

VILNIAUS UNIVERSITETO
MEDICINOS FAKULTETO
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS IR
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA

MAGISTRO DARBAS

**METABOLINIAM SINDROMUI BŪDINGŲ KLINIKINIŲ IR LABORATORINIŲ
RODIKLIŲ PALYGINIMAS ŠLAPIMO TAKŲ AKMENLIGE SERGANČIŲ
PACIENTŲ GRUPĖSE ESANT SKIRTINGAI AKMENŲ CHEMINEI SUDĖČIAI**

Magistrantė Liudmila Martynkevič

(parašas)

Darbo vadovė
doc. dr. V. Hendrixson

(parašas)

VU MF Fiziologijos, biochemijos ir
laboratorinės medicinos katedros vedėja
hab.dr., prof. Z. A. Kučinskienė

leidžiama ginti

(parašas)

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

TURINYS

TRUMPINIMAI	3
ĮVADAS	4
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
1.1. ŠLAPIMO TAKŲ AKMENLIGĖS PAPLITIMAS.....	7
1.2. ŠLAPIMO TAKŲ AKMENLIGĖS ETIOPATOGENEZĖ	8
1.3. ŠLAPIMO TAKŲ AKMENLIGĖS METABOLINIAI RIZIKOS VEIKSNIAI	13
1.4. INKSTŲ AKMENŲ CHEMINĖ SUDĖTIS	16
1.5. METABOLINIS SINDROMAS	19
1.6. METABOLINIO SINDROMO IR ŠLAPIMO TAKŲ AKMENLIGĖS RYŠIAI.....	21
2. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI.....	24
3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	28
IŠVADOS	43
REKOMENDACIJOS	44
SANTRAUKA.....	45
PADĖKA	47
LITERATŪRA	48

TRUMPINIMAI

CD – cukrinis diabetas

DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

KMI – kūno masės indeksas

THP – Tamm-Horsfall baltymas (angl. *Tamm-Horsfall protein*)

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

TDF – Tarptautinė diabeto federacija

NCEP/ ATP III – Nacionalinė cholesterolio švietimo programa/ Suaugusių gydymo gairės III (angl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*)

HOMA – atsparumo insulinui indeksas, nustatytas homeostazės metodu

IL-6 – interleukinas 6

TNF- α – tumoro nekrozės faktorius alfa

D.E.S.I.R. – duomenys iš epidemiologinio tyrimo apie atsparumą insulinui (angl. *Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance*)

ATP – adenzintrifosfatas

kDa – kilodaltonas

DNR – deoksiribonukleorūgštis

RNR – ribonukleorūgštis

GTP – guanozintrifosfatas

PTH – parathormonas

FTIR– *Fourier* infraraudonoji spektrometrija

AHA – Amerikos širdies asociacija (angl. *American Heart Association*)

NHLBI – Nacionalinis širdies, plaučių ir kraujo institutas (angl. *National Heart Lung and Blood Institute*)

SD – standartinis nuokrypis (angl. *standard deviation*)

TG – trigliceridai

BCh – bendras cholesterolis

MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

p – reikšmingumo lygmuo

AKS – arterinis kraujospūdis

UPTF1– protrombino fragmentas (angl. *urinary prothrombin fragment 1*)

IVADAS

Metabolinis sindromas ir inkstų akmenligė yra dažni sveikatos sutrikimai. Išsivysčiusiose šalyse metabolinio sindromo paplitimas didėja. Tai daugiausia įvyksta dėl didėjančio nutukimo. Europoje, tiriant 30–89 metų asmenis, metabolinis sindromas buvo nustatytas 15 proc. tiriamųjų, iš jų 15,7 proc. vyrų ir 14,2 proc. moterų. JAV metabolinis sindromas diagnozuojamas 24 proc. 20–70 metų asmenų ir net 4,2 proc. 12–19 metų vaikų ir jaunuolių [16, 30, 48]. Lietuvoje atliktų tyrimų duomenimis metabolinis sindromas buvo diagnozuotas 22 proc. tiriamųjų [26]. Metabolinis sindromas dažniau pasitaiko vyrams. Jo paplitimas didėja, didėjant amžiui, bet ši patologija diagnozuojama ir vaikams. Tyrimų duomenimis metabolinis sindromas yra nustatomas daugiau nei 40 proc. vyresnių nei 50–60 metų amžiaus žmonių [49]. Metabolinis sindromas išsivysto dėl genetinių ir gyvenamosios veiklos sąveikos. Jo atsiradimo pagrindiniai rizikos veiksniai yra mažas fizinis aktyvumas, nesaikingas kaloringų, daug angliavandenių turinčių maisto produktų vartojimas, genetinis polinkis, 2 tipo cukrinis diabetas šeimoje, centrinis nutukimas. Svarbiausi metabolinio sindromo komponentai yra nutukimas, aterogeninė dislipidemija (padidėjusi trigliceridų ir sumažėjusi didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija), padidėjęs arterinis kraujospūdis ir atsparumas insulinui [17, 18, 25, 30]. Šie komponentai išryškėja, kai atsiranda antsvoris [8]. Metabolinis sindromas yra susijęs su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų bei insulto išsivystymo rizika [30, 67]. Kiekvienas iš šių veiksnių bei jų derinys sukelia ir kitų sveikatos sutrikimų.

Pastaraisiais metais pasaulyje, ypač išsivysčiusiose šalyse, didėja ir susirgimų inkstų akmenlige skaičius. Tai įvyksta dėl gerėjančios gyvenimo kokybės ir vis didėjančio suvartojamų gyvūninės kilmės baltymų skaičiaus. Šlapimo takų akmenligė – svarbi visuomenės sveikatos problema. Ją diagnozuoti ir gydyti JAV kasmet išleidžiama milijardai dolerių [60]. Inkstų akmenlige daugiausia serga žmonės, kurių medžiagų apykaita yra sutrikusi, vartojantys mažai skysčių, gausiai prakaituojantys, valgantys viena rūšį maistą, per daug mėsos produktų, nors akmenų susidarymą gali lemti ir genetiniai veiksniai, suaktyvėjusi prieskydinių liaukų veikla. Pastebėta, kad vyrai inkstų akmenlige serga dažniau. Ši liga paprastai išryškėja 30-60-tais gyvenimo metais [39, 63].

Medicinos mokslinėje literatūroje yra duomenų, kad metabolinis sindromas yra susijęs su inkstų funkcijos pažeidimu bei didina lėtinių inkstų ligų riziką. Atlikta nemažai

tyrimų, skirtų metaboliniam sindromui ir jo įtakai inkstų akmenligės išsivystymo rizikai įvertinti. Nustatyta, kad kiekvienas metabolinio sindromo komponentas (2 tipo cukrinis diabetas, sutrikusi gliukozės tolerancija, arterinė hipertenzija, padidėjęs KMI, padidėjusi trigliceridų koncentracija) yra savarankiškai susijęs su inkstų akmenligės rizika. Didėjant metabolinio sindromo komponentų skaičiui, šios ligos rizika taip pat didėja, nes palaiptai atsiranda biocheminių pokyčių, skatinančių inkstų akmenligės išsivystymą [1, 38, 44, 45 70].

Duomenų apie tai, kokios cheminės sudėties inkstų akmenys susidaro pacientams, sergantiems metaboliniu sindromu, literatūroje trūksta. Eilės atliktų tyrimų metu vieningos nuomonės taip ir nebuvo prieita, pavyzdžiui, nustatyta, kad nutukusių pacientų, sergančių metaboliniu sindromu, šlapimas paprastai yra rūgštesnis, o sumažėjęs šlapimo pH sąlygoja uratinių akmenų susiformavimą. Taip pat žinoma, kad didesni KMI turintys asmenys ekskretuoja didesnius oksalato bei kalcio kiekius, o tai lemia kalcio oksalatinų akmenų susidarymą [44, 45, 70, 75]. Tačiau duomenų apie tai, kokios cheminės sudėties akmenys susidaro metaboliniu sindromu sergančių pacientų šlapimo takuose yra mažai. Lietuvoje tokie tyrimai atlikti nebuvo. Prieš porą metų Lietuvoje pirmą kartą buvo pritaikyta *Fourier* infraraudonoji spektrometrija (*FTIR*), tiriant inkstų akmenų cheminę sudėtį [29]. Todėl atsirado galimybė įvertinti inkstų akmenligės ir metabolinio sindromo priežastinius ryšius, nustatant tikslią cheminę akmenų sudėtį. *FTIR* spektrometrijos vystymasis suteikia galimybę nagrinėti mikroskopinių mastelių bandinius, sudaryti jų erdvinius spektrus ir viso bandinio žemėlapius. Šis metodas yra tinkamas nustatyti erdvinį cheminių elementų pasiskirstymą. Tyrimo metodas leidžia vienu metu surinkti duomenis nuo viso tiriamo paviršiaus ir iš atskirų spektrų sudaryti atvaizdą, kurį išanalizavus gaunamas cheminis „žemėlapis“. Šios technologijos pranašumas yra išskirtinis jautrumas. Įmanoma pasiekti skiriamąją gebą tokios pat eilės, kaip ląstelių dydžiai. Ši technologija biomedicininuose tyrimuose yra geresnė nei dabartiniu metu naudojamos, kurių skiriamoji geba yra žymiai blogesnė.

Išsiaiškinus metabolinio sindromo ir šlapimo takų akmenligės priežastinius ryšius ir žinant kokios cheminės sudėties akmenys būdingi metaboliniu sindromu sergantiems pacientams, galima pasiūlyti veiksmingesnes gydymo priemones ir pateikti rekomendacijas dėl gyvenimo ir mitybos įpročių, siekiant sumažinti inkstų akmenligės atsiradimo riziką.

Tyrimo tikslas: moderniais spektrometrijos tyrimo metodais nustatčius inkstų akmenų cheminę sudėtį ir ištyrus metabolinio sindromo klinikinius ir laboratorinius rodiklius, nustatyti ir įvertinti priežastinį ryšį tarp šlapimo takų akmenligės ir metabolinio sindromo.

Tyrimo uždaviniai:

1. Nustatyti kokios cheminės sudėties šlapimo takų akmenys būdingi metaboliniu sindromu sergantiems pacientams.
2. Nustatyti ir palyginti antropometrinių rodiklių vidurkius tarp pacientų su skirtinga akmenų chemine sudėtimi.
3. Nustatyti ir palyginti laboratorinių rodiklių vidurkius tarp pacientų su skirtinga akmenų chemine sudėtimi.
4. Įvertinti metabolinio sindromo komponentų ryšį su laboratoriniais rodikliais.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Inkstų akmenligė – tai įvairios kilmės medžiagų apykaitos ir šlapimo pasišalinimo sutrikimas, dėl kurio susidaro inkstų akmenys.

1.1. ŠLAPIMO TAKŲ AKMENLIGĖS PAPLITIMAS

Šlapimo takų akmenligė – tai gana dažna patologija, kuri ypač paplitusi išsivysčiusiose šalyse [69]. Lietuvoje šlapimo takų akmenlige serga apie 2 proc. gyventojų. Ji pasitaiko 25 – 35 proc. iš visų sergančiųjų urologinėmis ligomis [5]. Kasmet šios ligos paplitimas padidėja vienu procentu [60]. Dvylikai procentų vyrų ir penkiems procentams moterų Vakarų Europoje per visą gyvenimą susidaro bent vienas akmuo [73], 8-10 proc. sergančiųjų šlapimo takų akmenlige akmenys judėdami sukelia akmenligės priepuolį. Išsivysčiusiose šalyse sergamumas didėja dėl gerėjančių gyvenimo sąlygų [39]. Neseniai atlikti tyrimai parodė, kad Europoje ir Šiaurės Amerikoje vaikai suvartoja baltymų 3-5 kartus daugiau rekomenduojamų kiekių. Nustatyta, kad neišsivysčiusiose šalyse paros racionas, kurio maistinė vertė yra maža, kai suvartojama labai mažai gyvūninių baltymų bei kalcio ir fosforo, bet per daug grūdinių produktų, gali turėti įtakos formuojantis inkstų akmenims [42]. Šlapimo takų akmenligei būdingas sezoniškumas. Kalcio oksalato koncentracija vyrų šlapime padidėja vasaros metu, tuo tarpu moterų – žiemos pradžioje. Vyrų sergamumo šlapimo takų akmenlige pikas yra 30 m. amžiuje, tuo tarpu moterims būdingi du sergamumo pikai – 35 m. ir 55 m. amžiuje [39]. Inkstų akmenligė dažniau pasitaiko šalyse, kur klimatas šiltesnis, tikriausiai dėl mažo susidarančio šlapimo kiekio, išgeriant nepakankamai skysčių. Atliktų tyrimų duomenimis inkstų akmenų paplitimas padidėja, kai didėja vidutinė metinė temperatūra ir saulės šviesos kiekis [42].

Pastebėta, jog šlapimo pūslės akmenimis dažniau sergama Pietryčių Azijoje (Tailande, Indonezijoje, Indijoje). Tai siejama su grūdinių kultūrų vyravimu ir baltymų trūkumu maiste. Išsivysčiusiose Europos šalyse, JAV bei Skandinavijos šalyse taip pat didėja sergamumas šlapimo takų akmenimis ir tai siejama su medžiagų apykaitos sutrikimais [65]. Būdinga tai, kad ši liga dažnai recidyvuoja. Po vienerių metų nuo pirmo inkstų akmenligės priepuolio recidyvų dažnumas yra 20 proc., o po 10 metų siekia net 70 proc. Dėl to pacientus, sergančius inkstų akmenlige, reikia nuodugniai ištirti, įvertinti jų

medžiagų apykaitos rodiklius. Daugeliu atvejų šios ligos galima išvengti kiekvienam pacientui skiriant individualią prevencinę dietą ir gydymą [52].

Iki šiol buvo manoma, kad inkstų akmenligė yra daugiau suaugusiems būdinga patologija, tačiau dabar vis dažniau atkreipiamas dėmesys, jog ši liga neaplenkia ir vaikų. Kai kuriuose geografiniuose regionuose vaikų populiacijoje sergamumo rodikliai yra gana dideli, pavyzdžiui, Švedijoje vaikų inkstų akmenligė paplitusi labiau negu kitose šalyse, manoma dėl mityboje dominuojančių pieno produktų. Lenkijoje atliktų epidemiologinių tyrimų duomenimis 20 proc. mokyklinio amžiaus vaikų nustatyta preakmenligė. Lyginant akmenligės pasireiškimo dažnį vaikų grupėje, vienu tyrimu duomenimis skirtumų tarp berniukų ir mergaičių nėra, kitų – sergančių berniukų yra šiek tiek daugiau. 6,5 – 54 proc. atvejų liga pasikartojo praėjus vidutiniškai 3 – 6 metams [65].

1.2. ŠLAPIMO TAKŲ AKMENLIGĖS ETIOPATOGENEZĖ

Šlapimo takų akmenligė – lėtinė liga. Inkstų akmenys susidaro per keletą metų. Ilgą laiką jokių simptomų gali nebūti. Inkstų akmenligei išsivystyti svarbus kristalų susidarymas ir jų susikaupimas inkstuose [20]. Akmenys inkstuose – tai kristalinės mineralų sancaupos [60].

Akmenų susidarymas šlapimo takuose yra sudėtingas procesas, kurį lemia šie svarbiausi veiksniai: akmenis formuojančių medžiagų koncentracija ir jų tirpumas šlapime, šlapimo kiekis, akmenų susidarymo inhibitorių ir aktyviklių santykis. Akmenims formotis būtinas labai koncentruotas ir prisotintas šlapimas. Vienas svarbiausių veiksnių – akmenis sudarančių jonų koncentracija šlapime. Yra nustatyti tam tikri rekomenduojami druskų kiekiai paros šlapime (1 lentelė).

1 lentelė. Rekomenduojami druskų kiekiai paros šlapime [64]

Oksalatai, μmol	≤ 400
Šlapimo rūgštis, mmol	$\leq 5,0$
Fosfatai, mmol	≤ 36
Citratai, mmol	1,6-4,0
Kalis, mmol	25-100
Magnis, mmol	2,0-6,0
Natris, mmol	40-200

Kai jonų kiekis yra didesnis už tą, kuris gali šlapime iširti, atsiranda persotinio būklė. Tai svarbiausia sąlyga akmenims susiformuoti. Šlapimo sudėtis gali staigiai keistis ir fiziologinių būklių metu: nuo labai rūgščios terpės rytiniame šlapime iki labai šarminės po valgio [46, 65].

