15*

smodch- směrodatná odchylka, *($P < 0,05$)

5.3 HUSTOTA MOČI

Statisticky významně nižší hustota moči byla zjištěna u pacientů s chronickým selháním ledvin ($P < 0,001$) a hyperadrenokorticismem ($P < 0,05$). Yorkšírští teriéři vykazovali vyšší průměrnou hustotu moči oproti kontrolní skupině, ovšem bez statistické významnosti. Stejně tomu bylo u psů krmených systémem BARF ve srovnání se psy krmenými komerční stravou (tabulka 12).

Tabulka 12: Hustota moči u jednotlivých skupin psů

Skupiny	Hustota (průměr ± smodch)
Kontrolní skupina	1,050 ± 0,015
<i>BARF</i>	1,053 ± 0,013
<i>Komerční strava</i>	1,047 ± 0,017
<i>Psi</i>	1,051 ± 0,017
<i>Feny</i>	1,050 ± 0,014
<i>Mladí</i>	1,052 ± 0,015
<i>Staří</i>	1,045 ± 0,058
Malí knírači	1,045 ± 0,022
Yorkšírští teriéři	1,057 ± 0,087
Chronické selhání ledvin	1,015 ± 0,043***
Urolitiáza	1,021 ± 0,078
Hyperadrenokorticismus	1,010 ± 0,098*
Lymfom	1,027 ± 0,016

smodch- směrodatná odchylka, * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$

5.4 pH MOČI

Mezi jednotlivými skupinami nebyly prokázány statisticky významné rozdíly v hodnotách pH moči (tabulka 13).

Tabulka 13: Hodnoty pH moči u jednotlivých skupin psů

Skupiny	pH (průměr ± smodch)
Kontrolní skupina	6,4 ± 0,45
<i>BARF</i>	6,3 ± 0,44
<i>Komerční strava</i>	6,5 ± 0,45
<i>Psi</i>	6,3 ± 0,46
<i>Feny</i>	6,4 ± 0,45
<i>Mladí</i>	6,4 ± 0,43
<i>Staří</i>	6,4 ± 0,52
Malí knírači	6,1 ± 0,32
Yorkširští teriéři	6,3 ± 0,59
Chronické selhání ledvin	6,3 ± 0,54
Urolitiáza	6,5 ± 0,70
Hyperadrenokorticismus	6,6 ± 0,82
Lymfom	6,3 ± 0,58

smodch- směrodatná odchylka

5.5 MOČOVÝ SEDIMENT

Ze všech krystalů, které se vyskytovaly u kontrolní skupiny, bylo 88,88 % přítomno v moči psů krmených systémem BARF. Nálezy močového sedimentu u jednotlivých skupin sledovaných psů jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 14: Zhodnocení močového sedimentu u všech skupin psů

Skupiny	Močový sediment						
	ST	WH	WD	BI	Netypické krystaly	↑Leu	Bakterie
Kontrolní skupina	4x	-	2x	2x	1x	-	-
<i>BARF</i>	3x	-	2x	2x	1x	-	-
<i>Komerční strava</i>	1x	-	-	-	-	-	-
<i>Psi</i>	-	-	1x	1x	1x	-	-
<i>Feny</i>	4x	-	1x	1x	-	-	-
<i>Mladí</i>	2x	-	1x	1x	-	-	-
<i>Staří</i>	2x	-	1x	1x	1x	-	-
Malí knírači	2x	-	-	-	-	-	-
Yorkširští teriéři	3x	-	-	-	-	1x	-
Chronické selhání ledvin	-	-	-	-	-	1x	1x
Urolitiáza	-	1x	1x	-	-	-	-
Hyperadrenokorticismus	-	1x	-	-	-	-	-
Lymfom	-	-	-	1x	1x	-	1x

ST- struvit, WH- whewellit, WD-weddellit, BI- bilirubin, Leu- leukocyty

5.6 PRŮMĚRNÉ KONCENTRACE VÁPNIKU A KREATININU V KRVI A V MOČI

Pacienti s CRF měli statisticky významně vyšší množství vápníku v krvi ($P < 0,05$) a statisticky vysoce významně vyšší množství kreatininu v krvi ($P < 0,005$). Koncentrace kreatininu v moči byla však u pacientů s CRF statisticky vysoce významně nižší ($P < 0,005$) v porovnání s kontrolní skupinou zdravých psů (tabulka 15).

Tabulka 15: Průměrné hodnoty vápníku a kreatininu v krvi a v moči u vybraných skupin psů

Skupiny	Krev		Moč	
	tCa průměr ± smodch	Krea průměr ± smodch	Ca průměr ± smodch	Krea průměr ± smodch
Kontrolní skupina	2,49 ± 0,13	79,57 ± 15,52	1,32 ± 0,85	24,23 ± 12,66
MK	2,56 ± 0,12	70,47 ± 15,08	1,78 ± 0,9	15,42 ± 9,48
YT	2,54 ± 0,13	57,75 ± 4,1**	2,62 ± 0,93*	19,1 ± 5,63
CRF	2,89 ± 0,26*	294,84 ± 157,43***	0,65 ± 0,32	5,96 ± 2,1***
HAC	2,63 ± 0,34	61,62 ± 5,8	1,23 ± 1,35	3,24 ± 1,65*

*KREV: tCa- celkový vápník (mmol/l), Krea- kreatinin ($\mu\text{mol/l}$), MOČ: Ca- vápník (mmol/l), Krea- kreatinin (mmol/l), smodch- směrodatná odchylka, * ($P < 0,05$), ** ($P < 0,01$), MK- malí knírači, YT- yorkširští teriéři, CRF- chronické selhání ledvin, HAC- hyperadrenokorticismus*

5.7 FRAKČNÍ EXKRECE VÁPNIKU A POMĚR VÁPNIKU KE KREATININU U HYPERKALCEMICKÝCH PSŮ

V naší studii jsme hyperkalcemii zaznamenaly u 4 psů s CRF, 1 psa s hyperadrenokorticismem, 2 psů s lymfomem a 1 psa s urolitiázou (tabulka 16).

Tabulka 16: Hladiny celkového vápníku, frakční exkrece vápníku a poměr vápníku ke kreatininu v moči u jednotlivých psů s hyperkalcemií

Skupiny	tCa (mmol/l)	FE _{Ca} (%)	UCa/Cr
Chronické selhání ledvin	3,05	0,56	0,14
	3,04	0,29	0,05
	3,04	1	0,11
	3,26	0,9	0,1
Hyperadrenokorticismus	3,28	0,83	0,41
Lymfom	3,77	0,13	0,46
	3,01	0,53	0,22
Urolitiáza	3,11	2,4	1,1

tCa- celkový vápník, FE_{Ca}- frakční exkrece vápníku, UCa/Cr- poměr vápníku ke kreatininu v moči

6 DISKUZE

Stanovení vápníku v moči psů je důležitým a užitečným ukazatelem rizika vzniku kalciumoxalátové urolitiázy. Přesto, že hyperkalciurie není jediným faktorem uplatňujícím se při jejím vzniku, možnost využití obecně platného způsobu měření by měla být dílčí součástí diagnostiky, prevence i kontroly účinnosti terapeutických postupů. Vzhledem k tomu, že jakákoli dysbalance v metabolismu vápníku může potenciálně zvyšovat jeho koncentraci v moči, měla by být metoda jeho stanovení jednoduchá a její získání by nemělo být zatíženo technicky a finančně náročnými podmínkami. Nedávné studie zabývající se etiopatogenezí kalciumoxalátové urolitiázy u predisponovaných plemen psů prokázaly, že onemocnění je více spojeno s hyperkalciurií než s hyperoxalurií (FURROW et al., 2015). Pozitivním faktem je, že stanovování vápníku v moči, na rozdíl od oxalátu či citrátu, patří k běžně stanovovaným parametrům v humánních i veterinárních laboratořích.

Mezi metody využitelné k určení množství vápníku v moči lze zařadit 24hodinové měření, frakční exkreci vápníku a poměr vápníku ke kreatininu v moči. První zmíněná metoda je časově i technicky náročná. Pro její provedení je nutná 24hodinová hospitalizace. Provádí se spíše v rámci vědeckých experimentů. Nejčastěji jsou psi umístováni do metabolických klecí, kde je v průběhu celého dne sbírána vyprodukovaná moč. Vzhledem k hygienickým návykům psů však může dojít k problémům, kdy se psi odmítají vymočit v klecích, a je nutné metodu modifikovat. V takovém případě se volí například získávání moči v osmihodinových intervalech za využití katetrizace. To již může být doprovázeno rizikem kontaminace močových cest a nutností preventivních aplikací antibiotik (LULICH et al., 2001). Z uvedených důvodů nelze tuto metodu rutinně využívat v každodenní klinické praxi. Taktéž v humánní pediatrii bylo od této metody upuštěno obzvláště v souvislosti se studii, jejichž cílem bylo stanovení referenčních hodnot kalciurie u dětí různých věkových skupin. Bylo zjištěno, že výsledky měření korelují s výsledky jednodušeji zjistitelného poměru vápníku ke kreatininu v moči (GÖKCE et al., 1991).

Frakční exkrece a poměr vápníku ke kreatininu jsou v porovnání s 24hodinovým sběrem moči časově i technicky přijatelnější. V naší studii jsme měly možnost porovnat využitelnost těchto dvou metod. Vzhledem k tomu, že výsledky FE_{Ca} a UCa/Cr odhalily zajímavé rozdíly především u predisponovaných plemen a některých skupin nemocných

psů, rozhodly jsme se statisticky vyhodnotit též dílčí parametry nutné k jejich získání (koncentrace vápníku a kreatininu v krvi i v moči).

Do studie byli zařazeni psi všech věkových kategorií a různých plemen tak, aby kontrolní skupina reprezentovala průměrný vzorek populace psů v našich podmínkách. Pro možnost porovnání jednotlivých kategorií byly vytvořeny podskupiny dle věku a pohlaví. Zastoupeno bylo více fen (75 %). Zájem o účast ve studii projevily především ženy (91 %), které byly ve většině případů (93 %) majitelkami fen. V průběhu studie jsme zaznamenaly, že značná část psů je krmena systémem BARF. Z tohoto důvodu jsme vytvořily další dvě podskupiny dle typu podávaného krmiva (BARF a komerční strava). Všechny podskupiny zahrnovaly dostatečný počet jedinců, aby bylo možné využít statistických metod k jejich vzájemnému porovnání.

Ačkoli kalciumoxalátová urolitiáza byla prokázána u mnoha plemen psů, 58 % případů se vyskytovalo u 6 plemen (malý knírač, lhasa apso, yorkšířský teriér, bišonek, shih-tzu, trpasličí pudl) (LULICH et al., 1999). V naší studii byli zvlášť hodnoceni malí knírači (n=11) a yorkšířští teriéři (n=10), protože obě plemena patří mezi deset nejčastěji chovaných plemen v České republice (The Basement Geographer, 2012). U malých kníračů byla popsána absorpční hyperkalcie (KUČERA, 2007). FURROW et al. (2015) považuje hyperkalcii u čistokrevných malých kníračů za idiopatickou a přirovnává ji k hyperurikozurii u dalmatinů. I přes vyšší příjem oxalátů je jejich koncentrace v moči malých kníračů nižší a hyperoxalurie proto nemusí být nutně spojována se vznikem kalciumoxalátových urolitů (FURROW et al., 2015; HESSE and NEIGER, 2009; LULICH et al., 1991).

Dále byli hodnoceni psi s onemocněními, u nichž dochází ke zvýšenému vylučování vápníku do moči. Do studie byli zařazeni psi s chronickým selháním ledvin (n=10), hyperadrenokorticismem (n=5), lymfomem (n=5) a kalciumoxalátovou urolitiázou (n=3). Nedostatkem této práce může být nízký počet psů s diagnostikovanou kalciumoxalátovou urolitiázou. Bohužel ve sledovaném období bylo na našem pracovišti zjištěno pouze 6 psů s touto diagnózou a jen tři z nich byli zachyceni před aplikací látek, které by mohly ovlivnit parametry moči.

