

Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 2(78), p. 168–172.

Riebalų rūgščių vaidmuo inkstų akmenligės patogenezėje

Inga Bikulčienė
Laima Vasiliauskaitė
Arvydas Kaminskas
Valerija Jablonskienė
Vaiva Hendrixson

Santrauka

Inkstų akmenligė – tai daugiaveiksnė liga, kurios išsivystimui svarbi gyvensena, medžiagų apykaitos, aplinkos ir genetinė predispozicija, netgi geografiniai ypatumai. Dalis inkstų akmenligės patogenezės mechanizmų yra susiję su riebalų rūgščių ar jų metabolitų apykaita.

Inkstų kanalėlių epitelinės ląstelės ekspresuoja receptorių insulinui. Išsivysčius atsparumui insulinui, proksimaliniuose inkstų kanalėliuose sutrinka amonio jonų pernaša bei gamyba. Dėl padidėjusios laisvųjų vandenilio jonų koncentracijos sumažėja šlapimo pH ir formuojasi uratiniai akmenys.

Metabolinį sindromą sudarantys komponentai lemia šlapimo sudėties pokyčius: padidėja šlapimo rūgšties ir kalcio jonų ekskrecija, sumažėja citrato šalinimas su šlapimu ir šlapimo pH, todėl susidaro sąlygos formuoti uratiniais ir kalcio oksalatiniais ar fosfatiniais inkstų akmenimis.

Eikozapentaeno ir dokozaheksaeno riebalų rūgštys pasižymi organus saugančiu ir uždegimą slopinančiu poveikiu, kai suintensyvėja būtent iš omega 3 sintetinamų eikozanoidų ir jų oksidacijos produktų sintezė.

Sočiųjų riebalų rūgščių ir jų metabolitų kaupimasis ląstelėse sukelia oksidacinį bei endoplazminio tinklo stresą. Šie procesai lemia inkstų proksimalinių kanalėlių ląstelių apoptozę. Priešingu poveikiu pasižymi mononesočiosios ir polinesočiosios riebalų rūgštys – mažindamos endoplazminio tinklo pažeidimą sukėlusią žymenų koncentraciją bei ląstelių apoptozę *in vitro*.

Ši literatūros apžvalga rodo, kad vis didėja susidomėjimas lipidų, riebalų rūgščių ir jų metabolitų sąsajomis su inkstų akmenligės patogeneze, o tai skatina ieškoti naujų patogenezės ryšių.

Reikšminiai žodžiai: inkstų akmenligė, metabolinis sindromas, riebalų rūgštys.

IVADAS

JAV tyrimų duomenimis, keletą dešimtmečių inkstų akmenligės paplitimas vis didėjo [1]. Remiantis NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), 2007–2010 metais inkstų akmenligės paplitimas siekė 8,8 %. Vyrų populiacijoje inkstų akmenligės paplitimas išaugo nuo 6,3 % iki 10,6 %, moterų populiacijoje – nuo 4,1 % iki 7,1 % [2].

Inkstų akmenligės pasikartojimo rizika per pirmuosius penkerius metus nuo pirmo epizodo padidėja 50 %. Tai turėtų skatinti nustatyti didelės rizikos asmenų grupes, sutelkiant visus pajėgumus pagrindinių patogenezės elementų identifikavimui ir prevencinių priemonių kūrimui [3].

Remiantis epidemiologinių tyrimų duomenimis, inkstų akmenligė dažnai diagnozuojama esant ir kitiems sveikatos sutrikimams: nutuki-

Biomedicinos mokslų institutas,
Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Institute of Biomedical Science,
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: inga.bikulciene@mf.vu.lt

mui, arterinei hipertenzijai, metaboliniam sindromui (MS), II tipo cukriniam diabetui (CD), inkstų nepakankamumui. Todėl šiandienos mokslinėje literatūroje inkstų akmenligė vertinama kaip sisteminė liga, o ne lokalus pažeidimas. Be to, inkstų akmenis sudarančių cheminių komponentų įvairovė taip pat byloja apie skirtingą ligos etiologiją ir neapsiriboja vien inkstų ir šlapimo takų sistemos patologija.