Inkstų akmenų susidarymą lemia termodinaminis ir kinetinis procesai. Termodinaminis procesas – tai pradinis inkstų akmenų formavimosi etapas, kai atsiranda sąlygos jiems susidaryti. Šlapimas tampa persotintas kalcio oksalato, fosfato, urato, vandenilio jonų. Toks tirpalas yra metastabilus: jame gali prasidėti kristalizacijos procesas, kurio pradinis etapas vadinamas nukleacija. Kiekvienam iš mūsų teoriškai gali formotis akmenys, nes šlapimas yra persotintas įvairių druskų, tačiau svarbiausia ne pačios druskos, bet tai, prasidės ar neprasidės nukleacija. Ji būna homogeninė, kuomet susiformuoja gryni vienos medžiagos kristalai arba heterogeninė, kai susidaro mišrūs kristalai. Po nukleacijos prasideda kinetinis procesas: kristalų augimas ir agregacija [52].

Taigi, pradinis inkstų akmenų susidarymo etapas yra mikrokristalų branduolių susidarymas, t. y. nukleacija, persotintame šlapime. Turi praeiti daug laiko, kad tarpusavyje susijungę kristalai sudarytų akmenį, kuris negalėtų savaime pašalinti šlapimo takais [46, 52]. Branduolys yra baltymo, gliukozamino, vandens ir organinių nuosėdų mišinys. Jis sudaro 2-9 proc. akmens svorio [64]. Branduolio kristalai inkstų kanalėliuose auga ir sulimpa (agreguojasi), o tai yra svarbiausia kalcio oksalato akmenų susidarymo grandis. Žmonių šlapime yra daug medžiagų, kurios keičia kristalo paviršiaus savybes, jų augimo ir

agregacijos greitį. Geriausiai ištirtos yra šios medžiagos: glikozaminoglikanai, *Tamm ir Horsfall* glikoproteinas (*THP*, arba uromukoidas), kristalinio matrikso proteinas, osteopontinas, nefrokalcinas, inter-alfa-tripsino inhibitorius arba jo lengvoji grandis bikuninas, taip pat šlapimo protrombino fragmentas.

THP yra vienas iš svarbiausių šlapimo baltymų. Jo molekulinė masė 84 kDa. *THP* yra sudarytas iš 616 aminorūgščių ir aštuoniose vietose yra glikozilintas. Šis glikoproteinas gaminamas Henlės kilpoje (storoje kylančioje jos dalyje). Paprastai jo būna daug žmogaus šlapime. Jis savo struktūroje turi kalcį surišančią seką. Tyrimo duomenimis *THP* geno slopinimas pelėms sukelia kalcio kristalų susidarymą inkstuose. Taip pat pelės be *THP* labiau linkusios šlapimo takų infekcijoms. Kitų šaltinių duomenimis, *THP* yra agregacijos inhibitorius, bet kalcio oksalato kristalų augimą ir nukleaciją jis slopina silpnai, o jo aktyvumas priklauso nuo tam tikrų aplinkos sąlygų: jo koncentracijos, šlapimo pH ir jonų kiekio. Kai pH yra didelis, o divalenčių jonų koncentracija maža, glikoproteinas veikia kaip stiprus kalcio oksalato kristalų augimo ir agregacijos inhibitorius [4, 9, 23, 54, 55].

Uromodulinas – tai baltymas, kuris skatina kalcio oksalato kristalų agregaciją. Savo sudėtyje jis turi daug angliavandenių ir yra labiau glikozilintas negu *THP*. Glikozilinimo skirtumai gali įtakoti šių baltymų skirtingą funkciją [4, 9].

Viena iš medžiagų, neleidžiančių susidaryti inkstų akmenims, yra citratai. Citratai yra endogeninis kristalizacijos ir agregacijos inhibitorius. Jų inhibicinis poveikis yra gerai žinomas. Citratas sugeba suformuoti kompleksus su šlapimo kalciumu ir tokiu būdu tiesiogiai sumažinti didelį kalcio oksalato prisotinimą. Mažą citrato kiekį šlapime lemia keletas priežasčių. Svarbiausios yra: acetazolamido, tiazidų vartojimas, inkstų kanalėlių acidozė, šlapimo takų infekcija, magnio išsekvojimas, žarnyno ligos ir idiopatinės priežastys. Citrinų rūgštis – tai trikarboksilinė rūgštis, susidaranti esant kraujo pH=7,4. Citrinų rūgštis egzistuoja druskų pavidalu – citratai³⁻. Taip ji cirkuliuoja nesusijungusi su baltymais, lengvai filtruojasi glomeruluose. Didžioji dalis cirkuliuojančio citrato yra endogeninės kilmės. Be to, žmogus apie 4 g citrino rūgšties per dieną gauna su maistu. Proksimaliniuose inkstų kanalėliuose reabsorbuojama apie 75 proc. išsifiltravusio citrato. Inkstų kanalėlių acidozė lemia labai mažą citratų ekskreciją, nes daugiau citrato yra reabsorbuojama. Dėl inkstų kanalėlių acidozės atsiranda hipocitraturija ir hiperkalciurija, vystosi nefrokalcinozė ir šlapimo takų akmenligė. Literatūros duomenimis estrogenai

didina citratų pašalinimą pro inkstus, todėl moterims, ypač nėštumo metu, retai susidaro šlapimo takų akmenys [39, 46, 52, 65].

Kiti inhibitoriai yra chondroitino sulfatas, įvairūs glikoproteinai (bikuninas, šlapimo protrombino I fragmentas), nefrokalcinas, magnis, kalgranulinas ir osteopontinas [52]. Jie prisijungia litogeninius jonus, taip sumažindami jų koncentraciją šlapime. Šio proceso metu susidarantys kompleksai tampa tirpesni ir sumažėja laisvų jonų aktyvumas bei prisotinimas [65].

Osteopontinas yra ekspresuojamas inkstų epitelinėse ląstelėse, ypač Henlės kilpos kylančioje dalyje bei distaliniuose vingiuotuose kanalėliuose ir yra ekskretuojamas į šlapimą. Tyrimų duomenimis osteopontinas slopina kalcio oksalato kristalų nukleaciją, augimą ir agregaciją *in vitro*. Sumažėjusi osteopontino koncentracija buvo nustatyta pacientams, sergantiems inkstų akmenlige [74].

Nefrokalcinas – tai glikoproteinas, kuris paprastai randamas šlapime. Jis slopina kalcio oksalato kristalų augimą. Nefrokalcinui, išskirtam iš šlapimo, kuriame formuojasi akmenys, trūksta γ -karboksigliutamininės rūgšties, kurią turi nefrokalcinas, išskirtas iš šlapimo, kur nesudaro akmenų. Manoma, kad nefrokalcino sudėtis, tai yra turi jis ar neturi γ -karboksigliutamininės rūgšties, gali turėti įtakos akmenų formavimuisi [73].

Protrombino fragmentas (*UPTF1*) yra kristalizacijos inhibitorius. Protrombinas gaminamas inkstuose. *UPTF1* yra vienas iš jo degradacijos produktų [73].

Du glikozaminoglikanai –, chondroitinsulfatas ir heparansulfatas –, ekskretuojami į šlapimą ir gali slopinti kalcio oksalato ir šlapimo rūgšties kristalų nukleaciją, agregaciją bei augimą [73].

Bikuninas – tai inter- α -inhibitoriaus lengvoji grandinė. Bikuninas paprastai yra randamas kraujo plazmoje ir šlapime. Jis slopina kalcio oksalato kristalų augimą, nukleaciją ir agregaciją, tokiu būdu neleisdamas formotis inkstų akmenims [73].

Magnis yra struvito akmenų sudedamoji dalis. Kai maiste trūksta magnio, padidėja akmenų susidarymo tikimybė. Dėl nepakankamo magnio kiekio maiste dažniau susidaro kalcio oksalato akmenys. Tačiau tiksliai nėra nežinoma, kaip magnis veikia akmenų formavimąsi, nes papildomas magnio vartojimas nuo jų neapsaugo [46].

Natris yra svarbus reguliuojant kalcio kristalizaciją šlapime. Manoma, kad jis skatina kristalų agregaciją ir augimą. Gaunant su maistu daug natrio, inkstuose padidėja kalcio ekskrecija, sumažėja šlapimo pH ir citratų išsiskyrimas [64].

Ar šlapimo persotrinimo būklė taps metastabili priklauso ir nuo kitų veiksnių, pavyzdžiui, šlapimo pH turi įtakos kai kurių jonų tirpumui. Didėjant šlapimo pH, didėja šlapimo rūgšties tirpumas, bet mažėja kalcio fosfato tirpumas. Nuo pH priklauso ir kristalų susidarymo inhibitorių kiekis bei prisotinimas kai kuriais akmenis formuojančiais jonais [65].

Kalbant apie inkstų akmenligės etiopatogenezę, verta prisiminti ir du svarbiausius inkstų anatominius-morfologinius veiksnius, galinčius įtakoti kristalų susidarymą. Tai natūralios ertmės, kurias suformuoja inkstų taurelės, ir kuriose šlapimas užsilaiko ilgesnį laiką. Antras veiksnys yra inkstų papilės dengiančio epitelio pažeidimas. Šis pažeidimas gali atsirasti, kai nekrozė arba poepiteliniai sukalkėjimai pažeidžia uroepitelį dengiantį glikozaminoglikanų sluoksnį [24].

Akmenligė gali vystytis, sutrikus šlapimo pH: esant $\text{pH} \leq 5,5$ ar $\text{pH} \geq 7,5$. Ją gali paskatinti per didelės ilgai vartojamų vitaminų C ir D dozės, kalcis, kai kurie vaistai, ypač antibiotikai, kurie žarnyne sunaikina bakteriją *Oxalobacter formigenes*. Dėl *Oxalobacter formigenes* bakterijos sumažėja oksalatų koncentracija šlapime ir kalcio oksalatinių akmenų susidarymo tikimybė [64, 75].

Virškinamosios sistemos ligos taip pat gali turėti įtakos šlapimo akmenims susiformuoti, nes sumažėja išskiriamas šlapimo kiekis, parūgštėja šlapimas, mažėja citratų kiekis, daugėja oksalatų [46, 60].

Svarbi inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimai. Pažeistose inkstų kanalėlių Henlės kilpos ląstelėse gali prasidėti kristalizacijos procesai [52]. Nustatyta, kad inkstų kanalėlių epitelį gali pažeisti oksidacinis stresas. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad akmenligės formavimosi procesai yra susiję su inkstų ląstelių pažeidimu, kurią sukelia suintensyvėjusi laisvųjų radikalų peroksidacija. Laisvasis radikalas – tai bet kurios medžiagos, kuri turi vieną ar daugiau neporinių elektronų, egzistavimo forma. Laisvieji radikalai yra aktyvesni negu jų neradikalinės formos [29].

Nustatyta, kad inkstų akmenims susidaryti turi įtakos nanobakterijos. Nanobakterijos – tai citotoksinės, gramneigiamos bakterijos. Jos aptinkamos žmogaus serume bei kituose organizmo skysčiuose. Taip pat jų randama visur, kur vyksta nekaulinė patologinė kalcifikacija. Svarbiausias jų bruožas – kalcio fosfato susiformavimas nanobakterijų paviršiuje. Nanobakterijos turi įtakos ne tik fosfatinių, bet ir kitos cheminės

sudėties akmenų susidarymui. Pirmiausiai dėl šių bakterijų susidaro kalcio fosfato centrai, o vėliau ant jų sluoksniais išsidėsto oksalatai ir kiti komponentai [2, 35].

Šlapimo takų akmenligės etiopatogenezeje svarbūs ir genetiniai veiksniai. Paveldima monogeninė inkstų akmenligė pasitaiko retai. Ji gali būti susijusi su įgimtais oksalatų, šlapimo rūgšties, purinų ir pirimidinų metabolizmo sutrikimais bei cistinurija. *CKN5* ir *AGXT* genų mutacijos taip pat lemia inkstų akmenligės išsivystymą [13, 34, 52].

Su įgimtomis metabolinėmis ligomis susijusi šlapimo takų akmenligė turi tam tikrų būdingų bruožų: ligos pradžia vaikystėje, serga ir šeimos nariai, būdinga kanalėlių disfunkcija, nefrokalcinozė arba bilateraliniai akmenys, kurie būna daugybiniai ir pasikartojantys, pasireiškia ir ne inkstų pažeidimas. Šlapimo takų akmenligė gali būti antrinė kai kurių kitų metabolinių ligų metu: I tipo glikogenozės, I tipo tirozinemijos, nepakantumo fruktozei, Wilsono ligos, kvėpavimo grandinės sutrikimų ir kt. [13].

1.3. ŠLAPIMO TAKŲ AKMENLIGĖS METABOLINIAI RIZIKOS VEIKSNIAI

Mitybos įpročiai. Dieta, kurioje gausu gyvūninės kilmės baltymų, skatina šlapimo takų akmenų susidarymą. Gyvūniniai baltymai yra sudaryti iš daug sieros turinčių aminorūgščių, pavyzdžiui, cistino, metionino. Vykstant sieros turinčių aminorūgščių metabolizmui, padidėja rūgščių gamyba. Dėl baltymų metabolizmo organizme susidaro daugiau šlapimo rūgšties ir vystosi acidozė. Pastovų organizmo pH mėgina palaikyti įvairūs kompensaciniai mechanizmai. Vandens jonai iš kraujo plazmos pereina į kaulus, išstumdami natrio ir kalcio jonus, todėl vystosi hiperkalcemija ir osteoporozė. Sulfatai taip pat formuoja tirpius kompleksus su kalciumu ir riboja šio katijono reabsorbciją. Gausus baltymų vartojimas padidina glomerulinę filtraciją, taigi į inkstus atnešama daugiau kalcio. Dėl didelio purinų kiekio padidėja šlapimo rūgšties ekskrecija, formuojasi šlapimo rūgšties akmenys. Sukelta metabolinė acidozė mažina kalcio reabsorbciją. Sumažėjęs šlapimo pH padidina citrato reabsorbciją proksimaliniuose kanalėliuose, tokiu būdu sumažėja šio kristalizacijos inhibitoriaus šalinimas. Kai kurių tyrimų metu taip pat buvo nustatyta padidėjusi oksalatų ekskrecija, gausiai vartojant baltymus. Tai gali būti dėl gausnio oksalatų pirmtako susidarymo [42, 52]. Instų akmenligę gali paskatinti ir per mažas skysčių, bet per didelis kavos, juodos arbatos, sauso ir greito maisto, riebalų (kurie rūgština šlapimą), valgomosios druskos, maisto, turinčio daug oksalatų, vartojimas [62, 64]. Tyrimai parodė, kad šlapimo takų akmenligės recidyvų tikimybė mažėja saikingai vartojant mėsą,

druską ir mažai ribojant kalcio kiekį maiste, nes kalcis dalyvauja sujungiant maisto oksalatus virškinamajame trakte ir taip blogina jų pasisavinimą iš storųjų žarnų. Tokia dieta yra žymiai veiksmingesnė, negu tradicinė ribojant kalcio kiekį paros racione, siekiant sumažinti akmenligės pasikartojimo riziką vyrams su idiopatine hiperkalciurija. Manoma, kad sumažinus kalcio kiekį paros racione, mažiau kalcio yra sujungama su oksalatais, daugiau nesujungtų oksalatų gali būti rezorbuojama žarnyne ir galiausiai šalinama su šlapimu [7, 27, 60].

Hiperurikozurija. Hiperurikozurija pasireiškia 10 proc. inkstų akmenlige sergančių pacientų. Šlapimo rūgštis yra galutinis purinų nukleotidų – adenino ir guanino skaidymo produktas. Svarbiausios hiperurikozurijos priežastys yra padidėjęs purinų vartojimas arba padidėjęs jų susidarymas organizme. Ji gali būti egzogeninės (alimentinės) ir endogeninės (irstant ląstelėms) kilmės. Šlapimo rūgštis susidaro, kai purinų nukleotidų bazės nepanaudojamos kartotinei nukleotidų sintezei, vyksta organizmo DNR, RNR, kitų purinų turinčių molekulių (ATF, GTF ir kt.) metabolizmas arba kai organizme katabolizuojami su maistu gaunami nukleoproteinai, kurių gausu kepenyse, ikruose, daug purino darinių turinčiuose gėrimuose (kavoje, arbatoje) [39, 52].