Odběry moči i krve byly prováděny v co nejkratším časovém odstupu pro zajištění správnosti výsledků FE_{Ca} . Zástupci kontrolní skupiny byli zváni na kliniku v ranních hodinách po absolvování minimálně 12hodinové hladovky. Tak bylo zabráněno ovlivnění

hladin vápníku přijatou dietou. Moč byla vyšetřována do třiceti minut po získání, čímž bylo eliminováno riziko vzniku nežádoucích krystalů v moči (KOVAŘÍKOVÁ, 2014).

Frakční exkrece vápníku u kontrolní skupiny a všech podskupin zdravých psů se pohybovala v referenčních rozmezích. DIJCKER et al. (2012) ve své studii porovnávali vliv diety na množství kreatininu a vápníku v moči a na poměr vápníku ke kreatininu v moči. Dle jejich výsledků byla koncentrace kreatininu v moči vyšší, ale koncentrace vápníku v moči a UCa/Cr nižší u psů krmených syrovým masem než u psů krmených granulemi. Tuto skutečnost vysvětlují na základě výsledků analýz suchého krmiva. Suché krmivo obsahovalo dvakrát více vápníku a třikrát více sodíku, který podporuje kalciurii v porovnání se syrovým masem. Komerční strava by tedy mohla být spojována s vyšším rizikem vzniku kalciumoxalátové urolitiázy než syrová strava. Naše výsledky však tuto teorii nepotvrdily. Poměr vápníku ke kreatininu byl v naší studii vyšší u psů krmených způsobem BARF (bez statistické významnosti). Tento nesoulad může být způsoben variabilitou ve složení komerčních diet. Navíc zmíněná studie srovnávala jednotlivé parametry vždy u stejných psů. Výhodou této metody je eliminace vlivu tělesné hmotnosti a svalové hmoty na koncentraci kreatininu, nevýhodou je však nižší zohlednění interindividuální variability. Krmení syrovým masem bylo ve studii DJICKERA et al. (2012) omezeno faktem, že do skupiny byli zařazeni všichni psi, u nichž syrové maso zaujímalo nadpoloviční podíl stravy. Kategorie BARF sledovaná v naší studii zahrnovala psy, kteří byli striktně krmeni syrovou stravou, ovšem bez ohledu na podíl syrového masa.

Frakční exkrece vápníku i poměr vápníku ke kreatininu byl vyšší u psů než u fen (bez statistické významnosti). Stejně tak u mladých psů byla zaznamenána vyšší FE_{Ca} i UCa/Cr (rovněž bez statistické významnosti) oproti skupině starých psů. Dle CERANA et al. (2003) existuje v humánní medicíně negativní korelace mezi UCa/Cr a věkem. Více studií potvrdilo, že u lidí do 7. roku věku poměr vápníku ke kreatininu v moči postupně klesá a dostává se na hladiny srovnatelné s dospělým člověkem (CERAN et al., 2003; KRUSE et al., 1984; MATOS et al., 1997). Ve veterinární medicíně v současné době neexistují všeobecně platné referenční hodnoty pro poměr vápníku ke kreatininu v moči. Stanoveny byly zatím jen průměrné hodnoty UCa/Cr (140 mmol/mol) (STEVENSON et al., 2004). Pokud by se tato skutečnost dala aplikovat na psí populaci, pro zhodnocení rizika kalciumoxalátové urolitiázy by bylo vhodné zajištění referenčních hodnot především pro kategorii dospělých psů.

V naší studii jsme prokázaly statisticky významně vyšší hodnoty FE_{Ca} u malých kníračů a statisticky významně vyšší hodnotu UCa/Cr u malých kníračů i yorkshirských teriérů v porovnání s kontrolní skupinou. U yorkshirských teriérů jsme zaznamenaly statisticky významně nižší ($P < 0,01$) množství kreatininu v krvi, což patrně odpovídá nízkému množství svalové hmoty u tohoto plemene, zatímco jeho množství v moči nevykazovalo rozdíly oproti kontrolní skupině. U tohoto plemene byla zároveň statisticky významně vyšší ($P < 0,05$) koncentrace vápníku v moči. Ve studii FURROWA et al. (2015) byl u psů měřen ionizovaný vápník v séru. U predisponovaných plemen byly jeho hodnoty statisticky významně vyšší ($P < 0,01$) než u kontrolní skupiny. V naší studii byl měřen celkový vápník, který byl, ač bez statistické významnosti, též vyšší u predisponovaných plemen oproti kontrolní skupině. Je však třeba zohlednit, že mezi hodnotami tCa a iCa existuje 27% nesoulad (SCHENCK and CHEW, 2005). Nižší koncentrace kreatininu v krvi u yorkshirských teriérů z důvodu jejich tělesných proporcí je možným vysvětlením, proč u FE_{Ca} nebyla zjištěna statistická významnost. Z tohoto pohledu lze považovat stanovení UCa/Cr za užitečnější.

U všech skupin nemocných psů překračovaly hodnoty FE_{Ca} fyziologickou mez. Naše studie prokázala statisticky vysoce významný rozdíl v hodnotách FE_{Ca} u psů s CRF v porovnání s kontrolní skupinou zdravých psů. Stejných výsledků dosáhl i GARCÍA-RODRÍGUEZ et al. (2003). Při selhání ledvin je alterována homeostáza vápníku. Hlavní endokrinní funkcí ledvin je tvorba kalcitriolu (1,25- dihydrocholecalciferol). Při chronickém selhání ledvin je jeho syntéza narušena. Obvyklým nálezem u pacientů s CRF bývají normální či snížené hladiny vápníku v krvi (KRUGER et al., 1996). Na snížené vstřebávání vápníku ze střeva však může reagovat parathormon zvýšením resorpce kalcia z kostí. Tento stav může vyústit v sekundární renální hyperparatyreózu (KUČERA, 2007). Hyperkalcemie byla popsána u 10-15 % psů s CRF (STOCKHAM and SCOTT, 2013). Významná hyperkalcemie může způsobit renální selhání, případně se vyvinout jako jeho následek (DE BRITO GALVAO et al 2001). V naší studii byla hyperkalcemie přítomna u 4 psů s CRF. Stejně jako ve studii GARCÍA-RODRÍGUEZ et al. (2003) nedošlo ani dle našich výsledků ke změnám v koncentracích vápníku v moči. Hodnoty UCa/Cr byly narozdíl od FE_{Ca} u pacientů s CRF nejnižší ze všech 4 skupin nemocných psů. Frakční exkrece je u těchto pacientů značně ovlivněna vysokými hodnotami kreatininu v krvi v důsledku azotemie, která selhání ledvin doprovází. Pacienti s CRF mají sníženou schopnost ledvin vylučovat odpadní produkty a tudíž koncentrace

kreatininu v moči je zde snížena, což jsme statisticky prokázaly i v naší studii. Vzhledem k tomu, že množství vápníku v moči oproti ostatním skupinám dosahuje spíše nižších hodnot, lze opět u těchto pacientů pro zhodnocení kalciurie doporučit spíše měření UCa/Cr . FE_{Ca} zde pravděpodobně dostatečně nekoreluje s množstvím vápníku v moči.

Při hyperadrenokorticismu dochází k hyperkalciurii. Glukokortikoidy při svém inhibičním účinku na střevní absorpci kalcia zároveň snižují reabsorpci vápníku a fosforu v ledvinách (SVOBODA and DOUBEK, 1998). Frakční exkrece vápníku byla ze všech čtyř skupin nemocných psů nejnižší právě u pacientů s hyperadrenokorticismem. Poměr vápníku ke kreatininu byl u těchto pacientů trojnásobně vyšší než u pacientů s CRF a šestkrát vyšší než u skupiny kontrolní. Při použití tohoto parametru v souvislosti s $CaOx$ urolitiázou by naše výsledky byly v souladu se studií HESSE et al. (1998), jenž uvádí, že psi postižení hyperadrenokorticismem vykazují desetinásobně vyšší riziko vzniku urolitů obsahujících vápník. I přes zmíněný efekt glukokortikoidů na střevní absorpci kalcia jsme u jednoho psa s hyperadrenokorticismem zaznamenaly hyperkalcemii. Dílčí výsledky prokázaly též statisticky významně nižší ($P < 0,05$) množství kreatininu v moči v porovnání s kontrolní skupinou zdravých psů. Tento fakt zvyšuje relevanci UCa/Cr jakožto ukazatele kalciurie. Důkladná diagnostika a léčba Cushingova syndromu mohla snížit prevalenci výskytu urolitů obsahujících vápník (HESS et al., 1998). U urolitiatiků by měly být dle BARTGESE et al. (2004) indikovány ACTH-stimulační test, supresní test s nízkou dávkou dexametazonu, supresní test s vysokou dávkou dexametazonu nebo abdominální ultrasonografie.

Ke změnám v metabolismu kalcia dochází též u pacientů s lymfomem. U těchto pacientů jsme prokázaly statisticky významně vyšší ($P < 0,05$) poměr vápníku ke kreatininu v moči. Frakční exkrece vápníku nevykazovala statisticky významné odchylky. Za primární mediátor hyperkalcemie je považován PTH-rP uvolňovaný maligními buňkami. Ten zesiluje osteoklastickou kostní resorpci a tubulární resorpci vápníku (KRUGER et al., 1996). Hyperkalcemii jsme zaznamenaly u 2 pacientů s lymfomem.

Narozdíl od frakční exkrece vápníku, která u urolitiatiků nevykazovala významné rozdíly ve srovnání s ostatními skupinami nemocných psů, byl u těchto pacientů zjištěn nejvyšší průměrný UCa/Cr . Tento výsledek není doprovázen statistickou významností pravděpodobně z důvodu vysoké směrodatné odchylky a nízkým počtem pacientů ve skupině.

V rámci studie jsme zvláště vyhodnotily FE_{Ca} a UCa/Cr u hyperkalcemických pacientů. Psi s chronickým selháním ledvin i přes hyperkalcemii nevykazují odchylky v UCa/Cr v porovnání s normokalcemickými pacienty se stejnou diagnózou. U jednoho hyperkalcemického pacienta (malý knírač) s urolitiázou byly hodnoty UCa/Cr dvojnásobně vyšší než průměrná hodnota UCa/Cr všech urolitiatiků. S výjimkou urolitiázy byly hodnoty FE_{Ca} nižší v porovnání s průměrnými hodnotami všech psů v jednotlivých skupinách. Frakční exkrece vápníku u hyperkalcemického psa s urolitiázou byla dvojnásobně vyšší než průměrná frakční exkrece vápníku všech zástupců skupiny. Vzhledem k tomu, že se jednalo o malého knírače, je možné, že FE_{Ca} , stejně jako UCa/Cr zde slouží jako ukazatelé absorpční hyperkalciurie. Pro potvrzení této hypotézy by však bylo třeba širší zastoupení pacientů ve skupině.

Kalciumoxalátová urolitiáza je onemocnění vyskytující se převážně u psů středního věku (LEKCHAROENSUK et al., 2000). Dle LOWA et al. (2010) se z 69 % vyskytuje u psů a z 31 % u fen. Vyšší výskyt u psů je vysvětlován vyšší produkcí oxalátu zprostředkované testosteronem. Naopak u fen estrogény potencují exkreci citrátu, který působí jako inhibitor krystalizace (GRAUER, 2014). Moč mužů má vyšší osmolalitu a tudíž vyšší supersaturaci minerály (PERUCCA et al., 2007). Tato skutečnost může i ve veterinární medicíně přispívat k rozdílnému výskytu urolitů u psů a u fen, ovšem v tomto případě se nemusí jednat striktně o $CaOx$ urolitiázu.