Uratų koncentracija priklauso nuo terpės pH. Kuo mažesnis pH, tuo šlapimo rūgštis blogiau tirpsta. Mažas šlapimo pH yra dažniausias ir svarbiausias šlapimo rūgšties akmenų susidarymą skatinantis veiksnys.

Inkstų hipourikemija – tai paveldimas sutrikimas, kuriam būdinga sumažėjusi šlapimo rūgšties reabsorbcija ir maža uratų koncentracija serume. Jai būdingos tokios komplikacijos: ūmus inkstų nepakankamumas ir šlapimo takų akmenligė. Yra nustatytas genas *SLC22A12* (taip pat žinomas kaip *URATI*), atsakingas už šį sutrikimą. *SLC2A9* (*GLUT9*) yra kitas genas, kurio mutacija sukelia šį susirgimą [47].

Šlapimo rūgštis sujungia natūralius akmenų susidarymo inhibitorius, tuomet nepakankamai jų jungiasi su kalcio oksalato druskomis ir formuojasi kalcio oksalatiniai akmenys. Kitas vertus inkstų šlapimo rūgštis sudaro kalcio oksalato kristalizacijos branduolį [52]. Esant normourikozurijai, akmenligė vystosi dėl sutrikusios amoniako ekskrecijos inkstuose ir rezistencijos insulinui [39].

Hiperoksalurija. Hiperoksalurija nustatoma, kai per parą su šlapimu išskiriama daugiau kaip 45 mg oksalo rūgšties. Apie 5-10 proc. oksalatų yra gaunami su maistu, likusieji yra endogeninės kilmės. Jų svarbiausias pirmtakas yra glioksilatas, kuris yra

glicino metabolizmo produktas. 40 proc. oksalatų yra gaunama iš glicino. Askorbatai taip pat svarbūs oksalatams susidaryti. Likusi dalis pasigamina iš aminorūgščių ir angliavandenių metabolizmo metu [73].

Pagal išsivystymo mechanizmą yra išskiriami keli hiperoksalurijos tipai: žarninė hiperoksalurija, alimentinė hiperoksalurija, pirminė hiperoksalurija.

Žarninė hiperoksalurija pasireiškia, kai suaktyvėja oksalatų rezorbcija žarnyne. Tai įvyksta sergant klubinės žarnos ligomis, esant trumpos plonosios žarnos sindromui, trūkstant maiste kalcio.

Alimentinė hiperoksalurija pasireiškia sveikiems, žarnyno ligomis nesergantiems žmonėms. Su maistu mes gauname apie 100 mg oksalato, kurio 90 proc. pašalinama su išmatomis, o 10 proc. rezorbuojama virškinamajame trakte ir šalinama per inkstus. Svarbiausia priežastis, kodėl tokia maža dalis oksalato rezorbuojama virškinamajame trakte yra ta, kad oksalatas jungiasi su kalciumu ir susidaro kalcio oksalatas, kuris nesirezorbuoja. Taigi oksalato rezorbcija padidėja tuomet, kai jo yra daug daugiau maiste, kai maiste yra per mažas kalcio kiekis, arba kai kalcis sunaudojamas žarnyne kitiems junginiams susidaryti. Kalcis jungiasi ir su riebalų rūgštimis, todėl, jeigu žarnyne yra padidėjęs riebalų rūgščių kiekis, kalcis jungiasi su jomis ir, mažiau kalcio jungiasi su oksalatu, todėl pastarojo rezorbcija labai padidėja [52].

Išskiriami du įgimti glioksilato metabolizmo sutrikimai, kurie sąlygoja labai didelę oksalatų sintezę, todėl susidaro kalcio oksalatiniai akmenys ir vystosi nefrokalcinozė: pirminė I tipo hiperoksalurija ir pirminė II tipo hiperoksalurija. Pirminės I tipo hiperoksalurijos (PH1) metu trūksta arba visai nėra kepenų fermento alanino-glioksilato aminotransferazės, o pirminės II tipo hiperoksalurijos – fermento glioksilato reduktazės, kuris taip pat vadinamas hidropiruvato reduktaze arba D-glicerato dehidrogenaze. Glioksilatas kaupiasi ir laktato dehidrogenazės yra oksiduojamas į oksalatą [73].

Oksalatų metabolizmui žarnyne yra svarbūs bakterijų fermentai. Bakterijos skaido oksalatą iki CO₂ ir skruzdžių rūgšties druskų, kurios vėliau gali būti rezorbuojamos arba kitaip metabolizuojamos. *O. Formigenes* yra anaerobinis mikroorganizmas paprastai randamas žarnyne. *O. Formigenes* turi du fermentus: formil KoA transferazę ir oksalilkoenzim A dekarboksilazę. Šių fermentų dėka *O. Formigenes* panaudoja oksalatą kaip energijos šaltinį, paversdama jį anglies dvideginiu ir skruzdžių rūgšties druskomis.

Oksalatus skaidantis fermentas oksalil-KoA dekarboksilazė taip pat yra randamas ir *Bifidobacterium lactis*. Trūkstant *O. Formigenes* gali padidėti oksalatų rezorbcija ir tokiu būdu padidinti kalcio oksalatinų akmenų susidarymo riziką. Oksalatą taip pat skaido *Enterococcus faecalis* ir *Eubacterium lentum* bakterijos. *O. Formigenes* kaip ir kitos žarnyno bakterijos yra jautrios antibiotikams. Vartojant antibiotikus, jų gali sumažėti ar išnykti [72].

Šlapimo takų akmenų susidarymą skatina testosteronas. Jis slopina osteopontino, bet padidina oksalato šalinimą su šlapimu. Tuo tarpu estrogenai slopina akmenų susiformavimą, didindami osteopontino ir mažindami oksalato ekskreciją. Kitų tyrimų metu pastebėta, kad moteriškieji lytiniai hormonai padidina citrinų rūgšties ekskreciją [31].

Hiperkalciurija. Hiperkalciurija nustatoma, kai per parą išsiskiria daugiau kaip 200 mg kalcio arba daugiau kaip 4 mg kalcio/kg/24 val. [39]. Jos priežastys gali būti įvairios: per daug kalcio gaunama su maistu, padidėjusi rezorbcija žarnyne, padidėjęs išsiskyrimas per inkstus, padidėjęs išsiskyrimas iš kaulų, hiperparatireoidizmas (adenoma), intoksikacija vitaminu D, netinkamas vaistų dozavimas (pvz. gydant hipoparatirozę), gydymas kalcio preparatais, gliukokortikoidų perteklius, tireotoksikozė (gali skatinti apykaitos procesus kauluose ir hiperkalcemiją), ilgalaikė imobilizacija (kaulų sudėties pokyčiai sąlygoja padidėjusį kalcio kiekį šlapime) ir dažniausiai pasitaikanti idiopatinė hiperkalciurija [52, 66].

Kalcio homeostazę organizme labiausiai palaiko žarnynas, inkstai ir griaučiai. Prieskydinių liaukų ir inkstų kanalėlių ląstelių membranose išsidėstę kalciumi jautrūs receptoriai – specialūs baltymai. Dėl kalcio receptoriaus geno mutacijų gali pasireikšti hipokalceminė hiperkalciurija arba hipokalciuminė hiperkalcemija, kurių metu dažnai būna inkstų komplikacijos. Hiperkalciuriją gali sukelti ir įgimti vitamino D sintezės ir metabolizmo sutrikimai, todėl formuojasi inkstų akmenys [73].

Mažas skysčių ir per didelis gyvūninių baltymų, natrio, alkoholio ir kofeino vartojimas taip pat gali didinti kalcio koncentraciją šlapime [21, 52, 62, 64, 65].

1.4. INKSTŲ AKMENŲ CHEMINĖ SUDĖTIS

Šlapimo takų akmenys, pagal jų cheminę sudėtį, skirstomi į penkias grupes: kalcio oksalatiniai, šlapimo rūgšties, struvitiniai, cistininiai ir kalcio fosfatiniai. Akmenų

tipas tiksliai parodo kuo šlapimas buvo persotintas, kai formavosi akmuo. Apie tris ketvirtadalius visų inkstų akmenų sudaro kalcio turinčios druskos, dažniausiai kalcio oksalatas, taip pat kalcio oksalato ir kalcio fosfato mišinys, retesni vien tik kalcio fosfato akmenys. Likusį ketvirtadalį inkstų akmenų sudaro iš šlapimo rūgšties susiformavę (uratiniai), struvitiniai ar cistininiai akmenys. Inkstų akmenyse aptinkama iki 120 cheminių medžiagų. Tai rodo, kad jų patogenezė labai sudėtinga [52]. Dauguma akmenų yra mišrios sudėties, jų branduolys sudarytas iš kitokios kilmės kristalų nei išorė [60]. Inkstų akmenys skirstomi į kalcio druskų, kurie yra rentgenokonstrastiniai, ir ne kalcio druskų, kurių nematyti rentgenogramose. Kalcio turintys šlapimo akmenys yra echogeniški, o kalcio neturintys nematomi taip pat ir echoskopijos metu [39, 60].

Kalcio oksalatiniai akmenys. Kalcio oksalatiniai akmenys – dažniausiai pasitaikantis šlapimo takų akmenų tipas. Dažniausia šio tipo akmenų susidarymo priežastis yra padidėjęs kalcio išsiskyrimas su šlapimu, t.y. daugiau nei 250 mg (6,2 mmol) per parą, ir daugiau nei 450 mg (2,34 mmol) per parą sumažėjęs natūralių akmenų susidarymo inhibitorių citratų kiekis. Kitas oksalatinų akmenų formavimąsi skatinantis veiksnys – padidėjęs oksalatų kiekis maiste, t.y. daugiau nei 45 mg (500 μmol) per parą, ir padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis šlapime, t. y. daugiau nei 800 mg (4,76 mmol) per parą [60].

Šlapimo rūgšties (uratiniai) akmenys. Dažniausiai uratiniai akmenys susidaro dėl mažo šlapimo pH (paprastai <5,4, o dažnai <5,0), dehidracijos arba idiopatinų priežasčių. Kai kurie jų gali turėti kalcio priemaišų [60].

Metabolinis sindromas gali būti rūgštaus šlapimo priežastimi, nes rezistencija insulinui sukelia sumažėjusią inkstų amoniogenezę. Kai šlapimo pH mažas, vyrauja protonizuota šlapimo rūgšties forma, kuri tirpsta šlapime tiksliai esant 100 mg/l koncentracijai. Kai šlapimo rūgšties koncentracija yra didesnė, atsiranda persotinimo būklė, susidaro kristalai ir formuojasi akmenys. Mieloproliferacinis sindromas, piktybinių navikų gydymas chemoterapija sukelia tokią didelę šlapimo rūgšties gamybą ir kaip pasekmę hiperurikozuriją, kad akmenys ir šlapimo rūgšties nuosėdos formuojasi net tuomet, kai šlapimo pH yra normalus. Tokių pacientų kraujyje yra padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis. Šlapimo rūgšties kristalai užkemša inkstų surenkamuosius kanalėlius ir gali sukelti ūmų inkstų nepakankamumą. Šlapimo rūgšties akmenys susidaro ir hemolizinės anemijos, pjautuvinės anemijos, policitemijos, psoriazės metu [24, 57].

Genetinis polinkis taip pat turi reikšmės uratiniams akmenims susidaryti. *ZNF365* genas, esantis *10q21–q22* chromosomoje, yra susijęs su šlapimo rūgšties akmenų susidarymu. Šis genas koduoja keturis skirtingus baltymus, jie susidaro alternatyvaus splaisingo metu, bet tik vienas susijęs su polinkiu išsivystyti šlapimo rūgšties akmenligei. Hiperurikemija pasireiškia ir hipoksantinfosforiboziltransferazės stokos atveju, pacientams, sergantiems *von Gierke* liga.

Tam tikros inkstų ligos (Fankoni sindromas, Hartnupo liga, šeiminė hipourikeminė hiperurikozurija) yra susijusios su hiperurikozurija ir šlapimo rūgšties akmenų susidarymu [57].

Pacientai, vartojantys daug mėsos, taip pat rizikuoja susirgti akmenlige, nes atsiranda hiperurikozurija ir metabolinė acidozė, mažėja šlapimo pH.

Asmenims, turintiems lėtinę diarėją ir netenkantiems daug bikarbonatų, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis, padidėja rizika susirgti šlapimo rūgšties akmenlige. Šiems pacientams būdinga hipovolemija, atsiranda persotinimo būklė, o dėl lėtinio bikarbonatų netekimo šlapimas tampa rūgštesnis [57].

Struvitiniai (magnio amoniako fosfatų) akmenys. Struvitiniai akmenys dar vadinami infekcijos išprovokuotais arba trifosfatinais akmenimis [60]. Šie akmenys yra šlapimo infekcijos, paprastai sukeltos *Proteus* rūšies bakterijos, rezultatas. *Proteus* bakterijos turi ureazę – fermentą, kuris skaido šlapalą į NH_3 ir CO_2 . Amoniakas yra hidrolizuojamas į NH_4^+ ir padidina šlapimo pH iki 8 arba 9. Vėliau CO_2 yra paverčiamas į H_2CO_3 ir po to disocijuoja į CO_3^{2-} joną, kuris nusėda kartu su kalciu kaip kalcio karbonatas CaCO_3 . NH_4^+ nusodina PO_4^{3-} ir Mg^{2+} kaip MgNH_4PO_4 (struvitas). Šio proceso rezultate susiformuoja kalcio karbonato ir struvito akmenys. Nesant infekcijos struvitas šlapime nesusidaro, nes tuomet NH_4^+ koncentracija yra maža. Lėtinė *Proteus* infekcija gali pasitaikyti chirurgijoje urologiniuose įrankiuose ar gydant antibiotikais [39, 52, 60].

Cistininiai akmenys. Sutrikus proksimalinių kanalėlių dvibazių aminorūgščių cistino (cistino disulfido), lizino, arginino ir ornitino pernašai, pernelyg dideli kiekiai (50 kartų daugiau cistino) pasišalina su šlapimu. Cistinas yra labai netirpus, esant fiziologiniam šlapimo pH (5-7), todėl susidaro kristalų kompleksai ir formuojasi inkstų akmenys. Cistinas kristalizuojasi, kai jo yra apie 1,250 $\mu\text{mol/l}$. Šis sutrikimas atsiranda dėl mutacijos genų, koduojančių sunkiąją ir lengvąją aminorūgščių nešiklio grandines. Cistinurija klasifikuojama į tris pagrindinius tipus: I tipo (cistinurija A) – *SLC3A1* genų mutacija, II

tipo (cistinurija B) – *SLC7A9* genų mutacija, III tipo (cistinurija AB) – mutacijos abejuose genuose. Liga gali pasireikšti pirmaisiais gyvenimo metais, dažniau iki 9 metų amžiaus. Dvidešimtais-trisdešimtais gyvenimo metais pastebimi šie inkstų akmenligės požymiai: diegliai, hematurija, vystosi inkstų nepakankamumas, hipertenzija. Cistino tirpumas padidėja, esant šlapimo pH>7,5. Siekiant išvengti cistino akmenų susidarymo, patartina vartoti mažiau metionino, nes cistinas atsiranda iš metionino [11].

Kalcio fosfatiniai akmenys. Akmenys, kurių pagrindinis komponentas yra CaP (>50 proc.) yra vadinami kalcio fosfatiniais akmenimis. CaP inkstų akmenų sudėtyje gali būti kaip apatitas (pagrindinis kaulų ir dantų komponentas) arba brušitas (CaHPO₄). Pacientų, kurių akmenys yra sudaryti iš brušito, apatito kamščiai užpildo terminalinius surenkamuosius kanalėlius. Epitelinės kanalėlių ląstelės tuomet yra pažeidžiamos ar net suardomos. Aplink pažeistus kanalėlius atsiranda uždegimas. Nėra žinoma, kodėl atsiranda būtent brušito ar apatito akmenys. Šlapimo pH didėja, didėjant CaP koncentracijai akmenyse. Šis didėjančio pH mechanizmas nėra žinomas [14].