Kalciumoxalátová urolitiáza u psů má zvyšující se incidenci. Konkrétně v České republice byl zaznamenán obrat, kdy v roce 2001 převažoval výskyt struvitů a v roce 2002 již dominovaly kalciumoxaláty (SOSNAR et al., 2005). Vzhledem k tomu, že $CaOx$ urolitiáza je multifaktoriálním onemocněním, nelze vždy jednoznačně určit její příčinu a tudíž eliminovat riziko jejího vzniku. Dle LOWA et al. (2010) se na zvyšujícím se výskytu kalciumoxalátové urolitiázy u psů může podílet krmění acidifikující stravou, změny v minerálním složení diet, obezita (HESSE and NEIGER, 2009) a v neposlední řadě také stoupající náklonnost chovatelů k predisponovaným plemenům. Kalciumoxalátová urolitiáza může vznikat v návaznosti na metabolická onemocnění spojená s hyperkalcemií, v souvislosti s hyperadrenokorticismem, případně po předchozím onemocnění močového traktu (BARTGES et al., 2004). Postihuje především malá plemena psů. Výjimkou jsou němečtí špicové vlčí, kteří jsou predisponováni k primární hyperparatyreóze (GOLDSTEIN et al., 2007), při níž dochází u 31 % psů ke vzniku vápník obsahujících urolitů (KRUGER et al., 1996). V současné době jsou pro chovatele tohoto plemene k dispozici

genetické testy, které odhalí přítomnost genu zodpovědného za vznik primární hyperparatyreózy (SCHAEFER and GOLDSTEIN, 2009). V případě pozitivních výsledků je na místě důsledná prevence. Primární hyperparatyreóza byla též zjištěna ve vyšším zastoupení u jezevčků a zlatých retrívrů (SCHAEFER and GOLDSTEIN, 2009).

K formaci krystalů dochází pouze v moči, která je, nebo nedávno byla supersaturována krystalogenními substancemi. Krystalurii je proto nutné považovat za rizikový faktor urolitiázy, ne však za průkaz přítomnosti močových kamenů. Minerální typ krystalů v moči litiatika se navíc nemusí shodovat s minerálním typem kamene. Moč zdravých psů bývá běžně supersaturovaná a krystalurie se s výjimkou cystinu vyskytuje velmi často. Výsledky vyšetření močového sedimentu v naší studii jsou v souladu s tímto tvrzením. Ve skupině zdravých psů byly přítomny krystaly v moči u 27 % psů. V naprosté většině se jednalo o psy krmené stravou BARF.

V podmínkách *in vitro* je krystalurie ovlivněna teplotou, vypařováním, pH a technikou přípravy vzorku. Roli hraje například objem vzorku, centrifugace aj. Dle některých autorů změny *in vitro* mohou zvýšit formaci nebo rozpouštění krystalů. Ačkoli některé změny vyvolávané *in vitro* se využívají pro identifikaci určitých typů krystalů (například acidifikátory pro precipitaci cystinu), neměla by být formaci krystalů v těchto podmínkách přikládána velká klinická důležitost. Pro vypovídající určení typu krystalu by měl být vzorek čerstvý a měla by být zhodnocena velikost krystalu, tvar, struktura a tendence agregovat (OSBORNE and STEVENS, 1970). Pro minimalizaci rizika, že dojde k ovlivnění vzorku teplotními změnami a časem, se doporučuje provést analýzu moči nejpozději do 60 minut po jejím odběru. V případě nálezu močových krystalů ve vzorku, u něž došlo k časové prodlevě mezi jeho odběrem a analýzou, by mělo být znovu provedeno vyšetření čerstvého vzorku moči (ALBASAN et al., 2003). V naší studii jsme moč vyšetřovaly do třiceti minut po odběru u všech zdravých psů. U nemocných psů byla snaha o dodržení stejného postupu.

Mezi faktory, které ovlivňují formaci krystalů v podmínkách *in vivo*, patří dostačující koncentrace krystalotvorných látek v moči, snížená koncentrace inhibitorů krystalizace, dostatečně dlouhá doba přetrvávání moči v močovém systému, vyhovující pH moči pro krystalizaci konkrétního minerálního typu a přítomnost nukleačního centra (KUČERA, 2007).

Ke vzniku močových kamenů dochází v případě, že rychlost růstu krystalů převyší rychlost jejich vylučování. Dochází k tomu u zvířat, jimž je odnímána voda či nemají možnost se pravidelně vyprazdňovat. Predisponovaní jsou též jedinci s funkční či morfologickou obstrukcí močové trubice nebo s atonií močového měchýře (KUČERA, 2007). U litiatiků bývá v moči přítomno více krystalů, jejich agregace je vyšší a krystaly jsou větších velikostí ve srovnání se zdravými jedinci (KAWACIUK, 2009). Přesto, že v našem případě nálezy v močovém sedimentu odpovídaly výsledkům následné analýzy, nelze u pacientů s potvrzenou urolitiázou považovat mikroskopické zhodnocení močových krystalů jako dostačující kritérium určující minerální složení urolitu. Pouze kvantitativní analýza konkrémentu může zprostředkovat definitivní informaci o minerálním složení celého kamene. Interpretace krystalurie spolu s dalšími klinickými příznaky však může předběžně určit minerální složení urolitu, především jeho vnějších vrstev (OSBORNE and STEVENS, 1970).

Základními predisponujícími faktory pro vznik kalciumoxalátové urolitiázy jsou hyperkalciurie a hyperoxalurie. V souvislosti s hyperkalciurií u lidí byly popsány rozdíly dle geografické lokality. Euroasiati a lidé žijící ve Střední Evropě, Británii a Skandinávii vykazují vyšší výskyt hyperkalciurie, naopak nižší incidence je pozorována ve Střední a Jižní Americe a Austrálii (STEJSKAL, 2007). Původ predisponovaných plemen psů ke kalciumoxalátové urolitiáze je ve shodě s geografickým původem lidí, u nichž se častěji vyskytuje hyperkalciurie. Příjem vápníku je nepřímo úměrný střevní absorpci oxalátů (HESSE and NEIGER, 2009). Při nízkém množství vápníku v dietě může dojít k hyperoxalurii (VON UNRUH et al., 2004). V souvislosti s hyperoxalurii byla u lidí a hlodavců prokázána souvislost mezi vyšším rizikem vzniku CaOx urolitiázy a nižší koncentrací bakterie *Oxalobacter formigenes*, která degraduje oxalát (GRAUER, 2014; HESSE and NEIGER 2009). U psů zatím nebyla tato souvislost popsána. V humánní medicíně jsou mezi další faktory predisponující ke kalciumoxalátové urolitiáze řazeny hyperurikosurie, hypocitraturie a hypomagnezemie. Hyperurikosurie způsobuje hypersaturaci moči urátem sodným, který podporuje heterogenní krystalizaci CaOx a váže na sebe inhibitory krystalizace (STEJSKAL, 2007). Hyperurikosurie se vyskytuje u dalmatinů jako geneticky způsobený defekt, ale může se vyskytovat též u psů s portosystémovými zkraty či s onemocněním jater (BANNASH et HENTHORN, 2008).

Aby došlo k formaci urolitů, musí být v moči snižena koncentrace inhibitorů krystalizace (citrát, hořčík, pyrofosfát), které tvoří rozpustné soli s vápníkem či kyselinou

šťavelovou a tím snižují možnost jejich precipitace (BARTGES et al., 2004). Kyselina citronová vytváří s vápníkem rozpustné soli citrátu vápenatého. Její vylučování snižuje zvýšený příjem živočišného proteinu. Naopak příjem draslíku její koncentraci zvyšuje (LULICH et al., 1999). Také hypomagnezemie může hrát roli v etiopatogenezi CaOx urolitiázy. Hořčík váže střevní a močové oxaláty za vzniku rozpustnějšího komplexu. Při terapii hořčíkem dochází u lidí ke snížení rizika recidivy o 10 % (STEJSKAL, 2007). Jako další inhibitory krystalizace se uplatňují glykosaminoglykany, Tamm-Horsfallův protein, osteopontin a nefrokalcin (GRAUER, 2014).

Spontánní tvorba krystalů není možná v nenasyceném roztoku. V takovém prostředí se předpokládá rozpuštění krystalů (OSBORNE and STEVENS, 1970). Mezi další nutné faktory uplatňující se v etiopatogenezi urolitiázy patří relativní supersaturace moči (*relative super saturation*, RSS). Tento parametr stanovuje riziko vzniku krystalů/urolitů a je odlišný pro každý minerální typ. Využívá se především při hodnocení účinnosti klinických diet a je určován na základě hustoty moči, koncentrace minerálních komponentů, interaktivity jednotlivých iontů a pH (VRANKOVÁ and GUHA-HYLMAROVÁ, 2010).

Významným negativem kalciumoxalátové urolitiázy je nerozpustnost konkrementů: v současnosti nejsou k dispozici takové protokoly, které by dokázaly rozpustit tyto urolity *in vivo*. Musí tedy být odstraňovány invazivními metodami. Vzhledem k malé velikosti a nepravidelnému tvaru je velmi obtížné spolehlivě odstranit všechny urolity z močového traktu. Kromě chirurgické intervence je možná aspirace přes močový katetr nebo urohydropropulze. Dle ADAMSE et al. (2008) nabývá vysoké efektivity v terapii kalciumoxalátové urolitiázy laserová litotrypse. Jedná se o minimálně invazivní zákrok, u naprosté většiny jednorázový, trvající v průměru 25 minut. Ve studii ADAMSE et al. (2008) byla úspěšnost u fen 100 % a u psů 86,7 %. Nižší úspěšnost u psů současně s faktem, že psi do 7 kilogramů s přítomností větších urolitů v uretře i v močovém měchýři nejsou dle autorů k tomuto zákroku indikováni, je dosti limitujícím faktem s ohledem na pohlavní a plemennou predispozici u tohoto typu urolitiázy. V České republice ve veterinární medicíně zatím není laserová litotrypse dostupná.

Vzhledem ke zmíněným skutečnostem je u tohoto typu urolitiázy třeba klást velký důraz na prevenci. Obecně se doporučuje zajistit dostatečný příjem tekutin a frekvenci močení. V rámci terapie a snížení rizika recidivy existuje mnoho postupů. Vždy je třeba klást důraz na provedení zobrazovacích metod před i po zákroku tak, aby bylo zajištěno,

že došlo k odstranění všech přítomných urolitů. Seběmenší pozůstatek může sloužit jako nové jádro pro další krystalizaci. Je třeba provádět pravidelná vyšetření moči včetně zhodnocení močového sedimentu. Dále je vhodné sledovat hladiny vápníku v krvi a v moči. V případě hyperkalcemie by měla být odhalena její příčina. Odborníci doporučují eliminovat acidifikující léčiva a dietu, zajistit dostatečný příjem vody tak, aby hustota moči nepřekračovala 1,020. Alkalizace použitím citrátu draselného přichází v úvahu v případě, kdy pH moči se konstantně pohybuje kolem 6,5 (GRAUER, 2014). Na trhu jsou k dispozici komerční diety (např. Hill's Canine Prescription Diet u/d, Royal Canine Veterinary Diet Urinary s/o a další). Používají se též thiazidová diuretika, která snižují kalciurii tím, že podporují reabsorpci sodíku a vápníku (LULICH et al., 1999). GRAUER (2014) doporučuje hydrochlorthiazid (1-2 mg/kg) v kombinaci s dietou Hill's Canine Prescription Diet u/d, je však třeba zohlednit možné nežádoucí účinky těchto diuretik (např. hypokalemická metabolická alkalóza, hyperurikemie, hyperlipidemie). Dlouhodobé účinky podávání tohoto léčiva zatím nejsou známy (LULICH et al., 2001). Snižování obsahu vápníku v dietě má význam pouze se současným snížením oxalátů. Snížené koncentrace vápníku zvyšují intenzitu absorpce oxalátu ve střevě a jeho vylučování do moči. Ke vzniku nerozpustného CaOx je třeba nižšího navýšení oxalátu než kalcia. Doporučuje se podávání pyridoxinu, který snižuje oxalurii.