Skirtingos cheminės sudėties šlapimo takų akmenys paprastai skiriasi savo spalva bei forma. Kalcio oksalatiniai bei kalcio fosfatiniai akmenys būna juodi, pilki ar balti. Šlapimo rūgšties akmenys būna balti arba oranžiniai. Intraveninėse pielogramose šlapimo rūgšties akmenys matomi blogai. Rentgenografiškai struvitiniai akmenys atrodo gumbuoti, sluoksniuoti, primena imbiero šaknį. Cistino akmenys yra žalsvai geltoni su pabirusiais spindinčių kristaliukų taškais [65].

Bet kokios cheminės sudėties akmenys būna įvairaus dydžio – nuo 1-3 mm iki 0,5-1,0 cm ir didesni [63].

Akmenys gali išsidėstyti inkstuose, šlapimtakiuose ir šlapimo pūslėje.

Jeigu akmenų skersmuo mažesnis negu 5 mm, yra didelė tikimybė, kad jie praeis šlapimo takais, 5-7 mm diametro akmenų tikimybė praeiti yra 50 proc., kai akmenys didesni nei 7 mm, tuomet jau reikalingas chirurginis gydymas [20, 60].

1.5. METABOLINIS SINDROMAS

Metabolinis sindromas yra pavojingas sveikatos sutrikimas, kuris yra labai paplitęs išsivysčiusiose pasaulio šalyse. Apibrėžiant metabolinį sindromą naudojamos trys klasifikacijos – PSO, Nacionalinės cholesterolio švietimo programos/ Suaugusių gydymo gairės III (angl. *The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert*

Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) ir Tarptautinės diabeto federacijos (TDF). Dažniausiai metabolinis sindromas diagnozuojamas, remiantis Nacionalinės cholesterolio mokymo programos rekomendacijomis.

Per pastaruosius metus metabolinio sindromo didesnis paplitimas nustatytas daugelyje šalių. Išsivysčiusiose pasaulio šalyse metabolinio sindromo paplitimas siekia 15 – 40 proc. ir priklauso nuo socialinių, ekonominių bei genetinių veiksnių. 20-40 proc. žmonių turi įgimtą polinkį sirgti metaboliniu sindromu. Švedijoje atlikto tyrimo, kurio metu buvo tirti vyresnio amžiaus asmenys, duomenimis, metabolinio sindromo dažnis (vadovaujantis „NCEP/ ATP III“ diagnostikos kriterijais) buvo 26,3 proc. vyrų ir 19,2 proc. moterų tarpe. Australijoje atlikto tyrimo duomenimis, metabolinio sindromo, nustatyto vadovaujantis „NCEP/ ATP III“ kriterijais, dažnis buvo 24,4% vyrų, 19,9% moterų tarpe, o diagnostikai taikant TDF kriterijus – 34,4% vyrų ir 27,2% moterų tarpe. Kanadoje, vadovaujantis „NCEP/ ATP III“ diagnostikos kriterijais, dažnis buvo 30,6% vyrų, 29,2% moterų. Italijoje, tiriant 40–74 amžiaus asmenis, 26,8% vyrų, 23,7% moterų. Danijoje, tiriant 41–72 metų amžiaus žmones, dažnis buvo 18,6% vyrų, 14,3% moterų. Suomų populiacijos tyrime dalyvavusių 45-64 metų amžiaus asmenų grupėje metabolinio sindromo paplitimas, remiantis PSO kriterijais, buvo 38,8 proc. tarp vyrų ir 22 proc. tarp moterų. Prancūzų atlikto D.E.S.I.R (angl. *Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance*) tyrimo duomenimis, metabolinis sindromas buvo nustatytas 17 proc. vyrų ir 10 proc. moterų [17, 18, 25, 50].

Pagrindiniai metabolinio sindromo komponentai: rezistencija insulinui, hiperinsulinemija, hiperglikemija, dislipidemija, arterinė hipertenzija, centrinio tipo nutukimas, prokoaguliacinė būklė, mikroalbuminurija, hiperurikemija. Manoma, kad pagrindinį vaidmenį metabolinio sindromo patogenezėje vaidina rezistencija insulinui. Rezistencija insulinui – tai sutrikęs biologinis atsakas į endogeninio ir egzogeninio insulino veikimą audiniuose-taikiniuose: kepenyse, griaučių raumenyse ir riebaliniame audinyje. Rezistencija insulinui yra pagrindinis veiksnys, kuris skatina kasos salelių β ląsteles hipersekretuoti insuliną, siekiant palaikyti gliukozės homeostazę. Po tokios hipersekrecijos, trunkančios daugelį metų ar dešimtmečių, salelių ląstelės išsenka, ir pasireiškia 2 tipo cukrinio diabeto klinika.

Pagrindinės priežastys, nulemiančios rezistenciją insulinui:

- genetiniai sutrikimai, apimantys 1 ar daugiau baltymų, ląstelių lygiu dalyvaujančių insulino veikimo kaskadoje;
- simpatinės nervų sistemos, pogumburio, hipofizės ir antinksčių šerdies aktyvinimas;
- padidėjęs priešingai insulinui veikiančių hormonų (pvz., gliukokortikoidų, katecholaminų, gliukagono ar augimo hormono) išsiskyrimas;
- centrinis nutukimas ir mažas fizinis aktyvumas (dėl insulino veikimo inhibitorių – tumoro nekrozės faktoriaus, apetitą reguliuojančio hormono leptino – gamybos adipocituose);
- padidėjęs laisvųjų riebalų rūgščių kiekis plazmoje [16, 17, 50].

1.6. METABOLINIO SINDROMO IR ŠLAPIMO TAKŲ AKMENLIGĖS RYŠIAI

Metabolinis sindromas yra susijęs su inkstų funkcijų pažeidimu. Populiacijos tyrimais nustatyta, kad yra ryšys tarp metabolinio sindromo ir lėtinių inkstų ligų. Epidemiologiniais tyrimais nustatytas metabolinio sindromo ryšys su mikroalbuminurija, kuri yra ankstyvas inkstų pažeidimo žymuo. Manoma, kad net vienas bet kuris metabolinio sindromo komponentas didina lėtinių inkstų ligų riziką, pavyzdžiui, padidėjusi trigliceridų ir sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija yra lėtinių inkstų ligų progresavimo veiksniai. Jų koregavimas stabdo inkstų pažeidimą. Hipercholesterolemija pagreitina inkstų ligų progresavimą. Atlikti tyrimai parodė, kad esant lipidų kiekio pokyčiams serume išsivysto inkstų pažeidimas. Taip pat nustatyta, kad metaboliiniu sindromu sergančių pacientų šlapimas paprastai yra rūgštesnis, negu sveikų asmenų [33, 41, 44, 53, 71].

Ryšys tarp nutukimo ir inkstų akmenligės rizikos. Prospektyviniai epidemiologiniai tyrimai parodė, kad nutukimas padidina inkstų akmenų susidarymo riziką. Šie tyrimai taip pat atskleidė, kad nutukimas gali turėti reikšmės ne tik formuojantis inkstų akmenims, bet ir paveikia visas inkstų funkcijas. Nutukimas skatina jau esančių inkstų ligų progresavimą bei albumino išsiskyrimą su šlapimu. Nustatyta, kad palaikant normalų kūno svorį, lėtinių inkstų ligų rizika sumažėja [53]. Manoma, kad kai kurie citokinai, kuriuos sekretuoja riebalinis audinys, pavyzdžiui, leptinas, IL-6, TNF- α , adiponektinas, gali paskatinti lėtinių inkstų ligų atsiradimą [41].

Tyrimų metu nustatytas ryšys tarp šlapimo pH ir kūno masės indekso (KMI) pacientams, sergantiems šlapimo takų akmenlige. Didesnį KMI turinčių asmenų šlapimas

yra rūgštesnis. Didesnis kūno svoris taip pat gali sąlygoti padidėjusį kalcio, šlapimo rūgšties, oksalatų, kreatinino, fosforo, natrio, magnio šalinimą su šlapimu [40, 44, 70, 75].

Ryšys tarp cukrinio diabeto ir inkstų akmenligės rizikos. Yra nustatytas ryšys tarp atsparumo insulinui, hiperinsulinemijos ir lėtinių inkstų ligų atsiradimo [53]. Prospektyviniai epidemiologiniai tyrimai parodė, kad inkstų akmenligė labiau paplitusi tarp sergančių cukriniu diabetu asmenų, lyginant su sveikais. Sergantiems pacientams taip pat buvo nustatyta didelė trigliceridų koncentracija kraujo serume. Rezistencija insulinui yra susijusi su pernelyg rūgščiu šlapimo pH ir gali sąlygoti uratinių bei uratinių/kalcio oksalatinių akmenų susiformavimą. Mechanizmas iki galo nėra aiškus, bet gali būti, kad insulinas netiesiogiai įtakoja amonio sintezę. Kai kurie *in vitro* tyrimai parodė, kad insulinas stimuliuoja inkstų amoniogenezę iš substrato L - gliutamino ir Na^+/H^+ pernašą proksimaliniuose inkstų kanalėliuose.

NH_4^+ išstumia Na^+ iš jo junginių. Jis reabsorbuojamas į kraują, keisdamasis su sekretuojamais H^+ jonais. Taigi insulinas yra antinatriuretikas ir stimuliuoja Na^+ jonų pernašą *in vitro* [29]. L – gliutaminas yra svarbiausias amoniogenezės substratas ir taip pat ATP pirmtakas inkstų proksimalinių kanalėlių ląstelėse. Čia gali vykti substratų konkurencija. Jeigu proksimalinių inkstų kanalėlių ląstelės gauna alternatyvių substratų, pavyzdžiui, laisvą riebalų rūgštį, tuomet sumažėja gliutamino sunaudojimas ir amoniogenezė. Tai patvirtina tyrimų duomenys, rodantys, kad esant audiniuose rezistencijai insulinui, kraujo plazmoje pagausėja cirkuliuojančių laisvų riebalų rūgščių [29].

Taip pat nustatyta, kad šlapimo pH atvirkščiai proporcingas rezistentiškumo insulinui laipsniui, kuris išreiškiamas HOMA [44].

Ryšys tarp hipertenzijos ir inkstų akmenligės rizikos. Moksliniais tyrimais buvo nustatytas ryšys tarp inkstų akmenligės ir arterinio kraujo spaudimo. Šlapimo takų akmenligė dažnesnė tarp pacientų su hipertenzija, palyginti su tais, kurių arterinis kraujospūdis yra normalus [6, 43].

Sergančių arterine hipertenzija ligonių kraujyje dažnai nustatoma ir hiperurikemija. Tai būdinga hipertenzinei nefropatijai. Hiperurikemija yra laikoma ankstyva hipertenzinės nefropatijos išraiška, kuri atspindi sumažėjusią inkstų kraujotaką dėl arterijų ir arteriolių pažeidimo. Hipertenzinė nefropatija – tai arterinės hipertenzijos

sukeltas funkcinis ir struktūrinis inkstų pažeidimas, kuriam būdinga proteinurija ir įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas, kuris turi polinkį progresuoti [51].

Kitų šaltinių duomenimis, hiperurikemija yra aiškiai susijusi su arterine hipertenzija ir širdies ir kraujagyslių ligomis [3]. Šlapimo rūgšties ekskrecija didėja, didėjant hipertenzijos stadijai. Tai parodė atlikti tyrimai, kuriuose dalyvavo 234 pacientai. Jie buvo suskirstyti į grupes pagal amžių. Rezultatai parodė, kad pacientai su padidėjusiu kraujospūdžiu buvo vyresni ir turėjo didesnę KMI bei didesnę šlapimo rūgšties koncentraciją serume [38].

2. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Biomedicininiam tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus Regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 158200-5-053-056LP1; 2009-05-05). Tyrime dalyvavo trisdešimt keturi 40-75 metų amžiaus vyrai. Jie visi buvo hospitalizuoti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Urologijos centre šalinti šlapimo takų akmenis. Iš pradžių buvo planuota ištirti 40 vyrų, bet tyrimo metu su šia patologija į Urologijos centrą buvo hospitalizuoti 34 pacientai, kurie sutiko dalyvauti atliekamame tyrime. Vyrai, sergantys šlapimo takų akmenlige, dėl metabolinio sindromo buvo ištirti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Šeimos medicinos centre. Endoskopiniais metodais Urologijos centre jiems buvo pašalinti šlapimo takų akmenys, kurie buvo ištirti *Fourier* infraraudonosios (*FTIR*) spektrometrijos ir mikroskopijos metodais Fizikos fakulteto Bendrosios fizikos ir spektroskopijos katedroje.

Tyrime dalyvavusiems vyrams buvo pamatuotas ūgis, svoris, liemens apimtis, apskaičiuotas kūno masės indeksas, pamatuotas arterinis kraujo spaudimas.

Tiriamiesiems pagal klinikinius ir laboratorinius kriterijus buvo diagnozuotas metabolinis sindromas. Sprendimas dėl metabolinio sindromo kriterijų rėmėsi naujausiomis Amerikos širdies asociacijos (AHA) ir Nacionalinio širdies, plaučių ir kraujo instituto (NHLBI) rekomendacijomis, kurios taiko ATP III (Nacionalinės cholesterolio mokymo programos (NCEP) suaugusiųjų gydymo grupės III) kriterijus, išskyrus nedidelius pakeitimus (2 lentelė). Šis sprendimas grindžiamas išvada, kad ATP III kriterijai yra paprasti naudoti klinikinėje praktikoje ir neakcentuoja vienos metabolinio sindromo priežasties.

Arterinis kraujospūdis buvo pamatuotas gyvsidabrinio sfigmomanometru tris kartus, tiriamajam atsipalaidavus, ramiai gulint.

Liemens apimtis buvo matuojama uždėjus matavimo juostą horizontalioje plokštumoje aplink pilvą klubakaulio skiauterės aukštyje. Prieš nurodant juostos duomenis, buvo įsitikinta, kad ji yra gerai prigludusi, bet nespaudžia odos ir yra lygiagreti grindims. Buvo matuota normalaus (ramaus) iškvėpimo pabaigoje.

Kūno masės indeksas (KMI) buvo apskaičiuotas pagal formulę: $KMI = \text{kg}/\text{m}^2$.

Turinčiais normalų kūno svorį buvo laikomi tie, kurių KMI siekė 19,0–25,0 (kg)/ūgis (m^2). Pacientai, kurių KMI siekė 25,1–30,0 (kg)/ūgis (m^2), buvo laikomi

turinčiais antsvorį, 30,1–35,0 (kg)/ūgis (m²) – turintys I laipsnio nutukimą, 35,1–40,0 (kg)/ūgis (m²) – II laipsnio nutukimą, 40 (kg)/ūgis (m²) ir daugiau – III laipsnio nutukimą.

2 lentelė. Diagnostiniai metabolinio sindromo kriterijai

Komponentai	NCEP(ATP III)	AHA/NHLBI
Padidėjusi gliukozės koncentracija nevalgius (mmol/l)	≥ 6,1	≥ 5,6
Padidėjusi liemens apimtis (cm)	> 102 (> 88)	> 102 (> 88)
Padidėjęs AKS (mmHg)	≥ 130/85	≥ 130/85
Padidėjusi trigliceridų koncentracija (mmol/l)	≥ 1,7	≥ 1,7
Sumažėjusi DTL-Ch koncentracija (mmol/l)	< 1,04 (<1,29)	≤ 0,9 vyrams (≤ 1,1 moterims)
Komponentų skaičius diagnozei nustatyti	≥3 komponentų	≥3 komponentų

Biocheminis kraujo ir šlapimo tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centre.

Buvo atlikta:

Kraujyje

Lipidograma:

Bendro cholesterolio (BCh), mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-Ch), triacilglicerolių (TG) koncentracijos nustatytos fermentiniu fotometriniu metodu (*Architect; 8200 Abbott*).

Gliukozės koncentracija kraujo serume nustatyta heksokinaziniu fotometriniu metodu (*Architect; 8200 Abbott*).

Paratiroidinio hormono (PTH) koncentracija nustatyta imunoforentiniu metodu (*8200 Abbott*).

Tiriamiesiems endoskopiniais metodais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinikos Urologijos centre buvo pašalinti šlapimo takų akmenys.

Akmenų cheminė sudėtis buvo iširta Vilniaus universiteto Fizikos fakulteto Bendrosios fizikos ir spektroskopijos katedroje *FTIR* spektrofotometru *BRUKER VERTEX 70*, panaudojant KBr tablečių techniką. *FTIR* spektrometrija šiuo metu yra pažangiausias metodas, kuriuo labai tiksliai (apie 99% tikslumu), greitai, paprastai, saugiai ir labai išsamiai galima atlikti kokybinę ir kiekybinę inksto akmens sudėties analizę. *FTIR* spektrometrija yra vienintelis būdas, leidžiantis išanalizuoti inksto akmens cheminę sudėtį mažame bandinyje ir tiksliai nustatyti net ir mažiausius jo sudedamųjų dalių kiekius. Infraraudonosios spektrometrijos ir mikroskopijos metodais buvo gauti mikrometrinių matmenų bandinio infraraudonosios sugerties spektrai. Naudojant infraraudonąją mikroskopą spektriniame komplekse, galima nustatyti skirtingų cheminių medžiagų pasiskirstymą inksto akmenyje.

Išsamesniam bandinio tyrimui buvo naudota infraraudonojo vaizdavimo (mikroskopijos) technika. Optiniu mikroskopu buvo parenkamos bandinio vietos, kurios buvo tiriamos infraraudonosios sugerties metodu. Infraraudonajai spinduliuotei minimalus pluoštelio plotis yra maždaug 20 mikrometrai. Būtent tokio mažiausio dydžio bandinio plotą ir galima buvo tirti. Užregistravus mažo bandinio plotelio infraraudonąją spektrą, bandinys buvo paslenkamas taip, kad būtų galima registruoti šalia esančio tokio pat ploto bandinio spektrą. Tokiu būdu buvo registruojamas viso bandinio infraraudonasis vaizdas.

Spektrai buvo registruojami *BRUKER* firmos infraraudonosios srities mikroskopu „*HYPERION 3000*“. Infraraudonosios sugerties spektrai taškinių eksperimentų metu buvo registruojami 4 cm^{-1} spektrine skyra. Siekiant sumažinti triukšmų lygį, kiekvieno taškinio matavimo metu buvo registruojami ir suvidurkinami 64 spektrai. Tyrimo metu, atliekant taškinius matavimus, buvo naudojamas skystu azotu šaldomas gyvsidabrio-kadmio-telūro (*MCT*) jutiklis, o matuojant infraraudonuosius „žemėlapius“, – *FPA 64 x 64* jutiklis. Spektrai buvo registruojami ir vertinami programiniais paketais „*OPUS*“ ir „*Origin*“.

Statistinė duomenų analizė

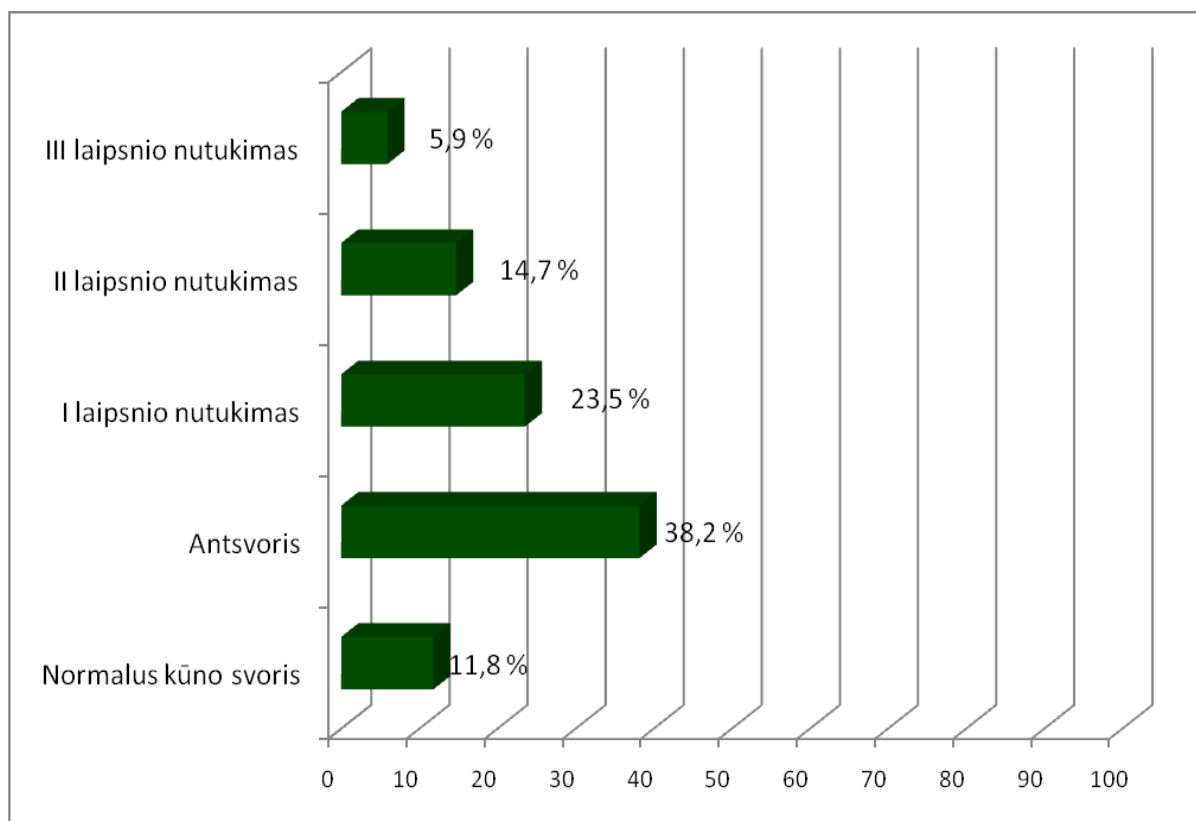
Statistinė duomenų analizė atlikta, naudojant SPSS 11.0 ir Microsoft Excel 2007 programas. Duomenys nurodyti absoliučiąja verte ir procentais. Paskaičiuoti tolydžių dydžių vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai. Dažniai lyginti naudojant Chi-kvadrato kriterijų. Dviejų grupių vidurkiams palyginti taikytas Stjudento (t) testas, o daugiau kaip dviejų grupių – dispersinė analizė (ANOVA). Ryšiui tarp požymių nustatyti įvertintas Pirsono koreliacijos koeficientas. Koreliacija vertinta kaip silpna, kai $r < 0,3$, vidutinė $0,3 \leq r \leq 0,7$, stipri $r > 0,7$. Skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai $p < 0,05$.

3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Buvo ištirti 34 vyrai.

3 lentelė. Tiriamųjų apibūdinimas (n=34)

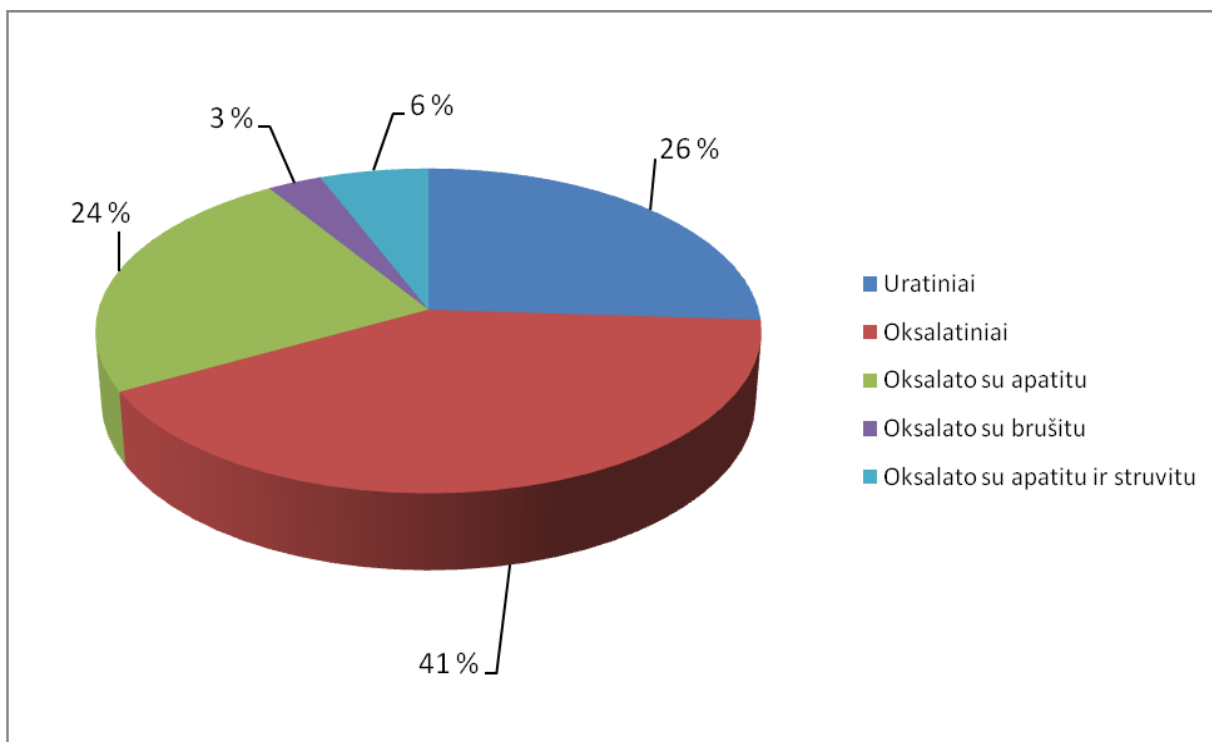
Kriterijus	Vidurkis±SD
Amžius (metai)	55,6±13,41
Ūgis (cm)	176,5±6,91
Svoris (kg)	94,9±18,79
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	30,4±5,38
Liemens apimtis (cm)	104,4±12,06



1 pav. KMI pasiskirstymas tarp pacientų

Pirmame paveiksle pavaizduotas tiriamųjų pasiskirstymas pagal KMI. Matyti, kad tik 11,8 proc. tiriamųjų kūno masės indeksas buvo normalus, o daugiau kaip trečdalis tiriamųjų turėjo antsvorį.

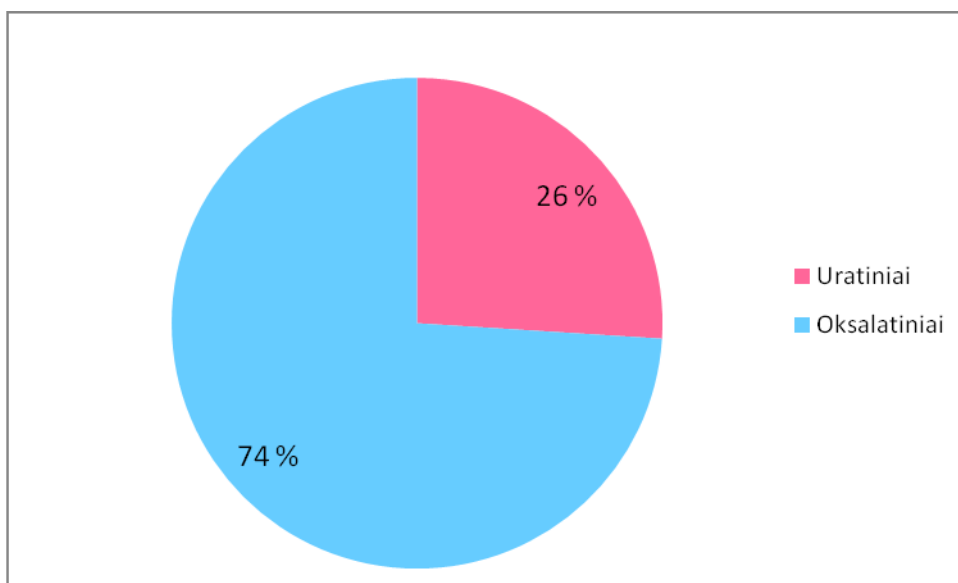
Ištyrus pacientų šlapimo takų akmenų cheminę sudėtį, buvo nustatyta, kad dažniausiai pasitaikė oksalatiniai akmenys (2 pav.).



2 pav. Pacientų su skirtingos cheminės sudėties šlapimo takų akmenimis procentinis pasiskirstymas

Mišrūs akmenys mūsų tiriamųjų grupėje sudarė tik nedidelę akmenų dalį, todėl visi tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes:

1. Tiriamieji su uratiniais akmenimis;
2. Tiriamieji su kalcio oksalatiniais ir mišriais akmenimis (3 pav.).

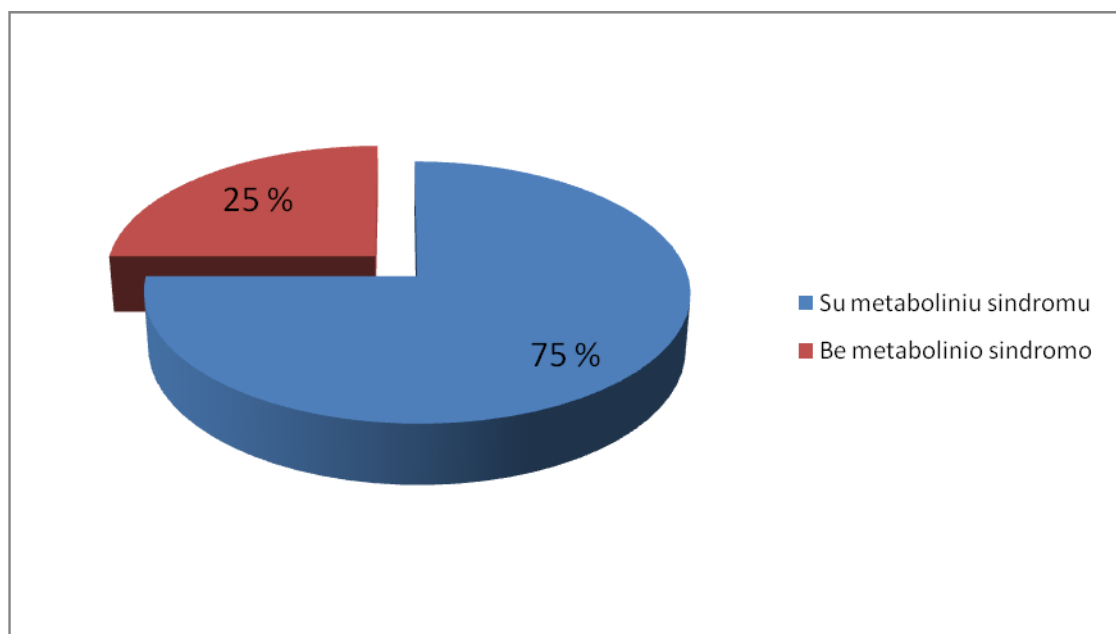


3 pav. Uratinių ir oksalatinių bei mišriųjų akmenų pasiskirstymas tarp pacientų

Mūsų tyrimo duomenys neprieštarauja kitų tyrimų duomenims, rodantiems didesnę kalcio oksalatinių akmenų paplitimą, lyginti su kitos cheminės sudėties akmenimis. Literatūros duomenimis kalcio oksalatiniai – dažniausiai pasitaikantys šlapimo takų akmenys, kurie būna su fosfatais ar be jų. Jie sudaro apie 80 proc. visų inkstų akmenų. Kalcio oksalatai yra dažniausiai pagrindinis inkstų akmens komponentas, o CaP sudaro nedidelę dalį (1-10 proc.). Uratiniai akmenys sudaro apie 9 proc., 10 proc. struvito, o rečiausiai pasitaiko cistino – apie 1 proc. [14]. Y-H. Chou su bendradarbiais ištyrė 1000 pacientų inkstų akmenų cheminę sudėtį infraraudonosios spektrometrijos metodais. Didžiausią dalį sudarė mišrūs kalcio oksalatiniai ir fosfatiniai akmenys – 52,3 proc., vien kalcio oksalatiniai – 27,8 proc., kalcio fosfatiniai – 9,3, šlapimo rūgšties – 7,6, likusią dalį sudarė struvito ir cistino [12]. CY. Pak tyrimo metu dažniausiai pacientams buvo nustatyti kalcio oksalatiniai akmenys (74,8 proc.), mišrūs kalcio oksalatiniai ir apatito sudarė 34,8 proc., vien tik kalcio fosfatiniai – 10,5 proc., šlapimo rūgšties akmenys – 5,8 proc., struvitiniai – 3,9 proc. ir cistininiai – 2,7 proc. [59]. Per pastaruosius dešimtmečius inkstų akmenų cheminė sudėtis pasikeitė, padidėjo kalcio oksalatinių ir kalcio fosfatinių akmenų paplitimo dažnis. Tai pastebima netgi rytinėje pusrutulio dalyje, kur šie akmenys paprastai buvo retesni nei šlapimo rūgšties ir infekcijos išprovokuoti (struvitiniai) akmenys. Neseniai atlikti epidemiologiniai tyrimai parodė, kad vaikų tarpe taip pat dažniausiai pasitaiko kalcio oksalatiniai akmenys, rečiau sutinkami kalcio fosfatiniai, struvitiniai, šlapimo rūgšties,