Urolitiáza pro svůj vznik vyžaduje dostatečně koncentrovanou moč. Dle DJICKERA et al. (2012) byla hustota moči i pH moči vyšší u psů krmených syrovým masem oproti psům krmeným suchou stravou. Naše výsledky též prokázaly vyšší hustotu moči u psů krmených systémem BARF oproti psům krmeným komerční stravou. Průměrné hodnoty pH moči však byly u této skupiny nižší. V případě chronického selhání ledvin, hyperadrenokorticismu i lymfomu lze díky přítomnému PU/PD (polyurie, polydipsie) vyloučit přesycení moči krystalotvornými látkami, bez něhož ke vzniku urolitiázy nemůže dojít. V úvahu je též třeba brát dobu přežití, která může být kratší než formace urolitů. Hustota moči byla signifikantně nižší u pacientů s chronickým selháním ledvin a s hyperadrenokorticismem.

U psů krmených stravou BARF jsme zaznamenaly vyšší výskyt krystalů v moči a současně nejvyšší průměrnou hustotu moči v rámci kontrolní skupiny (bez statistické významnosti). Nelze vyloučit, že častější podávání některých surovin bohatých na oxaláty, by mohlo být příčinou přesycení moči oxalátem a za příznivých podmínek vést k formaci kalciumoxalátových urolitů.

BARF je čím dál častěji využívaným způsobem krmení u psů. Zkratka vychází z anglického termínu „*Bones and Row Food*“. Cílem tohoto způsobu krmení je co nejvíce se přiblížit přirozené výživě psa. V souvislosti s krmením systémem BARF spojují někteří autoři zlepšení stavu pruritických kožních alergií, imunitního systému či nervozity. Využívány jsou různé druhy zeleniny, ovoce, masa i kostí, vše výhradně v syrovém stavu. Do krmné dávky jsou přidávány obiloviny, rýže, těstoviny, mléčné výrobky, ořechy, oleje, tuky, různé druhy řas, vitaminy či propolis. Mezi uváděnými postupy je možno nalézt kombinace ranní (např. červená řepa, mrkev, olivový olej, kedlubna, rukola, sýr cottage, vitamin C), polední (např. hovězí maso) a večerní dávky (např. hovězí hrudní kost). Některé suroviny se pro krmení nedoporučují, nebo jsou autory označovány jako zakázané (náleží do švýcarské databáze jedů). Mezi tyto nežádoucí složky patří například cibule, pórek, česnek, fazolové klíčky, listy a stonky rostliny alfalfa, sójové produkty, nezralé ovoce, vepřové maso či rostliny z čeledi lilkovitých (SCHÄFER and MESSIKA, 2008).

Publikace podporující BARF kladou důraz na suroviny, které zvyšují vstřebávání vápníku a v některých případech (má-li pes hlad) dokonce doporučují zvýšit množství ovoce a zeleniny, obsahujících vitamin C nad denní doporučené množství (SCHÄFER and MESSIKA, 2008). Právě dotace vitaminu C a oxalátů však mohou být příčinou hyperoxalurie (KUČERA, 2007). Mezi suroviny využívané ke krmení syrovou stravou patří například červená řepa, rebarbora, lilek, mrkev, kiwi, špenát apod. Všechny zmíněné suroviny obsahují střední (10-50 mg/100 g) až vysoké (> 50 mg/100 g) koncentrace oxalátů (HESSE and NEIGER, 2009). V rámci prevence vzniku i recidivy kalciumoxalátové urolitiázy je doporučováno vyhýbat se acidifikující dietě. Acidifikující potenciál má obecně maso (ve vyšší míře například sled' či losos), okurky, bobulové ovoce, meruňky či jablka (LULICH et al., 1999). Je tedy žádoucí doplňovat krmnou dávku o alkalizující složku. Ta je však u systému BARF z velké části zastoupena surovinami bohatými na oxaláty či vitamin C (špenát, mrkev, zelí, grapefruit apod.). Z hlediska kalciumoxalátové urolitiázy je tedy velmi obtížné sestavit vyváženou krmnou dávku.

V průběhu získávání zástupců predisponovaných plemen pro náš výzkum jsme se setkaly se zásadním rozdílem mezi majiteli malých kníračů a yorkšírských teriérů. Zatímco majitelé malých kníračů byli velmi dobře informováni o predispozici tohoto plemene ke CaOx urolitiáze a byli ochotní účastnit se studie (všichni majitelé, jimž byla účast ve studii nabídnuta, se dostavili k odběru), většina tázaných majitelů yorkšírských teriérů o zmíněném riziku nevěděla a k vyšetření se odmítla dostavit nebo nedostavila i přes

původní souhlas. Vzhledem k tomu, že trend krmení systémem BARF v současné době dospívá tak daleko, že někteří majitelé yorkšírských teriérů jsou přesvědčeni o nezbytnosti návratu svého psa k přirozené stravě jeho vlčích předků, bylo by vhodné v tomto ohledu zajistit vyšší informovanost široké veřejnosti.

Vzhledem k výsledkům skupiny psů krmených stravou BARF je doporučitelné klást vyšší důraz na pitný režim a na takové zastoupení a poměr dílčích surovin, které minimalizují riziko vzniku močových kamenů. Nezodpovědný a laický přístup v případě volby tohoto způsobu krmení je možno v souvislosti se zmíněným rizikem považovat za nebezpečný. V současnosti jsou pro psy krmené systémem BARF doporučována biochemická vyšetření krve s důrazem na zhodnocení minerálního profilu. Naše výsledky ukazují, že by se tato vyšetření měla doplnit i o analýzu moči (stanovení hustoty, chemických vlastností a mikroskopické vyšetření sedimentu).

Frakční exkrece vápníku disponuje platnými referenčními hodnotami. Jedná se o parametr, který určuje, kolik elektrolytu se z primární moči nereabsorbovalo a bylo vyloučeno do definitivní moči. Vyjadřuje se v procentech. Ovlivňována je hladinou vápníku a kreatininu v krvi. Vyšší hladina vápníku v krvi nemusí být nutně spojena s vyšším množstvím vápníku v moči, které je pro zhodnocení kalciurie směrodatné. Ze stejného důvodu se nejví měření FE_{Ca} jako relevantní metoda pro zhodnocení kalciurie u azotemických psů. Z hlediska zhodnocení rizika vzniku kalciumoxalátové urolitiázy je důležité zjistit především koncentraci vápníku v moči. Ta se mění v průběhu dne a nepostačí tedy její jednorázové měření. Využívá se proto koncentrace kreatininu v moči, který zde slouží jako konstanta, jelikož jeho vylučování močí je v průběhu dne takřka neměnné. Tím je zajištěna náhrada zdlouhavého 24hodinového sběru moči. Na případu chronického selhání ledvin, kde byla prokázána statistická významnost v hodnotách FE_{Ca} , lze s ohledem na nízkou hustotu moči doložit, že objektivnějším parametrem pro hodnocení kalciurie a s ní souvisejícího rizika vzniku CaOx urolitiázy je UCa/Cr. Statisticky významně vyšší FE_{Ca} je zde v rozporu s relativně nízkou koncentrací vápníku v moči a UCa/Cr. Aplikovatelnost obou metod by bylo nejvhodnější zhodnotit u pacientů s urolitiázou, která je hlavním důvodem, proč by se kalciurie měla stanovovat. Domníváme se, že v případě širší skupiny nemocných psů by UCa/Cr disponoval vysokou statistickou významností. K ověření této hypotézy je třeba dalších studií. Na rozdíl od FE_{Ca} není třeba ke zhodnocení UCa/Cr odebírat krev, jedná se o neinvazivní, jednoduše získatelnou a pro pacienta minimálně zatěžující metodu, která objektivně vypovídá o množství vápníku

v moči. Dle našich výsledků by bylo velmi vhodné stanovit referenční hodnoty pro UCa/Cr tak, aby bylo možné s tímto parametrem pracovat a využívat ho v klinické praxi.

7 ZÁVĚR

V naší práci jsme stanovily množství vápníku v moči zdravých psů. Výsledky neprokázaly statisticky významný vliv věku, pohlaví ani typu podávaného krmiva na tento parametr.

Dále jsme zhodnotily množství vápníku v moči zdravých psů vybraných plemen predisponovaných pro vznik kalciumoxalátové urolitiázy. U malých kníračů jsme prokázaly statisticky významně vyšší FE_{Ca} a UCa/Cr . Yorkšírští teriéři vykazovali statisticky významně vyšší hladiny vápníku v moči a UCa/Cr .

U všech sledovaných skupin psů s onemocněními, která jsou spojována s narušenou homeostázou vápníku, přesahovaly hodnoty frakční exkrece vápníku fyziologickou mez.

Porovnal jsme využitelnost frakční exkrece vápníku a poměru vápníku ke kreatininu v moči psů v souvislosti s rizikem vzniku kalciumoxalátové urolitiázy. Na základě našich výsledků je pro zhodnocení kalciurie doporučitelné měření UCa/Cr , jehož získání je neinvazivní a jehož hodnoty mají pro pacienta vyšší výpovědní hodnotu než FE_{Ca} .

V rámci vyšetření moči jsme zjistily vyšší hustotu moči a vyšší výskyt krystalů v močovém sedimentu u psů krmených systémem BARF v porovnání se psy krmenými komerční stravou. Tyto nálezy mohou být považovány za rizikové faktory pro vznik urolitiázy.

8 SOUHRN

Frakční exkrece vápníku (FE_{Ca} , *fractional excretion of calcium*), stejně jako poměr vápníku ke kreatininu v moči (UCa/Cr) se ve veterinární praxi běžně nestanovují. Cílem této práce bylo zjistit FE_{Ca} a UCa/Cr u zdravých psů, zdravých psů plemen predisponovaných ke kalciumoxalátové urolitiáze a psů s vybranými onemocněními, která jsou spojena s narušenou homeostázou vápníku. Současně byl hodnocen vliv plemenné příslušnosti, pohlaví, věku a typu krmení na FE_{Ca} a UCa/Cr . Dílčím cílem bylo srovnání některých parametrů (hustota, pH, nález sedimentu) moči u všech psů zařazených do studie. Do studie bylo zařazeno 33 zdravých psů různých plemen, 11 zdravých malých kníračů a 10 zdravých yorkšírských teriérů. Skupina nemocných psů byla reprezentována psy s diagnózou chronické selhání ledvin ($n=10$), lymfom ($n=5$), hyperadrenokorticismus ($n=5$) a kalciumoxalátová urolitiáza ($n=3$). Nebyl zjištěn vliv pohlaví, věku ani typu krmení na hodnoty frakční exkrece vápníku ani na hodnoty UCa/Cr . Statisticky významně vyšší hodnoty FE_{Ca} byly zaznamenány u malých kníračů a pacientů s chronickým selháním ledvin, v případě UCa/Cr pak u malých kníračů, yorkšírských teriérů a pacientů s lymfomem. Za užitečnější metodu využitelnou ke stanovení množství vápníku v moči a s ním souvisejícího rizika vzniku kalciumoxalátové urolitiázy považujeme poměr vápníku ke kreatininu v moči.

SUMMARY

Fractional excretion of calcium (FE_{Ca}) as well as urinary calcium-to-creatinine ratio (UCa/Cr) are not parameters that are usually measured in veterinary medicine. The aim of this study was to determine the FE_{Ca} and UCa/Cr in healthy dogs, healthy dogs of selected breeds predisposed to calcium oxalate urolithiasis, and in dogs suffering from specific diseases which are associated with alteration of calcium homeostasis. The influence of breed, sex, age and the type of diet on the fractional excretion of calcium and urinary calcium-to-creatinine ratio was evaluated. The component aim of the study was the comparison of some urine parameters (specific gravity, pH and urine sediment detection) in all dogs of the study. The study included 33 healthy dogs of different breeds, 11 healthy Miniature Schnauzers and 10 healthy Yorkshire Terriers. Dogs with chronic renal failure (n=10), lymphoma (n=5), hyperadrenocorticism (n=5) and calcium oxalate urolithiasis (n=3) comprised the groups of diseased dogs. No influence of sex, age or the food type on the FE_{Ca} and UCa/Cr was found. There were statistically significantly higher values of fractional excretion of calcium in Miniature Schnauzers and patients with chronic renal failure and statistically significantly higher values in Miniature Schnauzers, Yorkshire Terriers and patients with lymphoma in case of UCa/Cr. Based on our research, we consider the urinary calcium-to-creatinine ratio a more useful method for evaluating urinary calcium levels and related risk of calcium oxalate urolithiasis.

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

ADAMS, L. G., BERENT, A. C., MOORE, G. E., BAGLEY, D. H. Use of laser lithotripsy for fragmentation of uroliths in dogs: 73 cases (2005–2006). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1680-1687.

ALBASAN, H., LULICH, J. P., OSBORNE, C. A., LEKCHAROENSUK, CH., ULRICH, L. K., CARPENTER, K. A. Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 176-179.

ARIEFF, A. I., MASSRY, S. G. Calcium metabolism of brain in acute renal failure: Effects of uremia, hemodialysis and parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1974; 53: 387-392.

BAIRD, G. S. Ionized calcium. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412 (9-10): 696-701.

BANNASCH, D., HENTHORN, P. S. Changing paradigms in diagnosis of inherited defects associated with urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 39 (1): 111-125.

BARKER, E. N., et al. A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 810-815.

BARRETTE, D. C. Le calcium et le phosphore chez le chien et le chat. *The Can Vet J* 1987; 28: 27.

BARTGES, J. W., KIRK, C., LANE, I. F. Management of calcium oxalate uroliths in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 969-987.

BELLOWS, J., COLITZ, C. M. H., DARISTOTLE, L. et al. Common physical and functional changes associated with aging in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2015; 246.1: 67.

BENNETT, S. L., ABRAHAM L. A., ANDERSON G. A., HOLLOWAY S. A., PARRY B. W. Reference limits for urinary fractional excretion of electrolytes in adult non-racing Greyhound dogs. *Aust Vet J* 2006; 84 (11): 393-397.

BEVAN, J. M., LULICH, J. P., ALBASAN, H., OSBORNE, C. A. Comparison of laser lithotripsy and cystotomy for the management of dogs with urolithiasis. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 234: 1286-1294.

BLANCHARD, G. Le calcium: besoin et régulation. Rations sur mesure pour chiens et chats: Conseils professionnels par un vétérinaire nutritionniste [online]. 2012 [cit. 2013-08-30]. Dostupné z: http://www.cuisine-a-crocs.com/pages_rp.php?Gid=32#.

BROWN, A. J., DUSSO A., LOPEZ- HILKER S., LEWIS-FINCH J., GROOMS P., SLATOPOLSKY E. 1, 25-(OH) 2D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 1989; 35(1): 19-23.

BROWN, C. G., GRAVES, T. K. Hyperadrenocorticism: treating dogs. *Comp Cont Educ for the practising veterinarian - North american edition* 2007; 29: 132-142.

BROWN, N. O., PARKS, J. L., GREENE, R. W. Canine urolithiasis: retrospective analysis of 438 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1977; 170: 414-418.

BURANAKARL, C., ANKANAPORN, K., THAMMACHAROEN, S., et al. Relationships between degree of azotaemia and blood pressure, urinary protein: creatinine ratio and fractional excretion of electrolytes in dogs with renal azotaemia. *Vet Res Commun* 2007; 31 (3): 245-257.

CERAN, O., AKIN, M., AKTÜRK, Z., OZKOZACI, T. Normal urinary calcium/creatinine ratios in Turkish children. *Indian pediatrics* 2003; 40(9): 884-887.

ČERMÁKOVÁ, E. Stanovení koncentrace ionizovaného vápníku v krvi plazů [online]. 2012 [cit. 2013-08-30]. Dostupné z: <http://stagweb.vfu.cz/cit/skripty/diplomky.php>. Odborná práce. FVL Brno.

ČEŠKA, R. Hypofosfatémie [online]. 2007 [cit. 2015-01-18]. Dostupné z: http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=33&cname=Vnit%C5%99n%C3%AD+I%C3%A9ka%C5%99stv%C3%AD&pgn=300&termId=3571&tname=Hypofosfat%C3%A9mie&h=empty#jump.

DANPURE, CH. J., JENNINGS, P. R., JANSEN, J. H. Enzymological characterization of a putative canine analogue of primary hyperoxaluria type 1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1991; 1096: 134-138.

DAVIES, CH., SHELL, L. Algoritmické diagnostické postupy v praxi malých zvířat, 1. vydání. *Medicus Veterinarius*, Plzeň, 2007: 261 s.

DE BRITO GALVAO, J. F., CHEW, D. J., SCHENK, P. Hypercalcemia: Diagnosis and treatment options in the dog and cat. *Veterinary Focus* 2011; 21: 27-34.

DIJCKER, J. C., HAGEN-PLANTINGA, E. A., EVERTS, H., BOSCH, G., KEMA, I. P., HENDRIKS, W. H. Dietary and animal-related factors associated with the rate of urinary oxalate and calcium excretion in dogs and cats. *Veterinary Record-English Edition* 2012; 171 (2): 46.

DRLÍK, P. Úvod do problematiky a rozdělení urolitiázy. In: MATOUŠKOVÁ, M., ABRAHÁMOVÁ, J., DRLÍK, P. et al. *Praktická urologie v kazuistikách*. Praha; Axonite CZ, 2013: 191-194.

DROBATZ, K. J., CASEY, K. K. Eclampsia in dogs: 31 cases (1995-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217 (2): 216-219.

DURAND, R., FIGUEREDO J. M., MENDOZA E. Intoxication in cattle from *Cestrum diurnum*. *Veterinary and human toxicology* 1999; 41 (1): 26-27.

DVOŘÁČEK, J. *Urologie*, 1. vydání. ISV, Praha, 1998: 1772 s.

FELDMAN, E. C. Disorders of the parathyroid glands. In Ettinger, S. J., FELDMAN E. C. (eds), Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7th edition. Saunders Elsevier, St Louis, 2010: 1722–1750.

FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. Hypocalcemia and primary hypoparathyroidism. In: FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. Canine and feline endocrinology and reproduction. Saunders, St. Louis, 2004: 716-743.

FINCO, D. R., ROWLAND, G. N. Hypercalcemia secondary to chronic renal failure in the dog: a report of four cases. J Am Vet Med Assoc 1978; 173: 990-994.

FRENCH, T. V., BLUE, J. T., STOKOL, T. Clinical Chemistry Basics, 2013 [cit. 2013-08-30]. Dostupné z: <https://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/chem/chempanl.html>.

FURROW, E., PATTERSON, E. E., ARMSTRONG, P. J., OSBORNE, C. A., LULICH, J. P. Fasting Urinary Calcium-to-Creatinine and Oxalate-to-Creatinine Ratios in Dogs with Calcium Oxalate Urolithiasis and Breed-Matched Controls. J Vet Intern Med 2015; 29:113–119.

GARCÍA-RODRÍGUEZ, M. B., PÉREZ-GARCÍA, C. C., RÍOS-GRANJA, M. Á., et al. Renal handling of calcium and phosphorus in experimental renal hyperparathyroidism in dogs. Veterinary research 2003; 34.4: 379-387.

GERBER, B., HÄSSIG, M., REUSCH, C. E. Serum concentrations of 1, 25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure. J Am Vet Med Assoc 2003; 64: 1161-1166.

GISSELMAN, K., LANGSTON., C., PALMA, D., MCCUE, J. Calcium oxalate urolithiasis. Comp Contin Edu Veter 2009; 31: 496-502.

GOLDSTEIN, R. E., ATWATER, D. Z., CAZOLLI, D. M., GOLDSTEIN, O., WADE, C. M., LINDBLAD-TOH, K. Inheritance, mode of inheritance, and candidate genes for primary hyperparathyroidism in Keeshonden. J Vet Intern Med 2007; 21 (1): 199-203.

GÖKÇE, Ç., GÖKÇE, Ö., BAYDINC, C. et al. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. Archives of internal medicine 1991; 15 (8): 1587-1588.

GRAUER, G. F. Calcium Oxalate Urolithiasis. Clinician's brief 2014; 51-55.

GRYM, M. Chronické hubnutí u psů: příčiny a diagnostické přístupy. Veterinářství 2004; 54: 191-202.

HARTENBOWER, D. L., FRIEDLER, R. M., COBURN, J. W., MASSRY, S. G., SELLERS, A. Spontaneous variations in electrolyte excretion in the awake dog. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Soc Exp Biol Med 1974; 145: 648-653.

HENDRIX, CH. M., SIROSI, M. Laboratory procedures for veterinary technicians. St. Louis, Mosby Elsevier, 2007: 400 pp.

HESS, R. S., KASS, P. H., WARD, C. R. Association between hyperadrenocorticism and development of calcium-containing uroliths in dogs with urolithiasis. J Am Vet Med Assoc 1998; 212: 1889-91.

HESSE, A., NEIGER, R. A Colour Handbook of Urinary Stones in Small Animal Medicine. Manson Publishing, London, 2009: 176 pp.

HOOPER, A. N., ROBERTS B. K. Fanconi syndrome in four non-basenji dogs exposed to chicken jerky treats. J Am Anim Hosp Assoc 2011; 47 (6): 178-187.

HOSTUTLER, R. A., DI BARTOLA, S. P., EATON, K. A. Transient proximal renal tubular acidosis and Fanconi syndrome in a dog. J Am Vet Med Assoc 2004; 224: 1611-1614.

HOUSTON, D. M., MOORE, A. E. P., FAVRIN, M. G., HOFF, B. Canine urolithiasis: a look at over 16 000 urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre from February 1998 to April 2003. The Can Vet J 2004; 45: 225.

HOW, K. L., HAZEWINKEL H. A. W., MOL, J. A. Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. *Gen Comp Endocrinol* 1994; 96 (1): 12-18.

HUMKE, U., BECHT, E., STELZER, K., NEISIUS, D., ZIEGLER, M. Primäre Hyperoxalurie und Nierentransplantation: Neue Aspekte zur Diagnostik, Prävention und Therapie. *Aktuelle Urologie* 1993; 23: 267-275.

CHAPMAN, P. S., KELLY, D. F., ARCHER, J., BROCKMAN, D. J., NEIGER, R. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 307-310.

CHENNAIAH, S., QADRI S. S., RAO S. V., SHYAMSUNDER G., RAGHURAMULU N. *Cestrum diurnum* leaf as a source of 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ improves egg shell thickness. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89: 589-594.

CHESNEY, R. W., NOVELLO, A. C. Defects of renal tubular transport. In: MASSRY, S. G., GLASSROCK, R. J. (eds). *Textbook of nephrology*, 1st ed. MD: Williams & Wilkins, Baltimore, 1995: 513-529.

CHEW, D. J., MEUTEN, D. J. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1982; 12: 411.

JABOR, A. *Vnitřní prostředí*. 1. vydání. Grada, Praha, 2008: 530 s.

KASALI, O. B., KROOK L., POND W. G., WASSERMAN R. H. *Cestrum diurnum* intoxication in normal and hyperparathyroid pigs. *The Cornell veterinarian* 1977; 67 (2): 190-121.

KAWACIUK, I. *Urologie*, 1. vydání. Galén, Praha, 2009: 531 s.

KHAMZIN, A. Metabolické poruchy u pacientů s urolitiázou. *Urol. Listy* 2004; 2: 12–15.

KING, CH. Practical use of urinary fractional excretion. J Eq Vet Sci 1994; 14 (9): 464-468.

KLAUSNER, J. S., OSBORNE, C. A. Canine calcium phosphate uroliths. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1986; 16 (1): 171-184.

KLEIN, S. C., PETERSON, M. E. Canine hypoadrenocorticism: part I. Can Vet J 2010; 51:63.