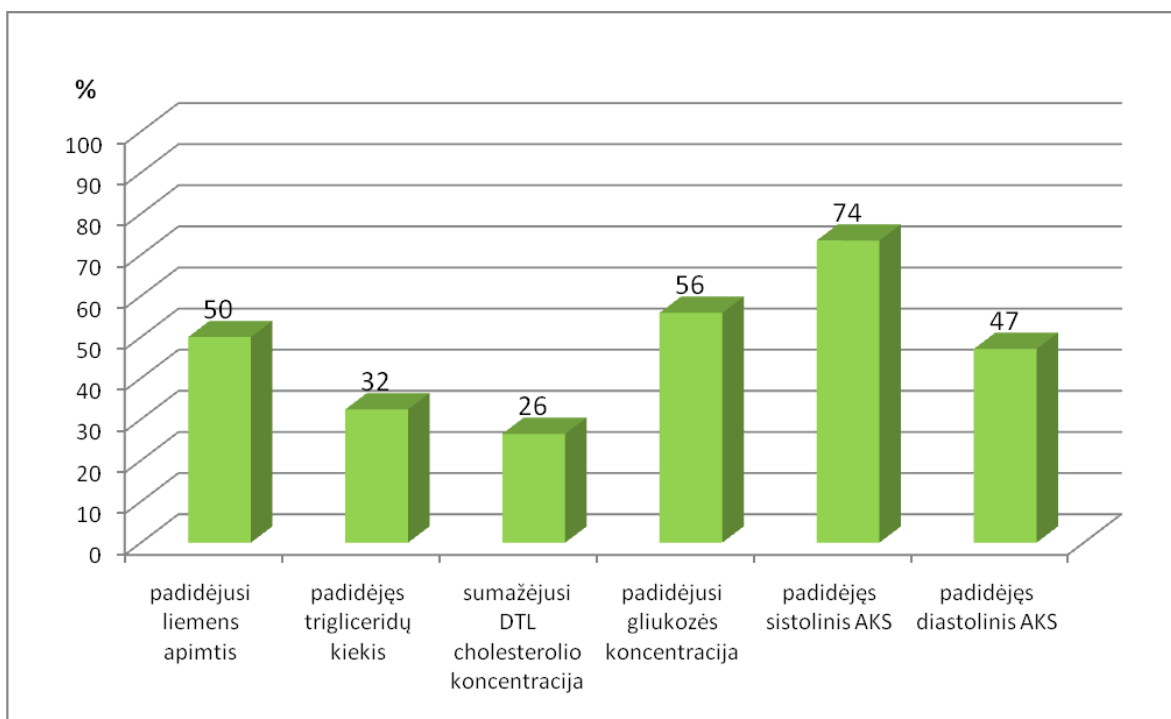
cistininiai ir mišrūs. Struvitiniai arba infekcijos išprovokuoti akmenys, kurie anksčiau dažnai pasitaikydavo vaikams, šiuo metu išsivysčiusiose šalyse pasitaiko retai. Galbūt tai lemia veiksmingesnės kovos su infekcija priemonės. Pastebėta, kad struvitiniai akmenys moterims pasitaiko dažniau nei vyrams [42]. Šlapimo rūgšties akmenų susidarymo dažnį įtakoja amžius, lytis, geografinė padėtis bei aplinkos sąlygos. Nustatyta, kad pacientams, vyresniems negu 65 metų, šlapimo rūgšties akmenys susidaro du kartus dažniau negu jaunesniems pacientams. Tarp vyrų paplitimo dažnis yra didesnis negu tarp moterų. Jis taip pat skiriasi įvairiose pasaulio šalyse (mažiau negu 1 proc. Indijoje, 4 proc. Švedijoje, 15 proc. Japonijoje, 17 proc. Vokietijoje, daugiau negu 40 proc. Izraelyje) [57].

Metabolinis sindromas mūsų tyrimo metu buvo nustatytas 25 pacientams (4 pav.).



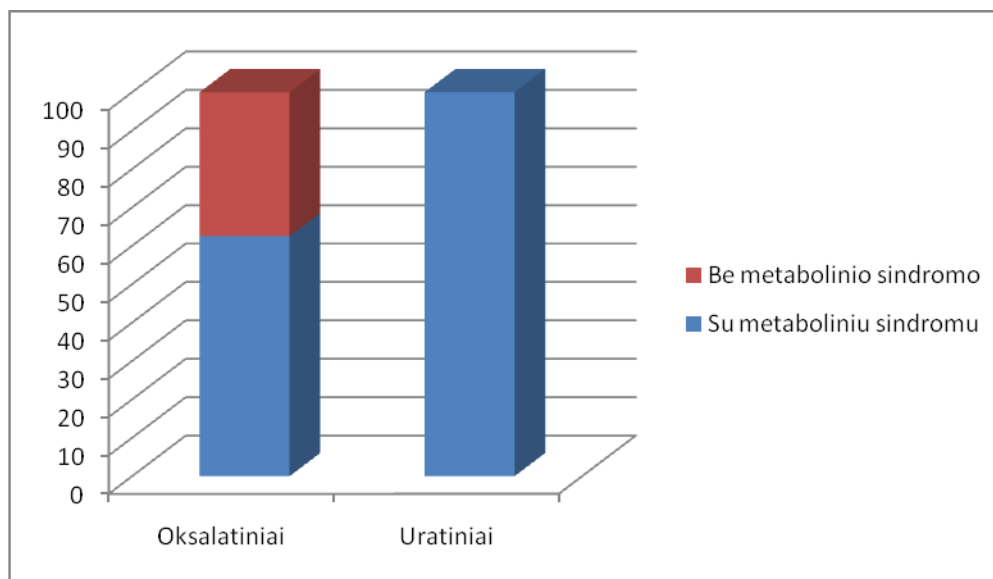
4 pav. Metabolinio sindromo paplitimas

Penktame paveiksle pavaizduota, kad mūsų tirtiems pacientams nustatyti dažniausi metabolinio sindromo komponentai buvo padidėjęs arterinis kraujo spaudimas ir padidėjusi gliukozės koncentracija.



5 pav. Atskirų metabolinio sindromo komponentų pasiskirstymas tarp pacientų

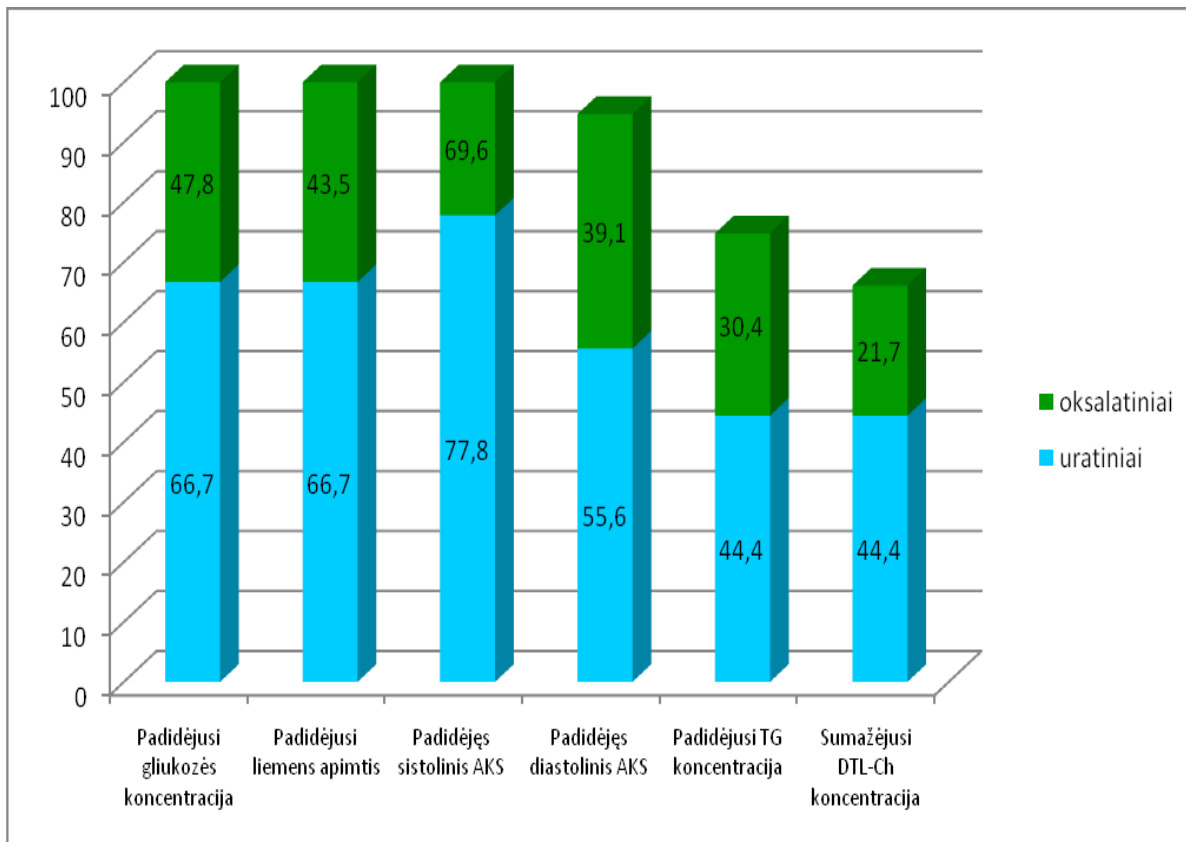
Metabolinis sindromas buvo nustatytas visiems pacientams su uratiniais akmenimis ir daugiau kaip pusei pacientų su kalcio oksalatiniais akmenimis. Mes nustatėme statistiškai reikšmingą ryšį tarp metabolinio sindromo ir uratinio šlapimo takų akmenų tipo (6 pav.).



$p < 0,05$

6 pav. Akmenų paplitimas tarp pacientų su metaboliniu sindromu ir be jo (proc.)

Palyginus metabolinio sindromo atskirų komponentų procentinį dažnį tiriamųjų grupėse su uratiniais ir kalcio oksalatiniais bei mišriais akmenimis buvo nustatyta, kad visi metabolinio sindromo komponentai dažniau pasireiškė pacientams su uratiniais inkstų akmenimis, bet skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (7 pav).



7 pav. Atskirų metabolinio sindromo komponentų dažnis pacientų grupėse su uratiniais ir oksalatiniais bei mišriais akmenimis (proc.)

4 lentelė. Antropometrinių rodiklių ir arterinio kraujospūdžio vidurkių palyginimas tarp pacientų su kalcio oksalatiniais ir uratiniais akmenimis

Rodiklis	Pacientai su uratiniais akmenimis (n = 9)	Pacientai su oksalatiniais akmenimis (n = 23)	p
	vidurkis± SD	vidurkis± SD	
Ūgis (cm)	176±5,72	177,41±7,21	0,61
Svoris (kg)	102±20,84	91±18,82	0,17
KMI (kg/m ²)	32,83±6,10	28,8±4,49	0,07
Liemens apimtis (cm)	110,44±14,06	101,14±10,72	0,05
Sistolinis AKS (mmHg)	138,11±14,13	135,77±13,65	0,67
Diastolinis AKS (mmHg)	83,89±8,57	81,67±8,85	0,53

Pacientams buvo pamatuotas sistolinis ir diastolinis arterinis kraujo spaudimas. Padidėjęs sistolinis arterinis kraujo spaudimas nustatytas 74 proc. pacientų, tuo tarpu diastolinis – 47 proc. pacientų.

Nenustatyta statistiškai reikšmingo arterinio kraujospūdžio vidurkio skirtumo tarp pacientų su uratiniais ir oksalatiniais akmenimis (4 lentelė).

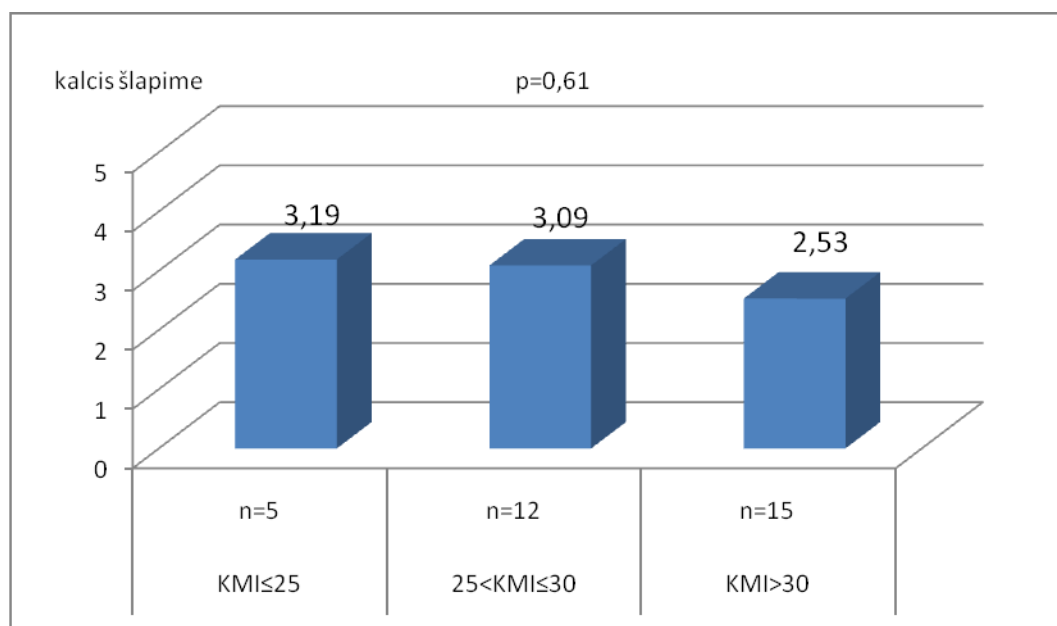
Arterinė hipertenzija turi įtakos koronarinės širdies ligos, miokardo infarkto, insulto vystymuisi. Tarp hipertenzijos ir nutukimo yra glaudus ryšys. Didėjant kūno masei, didėja ir sergamumas hipertenzija. Taip pat žinoma, kad arterinė hipertenzija yra susijusi su inkstų pažeidimu. Padidėjęs sistolinis ir diastolinis kraujo spaudimas lemia inkstų funkcijos nepakankamumą. Hipertenzija sukelia būdingus histologinius pokyčius visose pagrindinėse inkstų struktūrose: kraujagyslėse, glomeruluose, kanalėliuose ir intersticiume. Moksliniais tyrimais yra atskleistas ryšys tarp inkstų akmenligės ir arterinio kraujo spaudimo.

Ankstyvas padidėjusio AKS gydymas sumažina šios ligos riziką. Švedijoje ištyrus 895 vyrus nustatyta, kad inkstų akmenligė paplitusi 13,3 proc. pacientų, kurių kraujo spaudimas didesnis už normalų, tarpe, palyginti su ~1,1 proc. pacientų, kurių arterinis kraujospūdis yra mažas. Kitas Italijoje atliktas tyrimas parodė didesnę inkstų akmenligės paplitimą tarp asmenų, kurių diastolinis kraujo spaudimas yra didesnis už normalų, palyginti su pacientais, kurių diastolinis kraujo spaudimas yra mažesnis. JAV ištyrus daugiau nei 1167009 vyrų ir moterų buvo pastebėta, kad inkstų akmenligė labiau paplitusi asmenų, kurių AKS padidėjęs, tarpe. Šių tyrimų rezultatai rodo esantį teigiamą ryšį tarp arterinės hipertenzijos ir inkstų akmenligės. Manoma, kad hipertenzija yra susijusi su sumažėjusia citrato koncentracija šlapime ir didesne rūgščių ekskrecija, o tai gali būti susiję tiek su uratinių, tiek su oksalatinių akmenų susiformavimu [43]. Šlapimo rūgštis blogai tirpsta, esant sumažėjusiam pH, todėl atsiranda persotinimo būklė, susidaro kristalai ir formuojasi uratiniai akmenys. Tuo tarpu sumažėjusi citrato koncentracija šlapime sąlygoja kalcio oksalatinių akmenų susidarymą. Kitų šaltinių duomenimis, didelis hiperkalciurijos paplitimas buvo nustatytas būtent tarp pacientų, sergančių hipertenzija [6, 68]. Hiperkalciurija laikoma esmine kalcio oksalatinių akmenų susidarymo priežastimi. Tyrimai parodė, kad vyrų, sergančių arterine hipertenzija, šlapimas yra labiau prisotintas kalcio oksalatų ir kalcio fosfatų, taip pat jų šlapime buvo didesni kalcio, oksalatų, šlapimo rūgšties kiekiai [6, 43, 68]. Hiperurikozurija gali būti susijusi tiek su oksalatinių, tiek ir uratinių inkstų akmenų susidarymu. Šlapimo rūgštis yra kalcio oksalato kristalizacijos branduolys. Ji gerokai padidina kalcio oksalatinių akmenų susiformavimo riziką, nes dėl didelės šlapimo rūgšties koncentracijos sumažėja kalcio oksalato tirpumas ir taip pat sumažėja glikozaminoglikanų gebėjimas slopinti kalcio oksalatų kristalizaciją [39, 52].

Mūsų tyrimo metu padidėjusi liemens apimtis buvo nustatyta 50 proc. pacientų. Pilvinis nutukimas yra dažniausiai pasitaikantis metabolinio sindromo požymis. Jis yra svarbus etiopatogenetinis metabolinio sindromo komponentas. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad antsvorį ir nutukimą turėjo net 88,2 proc. tirtų vyrų. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, padidėjęs KMI yra susijęs su padidėjusia inkstų akmenų susidarymo rizika. Yra nustatyta, kad nutukimas paveikia visas inkstų funkcijas. Palaikant optimalų kūno svorį, lėtinių inkstų ligų rizika sumažėja. Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad pacientai su uratiniais akmenimis turėjo didesnius KMI ir liemens apimtį vidurkius. Tuo tarpu literatūros duomenimis nėra vienareikšmės nuomonės. Kai kurių autorių buvo nustatyta

koreliacija tarp oksalatų šalinimo su šlapimu ir padidėjusio KMI. Šių mokslininkų nuomone didelis KMI yra susijęs su padidėjusia kalcio oksalatinių akmenų susidarymo rizika [56, 75]. Žinoma, kad didesnę kūno svorį turintys asmenys šalina daugiau kalcio, o hiperkalciurija yra susijusi su kalcio oksalatinių akmenų susidarymu [37].

Tačiau mūsų tyrimo metu, palyginus pacientų su normaliu kūno svoriu, su antsvoriu bei nutukusių pacientų kalcio koncentracijų šlapime vidurkius, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nustatyta nebuvo (8 pav.).

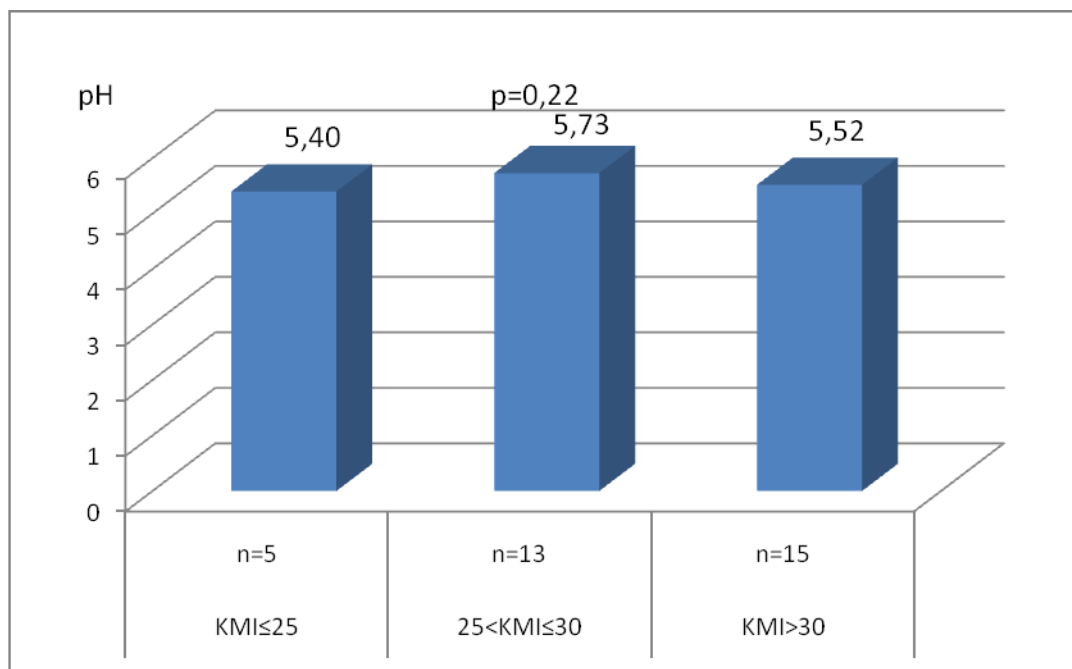


8 pav. Kalcio koncentracijos šlapime vidurkių palyginimas pacientų grupėse su normaliu kūno svoriu, antsvoriu ir nutukimu

W-M. Li tyrimo metu buvo mėginta nustatyti ryšį tarp šlapimo pH ir kūno masės indekso pacientams, sergantiems šlapimo takų akmenlige. Tyrime dalyvavo 342 tiriamieji (248 vyrų ir 94 moterys). Pacientai buvo suskirstyti į tris grupes: turintys normalų svorį ($18,5 \leq KMI < 24$), turintys viršsvorį ($24 \leq KMI < 27$), ar nutukę ($KMI \geq 27$). Šio tyrimo metu buvo nustatyta, kad inkstų akmenlige sergančių pacientų šlapimo pH yra atvirkščiai proporcingas kūno masės indeksui [40]. Žinoma, kad paros šlapimo pH stipriai mažėja, didėjant kūno svoriui. Nutukimas yra susijęs su rezistencija insulinui ir kompensacine hiperinsulinemija. Dėl nedidelio insulino aktyvumo inkstų proksimaliniuose kanalėliuose gali būti sutrikdyta amonio gamybą arba ekskreciją, ir tokiu būdu pakinta šlapimo pH [45,

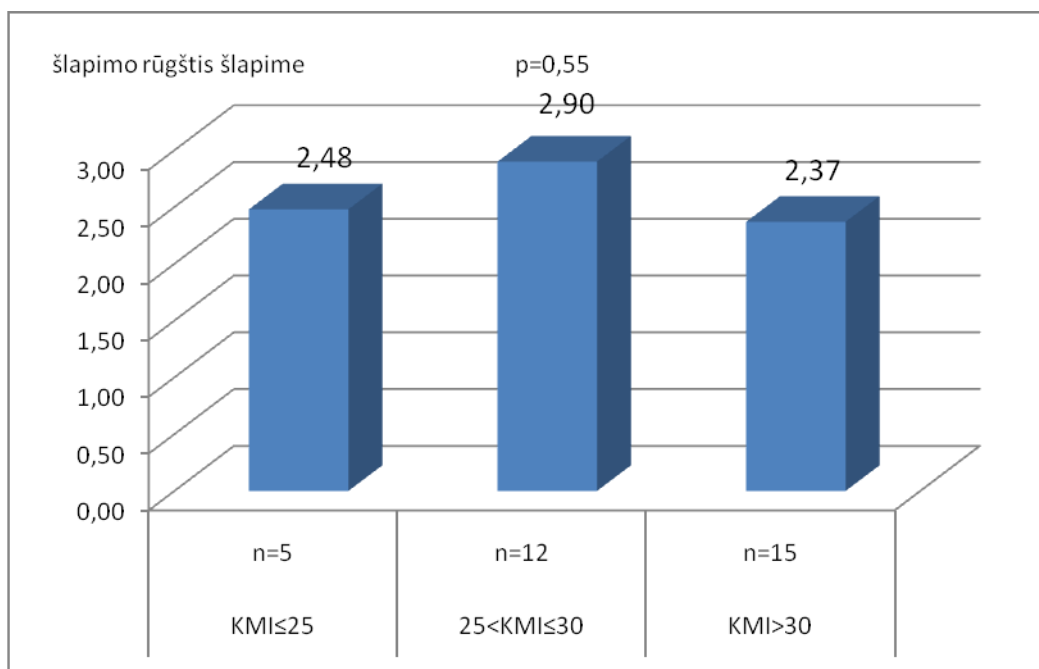
70]. Pernelyg rūgštus šlapimas yra susijęs su rezistentišku insulinui laipsniu [44]. Sumažėję pH lemia uratinių akmenų susidarymą.

Mūsų tyrimo metu, palyginus vyrus su normaliu kūno svoriu, antsvoriu bei nutukusius, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šlapimo pH vidurkių nustatyta nebuvo (9 pav.).



9 pav. Šlapimo pH vidurkių palyginimas pacientų grupėse su normaliu kūno svoriu, antsvoriu ir nutukimu

Didesnį kūno svorį turintys asmenys su šlapimu šalina daugiau šlapimo rūgšties. Vyrų, svėrė daugiau nei 120 kg, su šlapimu išskyrė 37 proc. daugiau šlapimo rūgšties, negu vyrai, svėrė mažiau nei 100 kg. Panašūs rezultatai buvo gauti ir tiriamųjų moterų tarpe [61]. Kito tyrimo metu pastebėta, kad vyrai, kurių KMI ≥ 30 su šlapimu išskyrė 19 proc. daugiau šlapimo rūgšties per dieną, negu tie, kurių KMI < 25. Panašūs rezultatai buvo gauti ir tirtų moterų grupėje [68]. Mūsų tyrimo metu statistiškai reikšmingo skirtumo tarp šlapimo rūgšties koncentracijos šlapime vidurkių pacientų grupėse su normaliu kūno svoriu, antsvoriu bei nutukimu nebuvo nustatyta (10 pav.).



10 pav. Šlapimo rūgšties koncentracijos šlapime vidurkių palyginimas pacientų grupėse su normaliu kūno svoriu, antsvoriu ir nutukimu

Palyginę tiriamųjų su skirtinga šlapimo takų akmenų chemine sudėtimi gliukozės koncentracijų kraujyje vidurkius, nenustatėme statistiškai reikšmingų skirtumų tarp gliukozės koncentracijos ir cheminės inkstų akmenų sudėties. Nutukusiems žmonėms būdinga rezistencija insulinui ir kompensacinė hiperinsulinemija. Dėl gausaus angliavandenių vartojimo padidėja kalcio ekskrecija su šlapimu. Manoma, tai įvyksta dėl mažesnės kalcio reabsorbcijos inkstuose. Tyrimai taip pat parodė, kad insulinas iki šiol nežinomu mechanizmu padidina kalcio ekskreciją bei kalcio rezorbciją žarnyne. O tai lemia kalcio oksalatinių akmenų susidarymą [38, 70]. Mūsų tyrimo metu nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo kalcio koncentracijos šlapime vidurkio skirtumo tarp pacientų su uratiniais ir oksalatiniais akmenimis (5 lentelė).

5 lentelė. Pacientų su kalcio oksalatiniais ir uratiniais inkstų akmenimis laboratorinių rodiklių vidurkių palyginimas

Rodiklis	Pacientai su uratiniais akmenimis (n = 9)	Pacientai su oksalatiniais akmenimis (n = 23)	p
	vidurkis± SD	vidurkis± SD	
Gliukozė (mmol/l)	6,53±2,23	6,65±2,50	0,90
PTH (pmol/l)	5,49±1,85	6,63±7,85	0,69
Kalcio koncentracija šlapime (mmol/l)	2,55±1,65	3,06±1,36	0,38
pH	5,44±0,30	5,62±0,44	0,27
Šlapimo rūgštis šlapime (mmol/l)	2,85±0,92	2,40±1,11	0,29

M. Daudon su bendradarbiais, norėdamas nustatyti inkstų akmenų sudėtį, ištyrė 2464 pacientų akmenis. Iš jų buvo 272 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, ir 2192 pacientų, nesergančių cukriniu diabetu. 35,7 proc. pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir 11,3 proc. pacientų, nesergančių diabetu, turėjo šlapimo rūgšties akmenų. Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, žymiai dažniau pasitaikė šlapimo rūgšties negu kalcio oksalatiniai akmenys. 2 tipo cukrinis diabetas yra svarbiausias veiksnys, įtakoiantis šlapimo rūgšties akmenų susidarymą. Cukrinio diabeto įtaka buvo akivaizdžiausia tarp moterų ir jaunesnių pacientų, turinčių mažesnę kūno masės indeksą. Rezistentiškumas insulinui sąlygoja pernelyg mažą šlapimo pH, o tai gali paskatinti uratinių akmenų susiformavimą [19].

Mūsų tyrimo rezultatai parodė didesnę parathormono koncentraciją tiriamųjų su kalcio oksalatiniais akmenimis kraujyje. PTH reguluoja kalcio ir fosforo homeostazę, didina kalcio ir mažina fosforo koncentraciją kraujyje, jo pagrindiniai organai-taikiniai yra kaulinis audinys ir inkstai. Jis atpalaiduoja kalcį ir fosforą iš kaulų, t.y. skatina kaulo rezorbciją, stimuliuoja kalcio reabsorbciją inkstų kanalėliuose, kraujyje atsiranda hiperkalcemija ir slopina fosfatų reabsorbciją. Inkstų akmenlige sergantiems žmonėms

daugiau kalcio šalinama per parą su šlapimu. Mokslinių tyrimų duomenys rodo, kad inkstų akmenlige sergantiems pacientams dažnai pasireiškia hiperparatiroidizmas, o prieskydinių liaukų pašalinimas neleidžia susidaryti inkstų akmenims [27, 28].

Mes nenustatėme statistiškai reikšmingų skirtumų tarp šlapimo pH, šlapimo rūgšties koncentracijos šlapime ir inksto akmens cheminės sudėties.

Palyginus tiriamųjų su uratiniais ir kalcio oksalatiniais bei mišriais akmenimis lipidogramos tyrimų rezultatus matyti, kad pacientų su uratiniais akmenimis kraujyje bendro cholesterolio, TG, MTL-Ch, koncentracijų vidurkiai buvo didesni, o DTL-Ch mažesni negu asmenų su kalcio oksalatiniais akmenimis, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) (6 lentelė).

6 lentelė. Lipidogramos laboratorinių tyrimų rezultatų vidurkių palyginimas tarp pacientų su kalcio oksalatiniais ir uratiniais inkstų akmenimis

Rodiklis	Pacientai su uratiniais akmenimis (n = 9)	Pacientai su oksalatiniais akmenimis (n = 23)	p
	vidurkis± SD	vidurkis± SD	
BCh (mmol/l)	4,91±0,52	4,82±0,96	0,81
DTL-Ch (mmol/l)	0,98±0,23	1,08±0,28	0,35
MTL-Ch (mmol/l)	3,02±0,47	2,84±0,78	0,54
TG (mmol/l)	1,92±1,07	1,75±0,84	0,64

Mes įvertinome ryšį tarp metabolinio sindromo komponentų ir šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje, nustatydami Pirsono koreliacijos koeficientą (7 lent.).