KOEHLER, L. A., OSBORNE, C. A., LULICH, J. P., BEHNKE, R. Canine uroliths: frequently asked questions and their answers. Vet Clin North Am: Small Anim Pract 2009; 39: 161-181.

Konverzní faktory pro přepočet hodnot biochemických ukazatelů z konvenčních do SI jednotek.xls, ©2011-2015 [online]. [cit. 2015-01-09]. Dostupné z: <http://laborator.nemsne.cz/odbornici/biochemie.html>.

KOVAŘÍKOVÁ, S. Vyšetření moči psa a kočky v klinické praxi, 1. vydání. B-V-M, Brno, 2014: 106 s.

KRUGER, J. M., OSBORNE C. A., NACHREINER R. F., REFSAL K. R. Hypercalcemia and renal failure. Etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1996; 26 (6): 1417-1445.

KROOK, L., WASSERMAN R. H., MCENTEE K., BROKKEN T. D., TEIQLAND M. B. Cestrum diurnum poisoning in Florida cattle. Cornell Vet 1975; 65 (4): 557-575.

KROOK, L., WASSERMAN R. H., SHIVELY J. N., TASHJIAN A. H. JR, BROKKEN T. D., MORTON J. F. Hypercalcemia and calcinosis in Florida horses: implication of the shrub, Cestrum diurnum, as the causative agent. Cornell Vet 1975; 65 (1): 26-56.

KRUSE, K., KRACHT, U., KRUSE, U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. European journal of pediatrics 1984;143 (1): 25-31.

KUBOTA, A., KANO, R., MIZUNO, T. et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) produced by dog lymphoma cells. *J Vet Med Sci/ Jpn Soc Vet Sci* 2002; 64: 835-837.

KUČERA, M. Aragonitová urolitiáza. *Urol. praxi* 2014; 15: 80–81.

KUČERA, J., VLAŠÍN, M., KOHOUT, P. *Nefrologie a urologie psa a kočky*, 2. vydání. Noviko, Brno, 2007: 337 s.

LADENSON, J. H., LEWIS, J. W., McDONALD, J. M., SLATOPOLSKY, E., BOYD, J. C. Relationship of free and total calcium in hypercalcemic conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 393-397.

LAROUTE, V., ROCHE, L., MAUREY, C. et al. Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs. *Research in veterinary science* 2005; 79: 161-167.

LATHAN, P., TYLER, J. Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis and clinical features. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2005; 27: 110-120.

LEFEBVRE, H. P., DOSSIN, O., TRUMEL, C., BRAUN, J. -P. Fractional excretion tests: a critical review of methods and applications in domestic animals. *Vet Clin Path* 2008; 37: 4-20.

LEKCHAROENSUK, CH, LULICH, J. P., OSBORNE, C. A. et al. Patient and environmental factors associated with calcium oxalate urolithiasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 515-519.

LEKCHAROENSUK, CH., OSBORNE, C. A., LULICH, J. P. et al. Associations between dietary factors in canned food and formation of calcium oxalate uroliths in dogs. *Am J Vet Res* 2002; 63: 163-169.

LEKCHAROENSUK, CH., OSBORNE, C. A., LULICH, J. P. et al. Associations between dry dietary factors and canine calcium oxalate uroliths. *Am J Vet Res* 2002; 63: 330-337.

LOPEZ-HILKER, S., GALCERAN T., CHAN Y. L., RAPP N., MARTIN K. J., SLATOPOLSKY E. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1986; 78 (4): 1097–1102.

LOW, W. W., UHL, J. M., KASS, P. H., RUBY, A. L., WESTROPP, J. L. Evaluation of trends in urolith composition and characteristics of dogs with urolithiasis: 25,499 cases (1985–2006). *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236 (2): 193-200.

LULICH, J. P., ADAMS, L. G., OSBORNE, C. A. *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology. Lithotripsy.* BSAVA 2007: 198-201.

LULICH, J. P., OSBORNE, C. A., LEKCHAROENSUK, C., ALLEN, T. A., NAKAGAWA, Y. Canine calcium oxalate urolithiasis: case-based applications of therapeutic principles. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29 (1): 123-139.

LULICH, J. P., OSBORNE, C. A., LEKCHAROENSUK, C., KIRK, C. A., ALLEN, T. A. Effects of hydrochlorothiazide and diet in dogs with calcium oxalate urolithiasis. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218 (10): 1583-1586.

LULICH, J. P., OSBORNE, C. A., NAGODE, L. A., POLZIN, D. J., PARKE, M. L. Evaluation of urine and serum metabolites in miniature schnauzers with calcium oxalate urolithiasis. *Am J Vet Res* 1991; 52 (10): 1583-1590.

LULICH, J. P., OSBORNE, C. A., SANDERSON, S. L. Effects of dietary supplementation with sodium chloride on urinary relative supersaturation with calcium oxalate in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66: 319-324.

MAJOR, A., SCHWEIGHAUSER A., HINDEN S. E., FRANCEY T. Transient Fanconi syndrome with severe polyuria and polydipsia in a 4- year old Shih Tzu fed chicken jerky treats. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 2014; 156 (12): 591-596.

MATOS, V., VAN MELLE, G., BOULAT, O., MARKERT, M., BACHMANN, C., GUIGNARD, J. P. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *The Journal of pediatrics* 1997; 131 (2): 252-257.

MEIJ, B., VOORHOUT, G., RIJNBERK, A. Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 89-96.

MELLANBY, R. J., MEE A. P., BERRY J. L., HERRTAGE M. E. Hypercalcaemia in two dogs caused by excessive dietary supplementation of vitamin D. *J Small Anim Pract* 2005; 46 (7): 334-338.

MEYER D. J. Temporary remission of hypoglycemia in a dog with an insulinoma after treatment with streptozotcin. *Am J Vet Res* 1977; 38: 1201–1204.

MORIELLO, K. A. *Dermatologie malých zvířat. Medicus veterinarius, Plzeň*, 2005: 240 s.

MURRAY, R. K., GRANNER, D. K., MAYERS, P. A., RODWELL, V. W. *Harperova biochemie*, 4. vydání. Nakladatelství a vydavatelství H & H, Praha, 2002: 872 s.

NAČERADSKÁ, M. Fanconiho syndrom u basenji v ČR a SRN. *Veterinářství* 2009; 59: 7-11.

NIKIBAKHSH, A., SEYEDZADEH, A., MAHMOODZADEH, H. et al. (2009). Normal values for random urinary calcium to creatinine ratio in Iranian children. *Iran J Pediatr* 2009; 18 (3): 263-266.

OSBORNE, C. A., LULICH, J. P., FORRESTER, D., ALBASAN, H. Paradigm changes in the role of nutrition for the management of canine and feline urolithiasis. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 2008; 39: 127-141.

OSBORNE C. A., LULICH J. P., KRUGER J. M., COKLEY A. Canine Calcium Phosphate Urolithiasis: Causes, Detection and Prevention. In: THATCHER, C. D., HAND, M. S., REMILLARD, R. L. *Small animal clinical nutrition*, 5th edition. Mark Morris Institute, 2010: 1314 pp.

OSBORNE, C. A., STEVENS, J. B. *A clinician's analysis of urinalysis*. College of Veterinary Medicine, University of Minnesota. St. Paul, 1970: 97 pp.

OSORIO, A. V., ALON, U. S. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997; 100 (4): 675-681.

PAL, M., DATTA, S., PRADHAN, A. K. et al. Determination of upper reference value of urinary calcium-creatinine ratio for the paediatric population in Burdwan district. *Advances in Biological Chemistry* 2013; 3 (5): 455-459.

PATNAIK, A. K., LIEBERMAN, P. H., ERLANDSON, R. A., ACEVEDO, W. M., LIU, S. -K. Canine medullary carcinoma of the thyroid. *Veterinary Pathology Online* 1978; 15 (5): 590-599.

PERUCCA, J., BOUBY, N., VALEIX, P., BANKIR, L. Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292 (2): 700-705.

PETERSON, M. E. Diagnostic work up for dogs with hypercalcemia of unknown origin [online]. 2014 [cit. 2015-01-09]. Dostupné z: <http://endocrinevet.blogspot.cz/2014/04/diagnostic-work-up-for-dogs-with.html>.

PETERSON, M. E., FEINMAN, J. M. Hypercalcemia associated with hypoadrenocorticism in sixteen dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 181: 802-804.

POLZIN, D. J., OSBORNE, C. A. Pathophysiology of renal failure and uremia. In: *Canine and feline nephrology and urology*. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1st edition 1995: 335-367.

Popularity of Dog Breeds in Various Countries, 2012 [online]. [cit. 2015-03-11]. Dostupné z: <http://basementgeographer.com/popularity-of-dog-breeds-in-various-countries/>.

PREMA, T. P., RAGHURAMULU, N. Free vitamin D 3 metabolites in *Cestrum diurnum* leaves. *Phytochemistry* 1994; 37 (3): 677-681.

Questions and Answers Regarding Jerky Pet Treats, 2014 [online]. [cit. 2015-04-06]. Dostupné z: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/ProductSafetyInformation/ucm295445.htm>.

RAJMON, P., MUCHA, Z. Kalciumoxalátová litiáza- zásadní význam sekundární prevence. Urol. praxi 2008; 9 (5): 216–222.

REUSCH, C. E., FELDMAN, E. C. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: pretreatment evaluation of 41 dogs. J Vet Intern Med 1991; 5: 3-10.

ROSS, S. J., OSBORNE, C. A., LULICH, J. P., et al. Canine and feline nephrolithiasis: Epidemiology, detection, and management. Vet Clin North Am: Small Anim Pract 1999; 29 (1): 231-250.

ROZANSKI, E., RUSH, J. Small Animal Emergency and Critical Care Medicine. Manson Publishing Ltd, London, 2007: 304 pp.

SETTLES, E. L., SCHMIDT, D. Fanconi syndrome in a Labrador Retriever. J Vet Intern Med 1994; 8: 390-393.

SCHAEFER, C., GOLDSTEIN, R. E. Canine primary hyperparathyroidism. Compendium Continuing Education for Veterinarians 2009; 31 (8): 382-389.

SCHÄFER, S. L., MESSIKA, B. R. Zdravá výživa pro psa: syrová strava BARF, 1. vydání. Grada Publishing a.s., Praha, 2008: 96 s.

SCHENCK, P. A., CHEW, D. J. Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. Am J Vet Res 2003; 64: 1181-1184.

SCHENCK, P. A., CHEW, D. J. Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. Am J Vet Res 2005; 66: 1330-1336.

SCHENCK, P. A., CHEW, D. J., NAGODE, L. A., ROSOL, T. J. Disorders of calcium: hypercalcemia and hypocalcemia. In: DIBARTOLA S. (Ed.), Fluid Therapy in Small Animal Practice, 3rd edition. Elsevier, St. Louis, 2006: 122-194.

SLATOPOLSKY, E., BROWN, A., DUSSO, A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1): 54-57.

SO, N. P., OSORIO, A. V., SIMON, S. D., ALON, U. S. (2001). Normal urinary calcium/creatinine ratios in African-American and Caucasian children. *Pediatric Nephrology* 2001;16 (2): 133-139.

SOSNAR, M., BULKOVÁ, T., RŮŽIČKA, M. Epidemiology of canine urolithiasis in the Czech Republic from 1997 to 2002. *J Small Anim pract* 2005; 46: 177-184.

STEJSKAL, D. Urolitiáza, 1. vydání. Grada, Praha, 2007: 186 s.

STEVENSON, A. E., BLACKBURN, J. M., MARKWELL, P. J., ROBERTSON, W. G. Nutrient intake and urine composition in calcium oxalate stone-forming dogs: comparison with healthy dogs and impact of dietary modification. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine* 2004; 5(3): 218-231.

STEVENSON, A. E., MARKWELL, P. J. Comparison of urine composition of healthy Labrador retrievers and miniature schnauzers. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1782-1786.

STEVENSON, A. E., WRIGLESWORTH, D. J., SMITH, B. H. E., MARKWELL, P. J. Effects of dietary potassium citrate supplementation on urine pH and urinary relative supersaturation of calcium oxalate and struvite in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61(4): 430-435.

STOCKHAM, S. L., SCOTT, M. A. Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology, 2nd edition. John Wiley & Sons, Hoboken, 2013: 908 pp.

SVOBODA, M., DOUBEK, J. Endokrinologie psa a kočky, 1. vydání. Česká asociace veterinárních lékařů malých zvířat, Brno, 1998: 271 s.

SVOBODA, M., SENIOR, D. F., DOUBEK, J., KLIMEŠ, J. Nemoci psa a kočky, II. díl, 1. vydání. Noviko, Brno, 2001: 2038 s.

TANAGHO, E. A., MCANINCH, J. W. Smithova všeobecná urológia, 1. vydanie. Osveta, Martin, 2006: 773 s.

TORRANCE, A. G., NACHREINER, R. Human-parathormone assay for use in dogs: validation, sample handling studies, and parathyroid function testing. *Am J Vet Res* 1989; 50: 1123-1127.

VON UNRUH, G. E., VOSS, S., SAUERBRUCH, T., HESSE, A. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15.6: 1567-1573.

VRANKOVÁ, M., GUHA- HYLMAROVÁ, J. Problematika onemocnění dolních cest močových. *Zvěrokruh* 2010; 17 (10): 16-17.

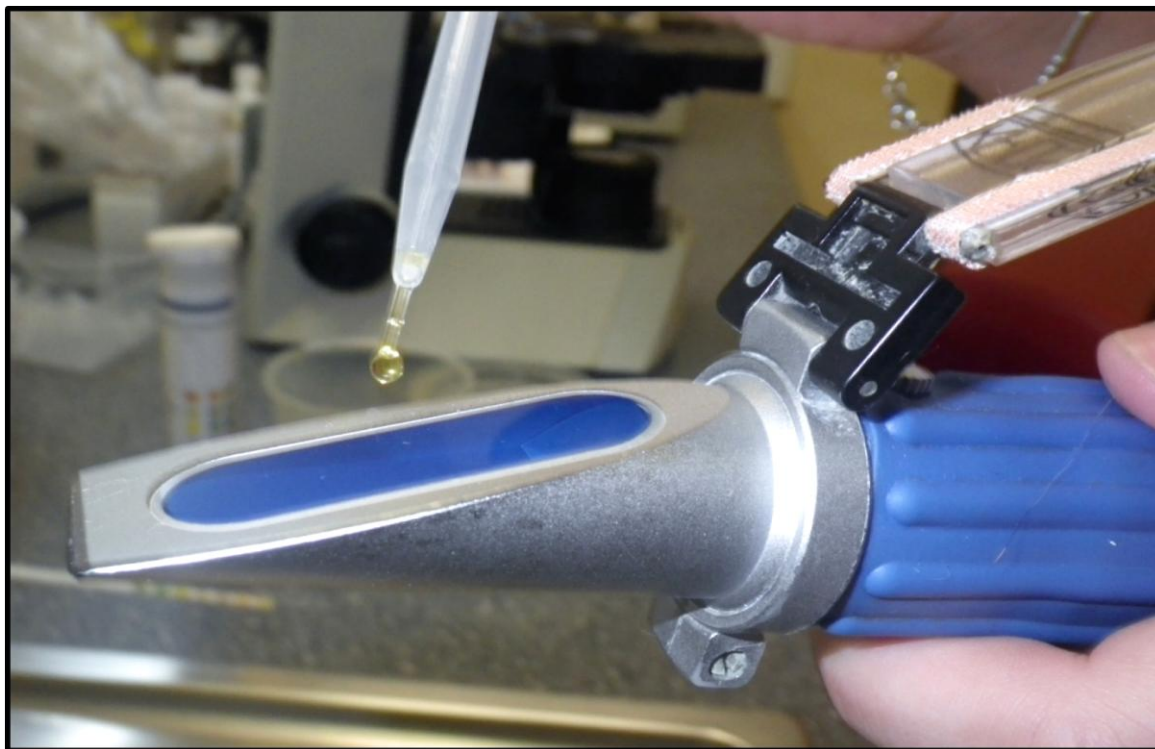
WEISBRODE, S. E., KRAKOWKA, S. Canine distemper virus-associated hypocalcemia. *Am J Vet Res* 1979; 40: 147-149.

WILLARD, M. D., TVEDTEN, H. Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. Elsevier Health Sciences, St. Louis, 2011: 432 pp.

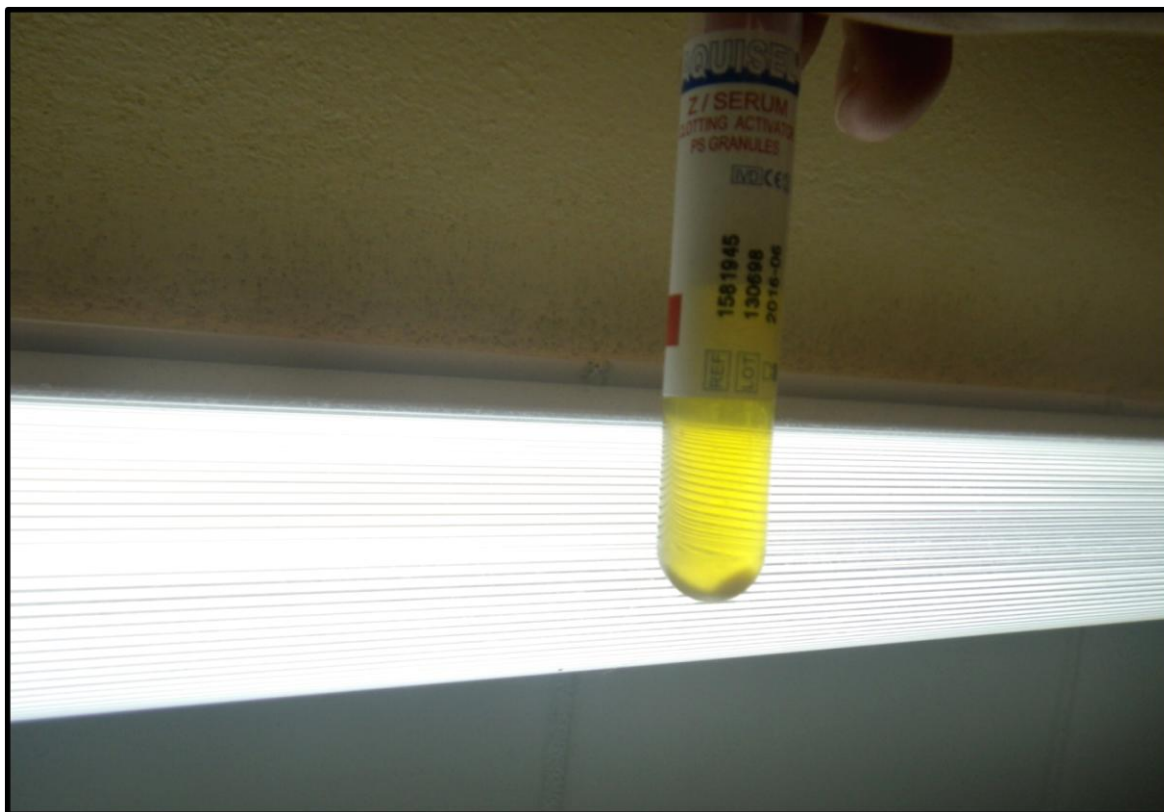
WISENER, L. V., PEARL, D. L., HOUSTON, D. M., REID-SMITH, R. J., MOORE, A. E. Risk factors for the incidence of calcium oxalate uroliths or magnesium ammonium phosphate uroliths for dogs in Ontario, Canada, from 1998 to 2006. *Am J Vet Res* 2010; 71: 1045-1054.

YEARLEY, J. H., HANCOCK, D., MEALEY, K. L. Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 377-383.