7 lentelė. Ryšys tarp tiriamųjų metabolinio sindromo komponentų ir šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje

Rodiklis	Šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje ($\mu\text{mol/l}$)
KMI	0,373*
Liemens apimtis	0,342
AKS sistolinis	0,009
AKS diastolinis	0,173
BCh	0,004
MTL-Ch	-0,041
DTL-Ch	-0,421*
TG	0,423*
Gliukozė	-0,184

* $p < 0,05$

Kaip matyti iš 7 lentelės, tarp triacilglicerolių koncentracijos ir KMI bei šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje nustatytas teigiamas vidutinio stiprumo ryšys, tarp DTL-Ch ir šlapimo rūgšties koncentracijos kraujyje nustatytas neigiamas vidutinio stiprumo statistiškai reikšmingas ryšys. Hiperurikemija susijusi su inkstų akmenlige. Šlapimo rūgštis blogai tirpsta kraujo plazmoje, sinoviniame skystyje, šlapime ir todėl iškrinta nuosėdomis. Susidarę kristalai kaupiasi sąnariuose, šlapimo takuose, sukelia padagrą ir šlapimo takų akmenligę.

Literatūroje pateikiama vis daugiau įrodymų, kad metabolinis sindromas bei atskiri jo komponentai, tokie kaip didelis kraujospūdis, hiperinsulinemija, didelis kūno svoris ir centrinis nutukimas, dislipidemija, susiję su biocheminiais pokyčiais, lemiančiais inkstų akmenligės išsivystymą [22, 41, 44].

Mūsų tyrimo duomenys patvirtina kitų tyrimų duomenis [10, 15]. L. Pacifico nustatė reikšmingus ryšius tarp šlapimo rūgšties koncentracijos serume ir KMI, sistolinio kraujospūdžio, DTL-Ch bei triacilglicerolių koncentracijos [58]. R. Kawamoto nustatė reikšmingą ryšį tarp šlapimo rūgšties koncentracijos serume ir triacilglicerolių, kreatinino, KMI bei DTL-Ch koncentracijos [36]. C. Iribarren ir bendraautorių buvo nustatyta teigiama

koreliacija tarp šlapimo rūgšties koncentracijos serume ir KMI dydžio, arterinio kraujo spaudimo, kreatinino, gliukozės, triacilglicerolių koncentracijos moterų kraujyje [32].

IŠVADOS

1. Nustatėme statistiškai reikšmingą ryšį tarp metabolinio sindromo ir uratinio šlapimo takų akmens tipo. Visi metabolinio sindromo komponentai dažniau pasireiškė asmenims su uratiniais inkstų akmenimis.
2. Nustatėme statistiškai reikšmingą ryšį tarp padidėjusios liemens apimties ir uratinio šlapimo takų akmens tipo.
3. Statistiškai reikšmingų laboratorinių rodiklių vidurkių skirtumų tarp pacientų su skirtinga akmenų chemine sudėtimi nenustatėme.
4. Tarp metabolinio sindromo ir inkstų funkcijos sutrikimo yra ryšys. Įvertinus koreliacinį ryšį galima teigti, kad kuo didesnis KMI ir didesnė TG koncentracija ir mažesnė DTL-Ch koncentracija, tuo didesnė ir šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje.

REKOMENDACIJOS

Remiantis mūsų atlikto tyrimo duomenimis, norint išvengti šlapimo takų akmenų susidarymo, rekomenduojama: mažinti kūno svorį, didinti fizinį aktyvumą, riboti angliavandenių ir riebalų vartojimą, reguliuoti medžiagų apykaitą, koreguoti padidėjusį kraujospūdį bei dislipidemiją, vartoti mažiau gyvūninių baltymų, gerti daugiau skysčių.

SUMMARY

A comparison of metabolic syndrome clinical and laboratory parameters in patients groups with kidney stone disease and different chemical stones composition

The goal of this study was to use modern *Fourier* infrared spectroscopy to analyze the chemical kidney stones composition in patients with metabolic syndrome and to investigate the relationship between metabolic syndrome and kidney stone disease.

The study included 34 patients. Metabolic syndrome was defined to the criteria of the AHA/NHLB (American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute). Subjects satisfying 3 or more of the following criteria were defined as having metabolic syndrome: central obesity with a waist circumference >102 cm for males; triglyceride $\geq 1,7$ mmol/l; high-density lipoprotein (HDL) cholesterol $\leq 0,9$ mmol/l for males; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, and fasting glucose $\geq 5,6$ mmol/l. The weight, height, waist circumference, and systolic and diastolic blood pressure of patients were measured. Body mass index (BMI) was calculated as body weight (in kilograms) divided by the square of height (in meters). The patients were classified as having normal weight, when $BMI \leq 25$, overweight, when $25 < BMI \leq 30$, obese $BMI > 30$. Biochemical blood and urine tests were performed. Concentrations of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, glucose, parathormone, uric acid in blood, urinary calcium, uric acid, and pH were analyzed. The compositions of the stones were analyzed by *Fourier* transform infrared (*FTIR*) spectroscopy. Differences between groups were tested for significance using t-test (independent samples). The χ^2 test was used to compare prevalences. Pearson's correlation was used to examine the relationship between variables. $P < 0,05$ was considered to be statistically significant.

The metabolic syndrome has been diagnosed in 25 (75%) individuals. We found that the most common form of kidney stones was calcium oxalate (41%), uric acid stones (26%) was the second most common form, and the third most common form was calcium oxalate with apatite (24%). Struvite accounted for 6% of all stones. Calcium oxalate with brushite accounted for 3%. A significant relationship was found between metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. The waist circumference of patients with uric acid nephrolithiasis was significantly higher than that of patients with calcium oxalate nephrolithiasis. Statistically significant negative correlation was found between HDL

cholesterol level and serum uric acid, and positive correlation was found between BMI and triglyceride level and serum uric acid.

PADĖKA

Noriu nuoširdžiai padėkoti magistrinio darbo vadovei doc.dr.Vaivai Hendrixson už kantrybę, supratingumą, vertingas pastabas bei pagalbą rašant magistrinių studijų darbą.

Esu dėkinga visiems dėstytojams už suteiktas vertingas teorines bei praktines žinias.

LITERATŪRA

1. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65(2):386-92.
2. Astrauskienė D. Nanobakterijos. *Laboratorinė medicina* 2007; t.9, Nr.1(33), p.39-42.
3. Babarskienė R. Hipertenzijos patogenezė: nauji įrodymai ir gydymo parinkimo pagrįstumas. *Gydymo menas* 2006; Nr. 2(125), p.36-41.
4. Bachmann S, Mutig K, Bates J, Welker P, Geist B, Gross V, Luft FC, Alenina N, Bader M, Thiele BJ, Prasad K, Raffi HS, Kumar S. Renal effects of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(3):F559-67.
5. Bartusevičienė A, Vitėnas A. Koraliniai inkstų akmenys. *Sveikatos mokslai* 2003; Nr. 5, p. 81-83.
6. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, Novarini A. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int* 1999; 55(6):2397-406.
7. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346(2):77-84.
8. Bražėnienė R, Butnorienė J. Pilvinis nutukimas – lemiamas širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys. *Gydymo menas* 2005; Nr. 10(122), p. 83-85.
9. Carvalho M, Mulinari RA, Nakagawa Y. Role of Tamm-Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(10):1165-72.
10. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, Dai HL, Ren JJ, Chen JH, Chen LQ, Fang LZ. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8(8):593-8.
11. Chiu PK, Chan ES, Hou SS, Ng CF. Cystinuria: a rare diagnosis that should not be missed. *Hong Kong Med J* 2008; 14(5):399-401.

12. Chou YH, Li CC, Wu WJ, Juan YS, Huang SP, Lee YC, Liu CC, Li WM, Huang CH, Chang AW. Urinary stone analysis of 1,000 patients in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2007; 23(2):63-6.
13. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot J-F, Saban C, Daudon M, Liutkus A. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(3):415-24.
14. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115(10): 2598–2608.
15. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, Burnier M. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004; 4:9.
16. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821-7.
17. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29(7):777-822.
18. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(1):32-8.
19. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 Diabetes Increases the Risk for Uric Acid Stones. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7):2026-33.
20. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5): 831–841.
21. Finkelstein VA, Goldfar DS. Strategies for preventing calcium oxalate stones. *CMAJ* 2006; 174(10): 1407–1409.
22. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Children and Adolescents Serum Concentrations of Uric Acid and the Metabolic Syndrome Among US. *Circulation* 2007; 115(19):2526-32.
23. Gersch MS, Sautin YY, Gersch CM, Henderson G, Bankir L, Johnson RJ. Does Tamm–Horsfall protein–uric acid binding play a significant role in urate homeostasis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2938–2942.
24. Grases F, Costa-Bauza A, M Prieto R. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J* 2006; 5: 23.

25. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2):e13-8.
26. Gustienė O, Šlapikas R, Klumbienė J, Sakalauskienė G, Kubilius R, Bagdzevičiūtė S, Žaliūnas R. Metabolinio sindromo paplitimas tarp vidutinio amžiaus Kauno gyventojų. *Medicina* 2005; 41(10), p. 867-876.
27. Hall PM, MD. Nephrolithiasis: Treatment, causes, and prevention. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(10):583-91.
28. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(4):823-31.
29. Hendrixson V, Šablinskas V, Leščiūtė D, Želvys A, Jankevičius F, Kučinskienė Z. Infrared Spectroscopical Approach in Kidney Stones Research. *Laboratorinė medicina* 2008; t. 10, Nr. 2(38), p. 99-105.
30. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch Intern Med* 2004; 164(10):1066-76.
31. Iguchi M, Takamura C, Umekawa T, Kurita T, Kohri K. Inhibitory effects of female sex hormones on urinary stone formation in rats. *Kidney Int* 1999; 56(2):479-85.
32. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Ann Epidemiol* 1996; 6: 331-340.
33. Jeffrey R, Sedor S, JR. The Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease: More than a Fat Chance? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11):2773-4.
34. Jungers P, Joly D, Blanchard A, Courbebaisse M, Knebelmann B, Daudon M. Inherited monogenic kidney stone diseases: recent diagnostic and therapeutic advances. *Nephrol Ther* 2008; 4 (4): 231-55.
35. Kajander EO, Ciftcioglu N, Miller-Hjelle MA, Hjelle JT. Nanobacteria: controversial pathogens in nephrolithiasis and polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10(3):445-52.
36. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Ohtsuka N. Relationship between Serum Uric Acid Concentration, Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis. *Intern Med* 2006; 45(9):605-14.

37. Kerstetter J, Caballero B, O'Brien K, Wurtman R, Allen L. Mineral homeostasis in obesity: effects of euglycemic hyperinsulinemia. *Metabolism* 1991; 40:707-713.
38. Khashayar S. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; 17: 304-309.
39. Labutytė Mačiukienė R. Inkstų akmenligė. *Internistas* 2004; Nr. 7(37), p. 70-73.
40. Li W-M, Chou Y-H, Li C-C, Liu C-C, Huang S-P, Wu W-J, Chen C-W, Su C-Y, Lee M-H, Wei Y-C, Huang C-H. Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2009; 37(4):193-6.
41. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal Manifestations in the Metabolic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 81-85.
42. Lopez M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(1): 49–59.
43. Losito A, Nunzi EG, Covarelli C, Nunzi E, Ferrara G. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 137–141.
44. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Low Urine pH: A Novel Feature of the Metabolic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5):883-8.
45. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65(4):1422-5.
46. Matjošaitis A, Kinčius M, Masiliūnas J. Šlapimo takų akmenligė. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2007; tomas XI, Nr. 1, p. 52-63.
47. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, Wiriyasermkul P, Kikuchi Y, Oda T, Nishiyama J, Nakamura T, Morimoto Y, Kamakura K, Sakurai Y, Nonoyama S, Kanai Y, Shinomiya N. Mutations in Glucose Transporter 9 Gene SLC2A9 Cause Renal Hypouricemia. *Am J Hum Genet* 2008; 83(6):795.
48. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002; 8S:283-92.
49. Metabolinis sindromas ir simpatinės nervų sistemos aktyvumas. *Gydymo menas* 2007 m; Nr. 11, p.32-34.
50. Metabolinis sindromas. *Gydymo menas* 2005; Nr.1, p. 92-94.

51. Miglinas M, Razukas V, Slavinskienė Ž, Vareikienė L, Alekniene D, Pliadienė I, Skebienė D, Šlepikienė V. Hipertenzinė nefropatija - dažna diagnozė. *Medicinos teorija ir praktika* 2007; T. 13, Nr. 1, p. 10-15.
52. Miglinas M. Inkstų akmenligė: rizikos veiksniai ir gydymas. *Internisto praktika* 2001; Nr.7, p. 36-38.
53. Miglinas M. Metabolinio sindromo ir lėtinių inkstų ligų ryšys. *Lietuvos gydytojo žurnalas* 2007; Nr. 4, p. 30-32.
54. Mo L, Huang H-Y, Zhu X-H, Shapiro E, Hasty DL, Wu X-R . Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int* 2004; 66(3):1159-66.
55. Mo L, Zhu XH, Huang HY, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286(4):F795-802.
56. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE, Forrester M, Rosende G, Pinduli I. Role of overweight and obesity on the urinary excretion of promoters and inhibitors of stone formation in stone formers. *Urol Res* 2008; 36(6):303-7.
57. Ngo TC, Assimos DG, MD. Uric Acid Nephrolithiasis: Recent Progress and Future Directions. *Rev Urol* 2007; 9(1): 17–27.
58. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, Bonaiuto E, Martino F, Pascone R, Chiesa C. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(1):45-52.
59. Pak CYC, Poindexter JR, Adams-Huet B, et al. Predictive values of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003;115:26–32.
60. Piličiauskienė P. Šlapimo takų akmenligė ir jos gydymas. *Urologija* 2009; Nr. 3, p. 4-9.
61. Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, et al. Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers. *Urology* 2000; 55:825-830.
62. Qiang W, Ke Z. Water for preventing urinary calculi. *Cochrane Database syst Rev* 2004; (3):CD004292.
63. Radavičius A. Inkstų akmenligė. *Farmacija ir laikas* 2002; p. 31-32.

64. Radikaitė G, Blažys I. Šiuolaikinis požiūris į vaikų inkstų akmenligę. Gydytojo žurnalas 2005; Nr. 1, p. 39-43.
65. Radikaitė G, Blažys I. Vaikų inkstų akmenligės patogenezė ir gydymas. Internistas 2002; Nr. 3, p. 18-21.
66. Radikaitė G, Čekuolis A, Blažys I, Firantienė R. Nefrokalcinozė ir nefrolitiazė esant idiopatinei hiperkalciurijai. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2005; t. IX, Nr. 2, p. 126-127.
67. Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular disease in type-1 diabetes mellitus. Arq Bras Cardiol 2010; 94(1):134-9.
68. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res 2004;12:106-113.
69. Šlapimtaklių akmenligė. Medikamentinis ir chirurginis gydymas. Internistas 2009; Nr. 8(93), p.24-26.
70. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones. JAMA 2005; 293(4):455-62.
71. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and Renal Disease. J Am Soc Nephrol 2006; 17:145-147.
72. Vaidyanathan S, Von Unruh GE, Watson ID, Laube N, Willets S, Soni BL. Hyperoxaluria, Hypocitraturia, Hypomagnesiuria, and Lack of Intestinal Colonization by Oxalobacter formigenes in a Cervical Spinal Cord Injury Patient with Suprapubic Cystostomy, Short Bowel, and Nephrolithiasis. Scientific World Journal 2006; 6:2403-10.
73. Watts RWE. Idiopathic urinary stone disease: possible polygenic etiological factors. Q J Med 2005; 98:241–246.
74. Wesson JA, Johnson RJ, Mazzali M, Beshensky AM, Stietz S, Giachelli C, Liaw L, Alpers CE, Couser WG, Kleinman JG, Hughes J. Osteopontin Is a Critical Inhibitor of Calcium Oxalate Crystal Formation and Retention in Renal Tubules. J Am Soc Nephrol 2003; 14:139-147.
75. Worcester EM, Lemann J Jr, Pleuss JA, Hornick L, Schrab D, Hoffmann RG. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. Kidney Int 1996; 49:200-208.