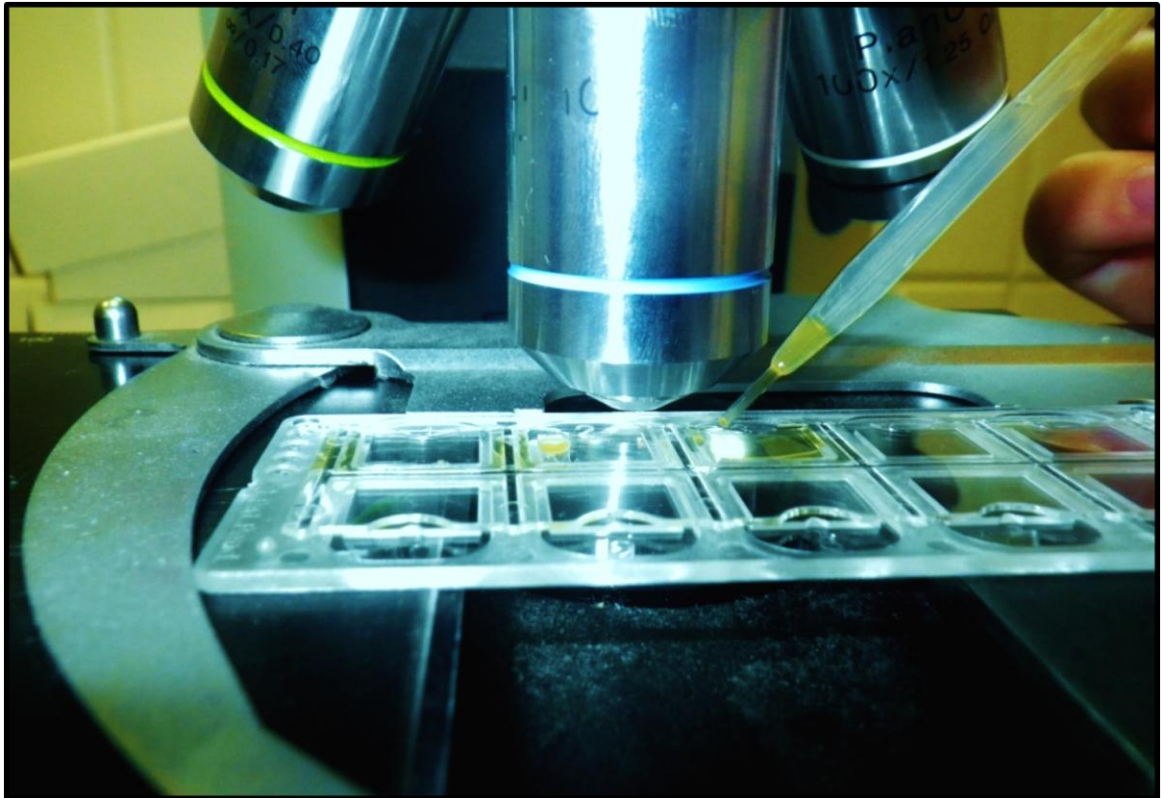
10 OBRAZOVÁ PŘÍLOHA



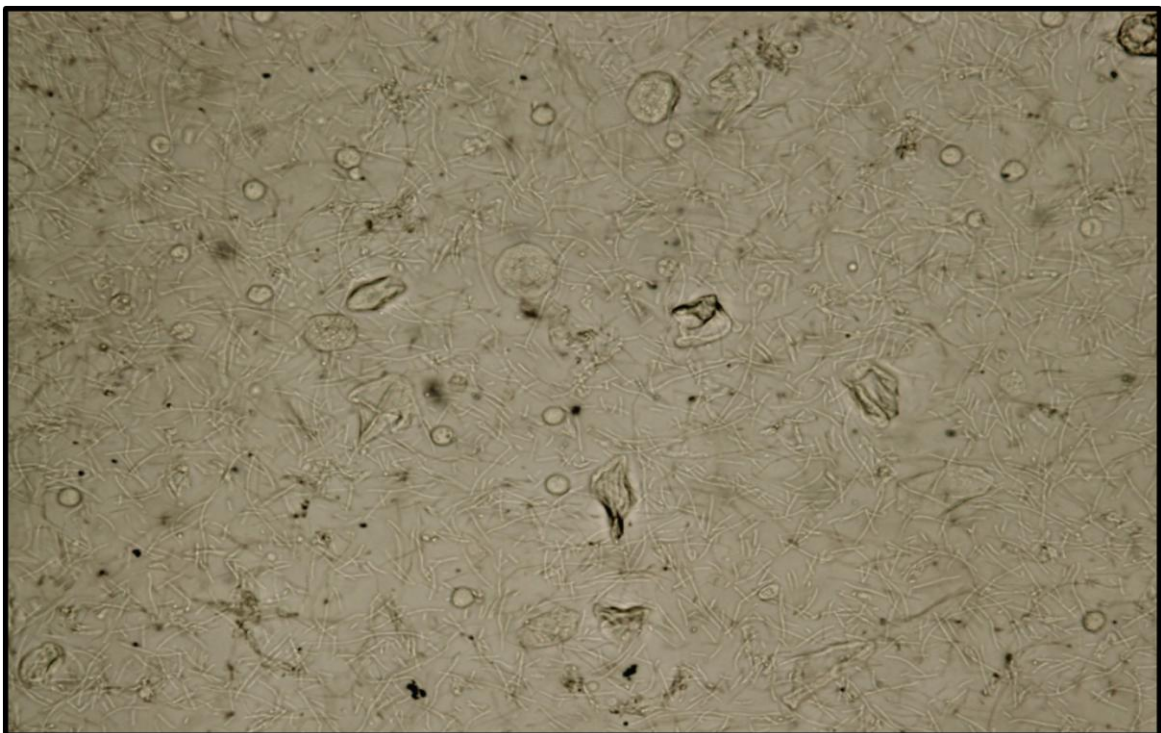
Obr. 1: Aplikace vzorku moči na optický hranol ručního refraktometru.



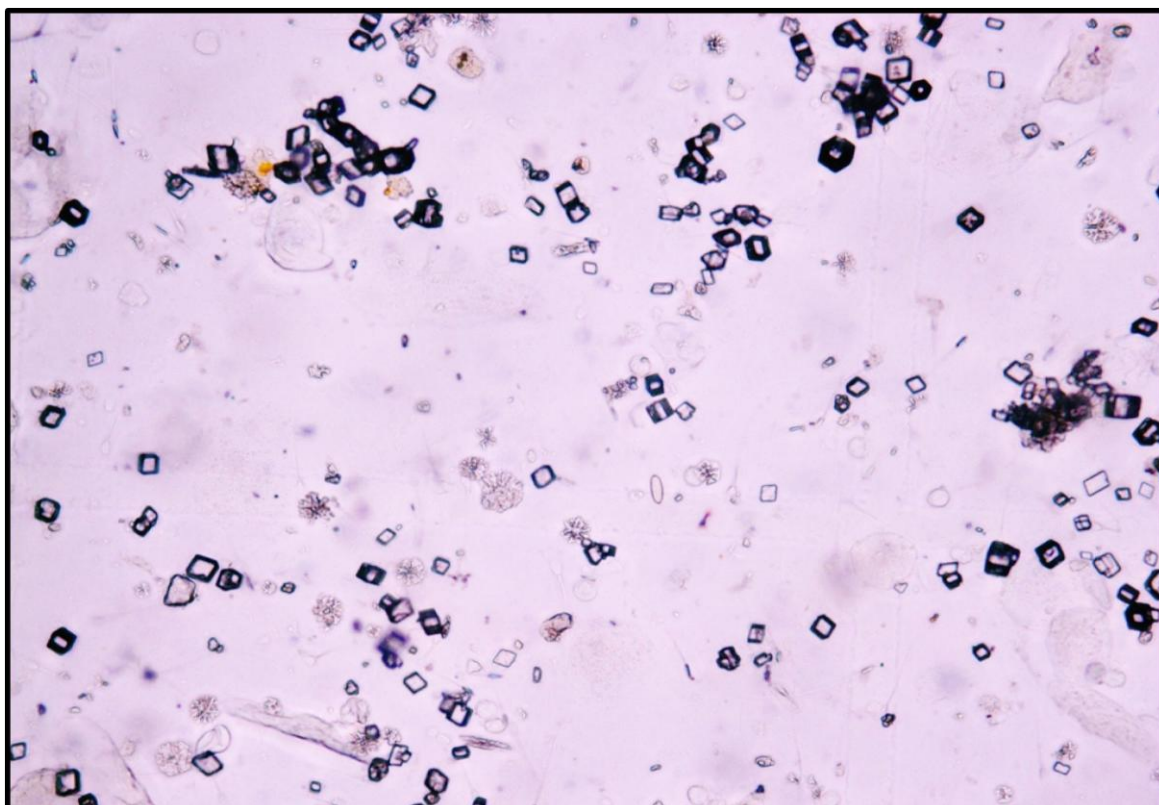
Obr. 2: Močový sediment usazený na dně zkumavky po odstředění.



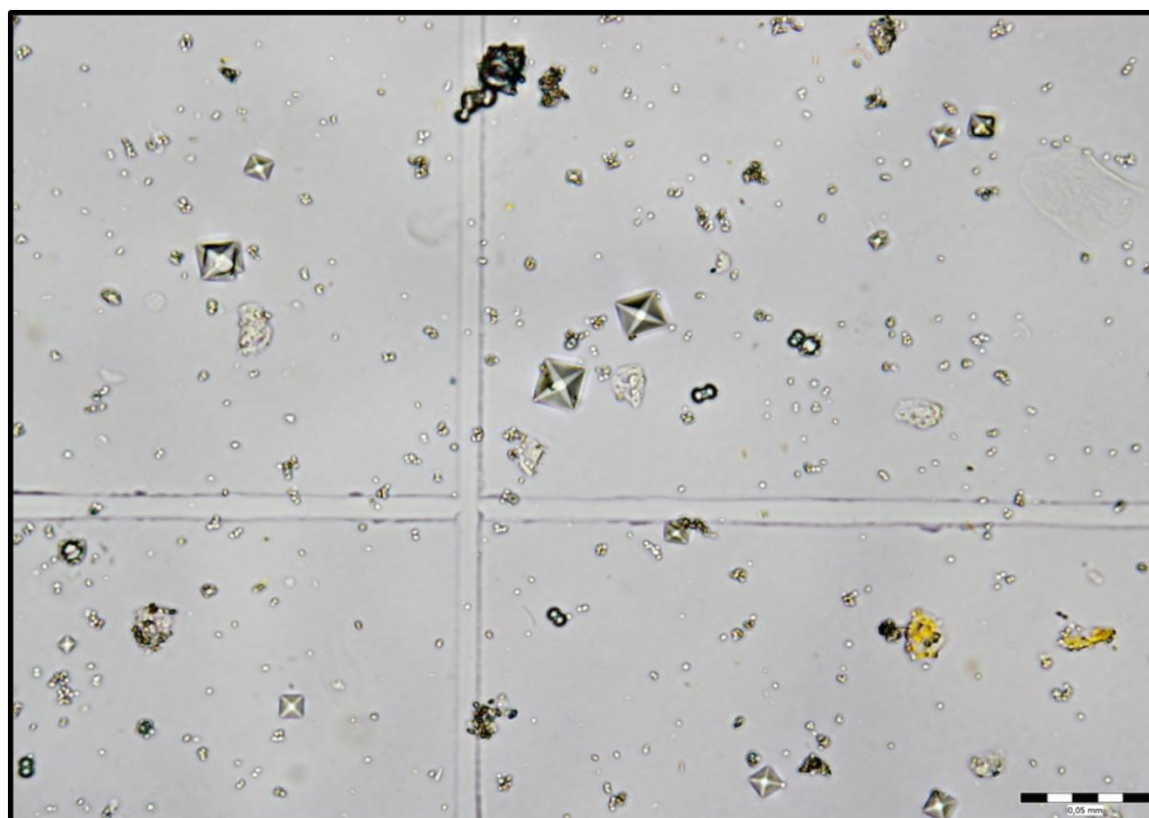
Obr. 3: Aplikace močového sedimentu na destičku FAST READ.



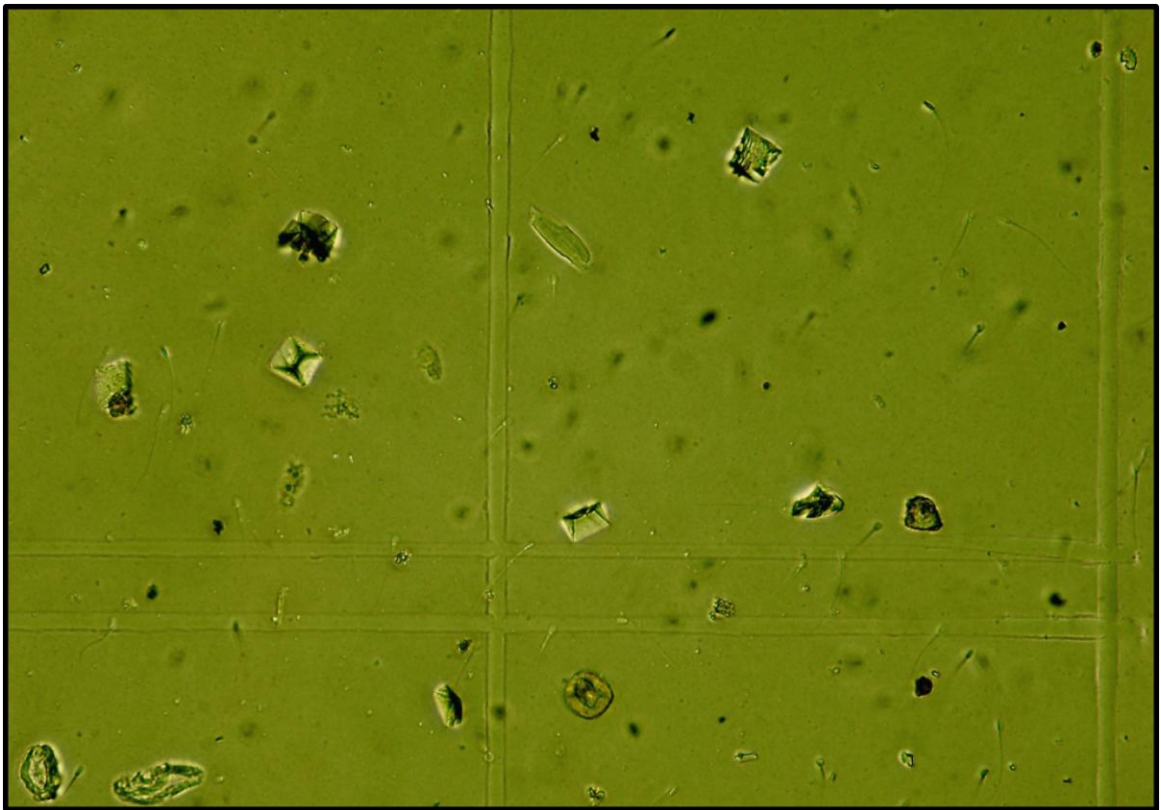
Obr. 4: Výrazná bakteriurie u 6leté feny československého vlčáka (v anamnéze chronické cystitidy, na kliniku předvedena zcela bez klinických příznaků). Nebarveno, zvětšení 400x.



Obr. 5: Netypické krystaly u zlatého retrívra krmeného stravou BARF po předchozím podání špenátu. Nebarveno, zvětšení 400x.



Obr. 6: Krystaly weddellitu a whewellitu. Nebarveno, zvětšení 400x (S. Kovaříková).



Obr. 7: Krystaly struvitu. Nebarveno, zvětšení 400x.



Obr. 8: Kalciumoxalátové močové kameny (S. Kovaříková).



Obr. 9: Kalciumoxalátový urolit typicky drúzovitého vzhledu (S. Kovaříková).