Remiantis dabartiniais mokslinės literatūros duomenimis, riebalų rūgščių reikšmė inkstų akmenligės išsivystymui aiškinama dvejopai. Vieni moksliniai šaltiniai nurodo tiesioginį riebalų rūgščių poveikį inkstų kanalėliams, druskų ir vandens apykaitai inkstuose, oksidaciniam ir uždegiminiams procesams, o kiti žvelgia per MS prizmę.

DRUSKŲ APYKAITOS POKYČIAI SERGANT INKSTŲ AKMENLIGE

Inkstuose veikiančios buferinės sistemos palaiko pastovų bazių kiekį bei vandenilio jonų (H^+) koncentraciją. Viena iš jų – tai amoniako (NH_3) susidarymas inkstuose. Veikiant inkstų glutaminazei, amoniakas atsiskyla nuo į inkstus atneštos glutamino aminorūgšties (Gln), kuri deaminavimo metu virsta glutamatu (Glu). NH_3 , susijungęs su H^+ , sudaro amonio jonus (NH_4^+), kurie palaiko šarmų rezervą. NH_4^+ nesugrįžta į organizmą, nes negali pereiti inkstų kanalėlių epitelinių ląstelių membranos, todėl yra pašalinamas su šlapimu. Tyrimų duomenimis, asmenims, kuriems identifikuoti uratiniai akmenys, NH_4^+ koncentracija šlapime yra 5–7 kartus mažesnė nei tiems, kuriems identifikuoti kalcio druskų kilmės akmenys [4]. N. Abate ir kolegės iškėlė prielaidą, kad padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis šlapime yra susijęs su sumažėjusia šlapimo pH reikšme (mažiau kaip 5,5) dėl sutrikusio NH_4^+ išskyrimo, kurį sukėlė atsparumas insulinui [5]. Tyrimai *in vitro* parodė, kad inkstų kanalėlių epitelinės ląstelės ekspresuoja receptorių insulinui [6]. Insulinas skatina NH_4^+ gamybą proksimaliniuose kanalėliuose ir aktyvina Na^+/H^+ jonų siurbli. Taigi, išsivystęs atsparumas insulinui proksimaliniuose kanalėliuose sutrikdo NH_4^+ pernašą bei gamybą ir tai sumažina šlapimo pH, nes atsiranda daug laisvų H^+ jonų. Nors atsparumas insulinui negali visiškai paaiškinti uratinių akmenų susidarymo priežasties, tačiau tai yra vienas iš šlapimo rūgšties precipitacijos ir inks-

tų akmenų susidarymo mechanizmu [7].

Kitų mokslininkų nuomone, amoniogeneze ir NH_4^+ pernašą sutrikdo lipidų ir riebalų rūgščių perteklius inkstų proksimaliniuose kanalėliuose, nes sunkinama Gln pernaša per mitochondrijų membranas. Kita vertus, lipidų kaupimasis inkstuose ir inkstų kanalėliuose taip pat gali būti susijęs su sutrikusiu audinių jautrumu insulinui [8, 9].

METABOLINIO SINDROMO ĮTAKA AKMENŲ FORMAVIMUISI INKSTUOSE

Metabolinis sindromas (MS) diagnozuojamas remiantis: gliukozės tolerancijos sutrikimu, arterine hipertenzija, sumažėjusia didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracija, padidėjusia triacilglicerolių (TAG) koncentracija, pilviniu nutukimu (bet kurie trys iš penkių kriterijų patvirtina MS diagnozę, AHA/NHLBI 2005) [10]. MS sudarantys komponentai lemia šlapimo sudėties pokyčius: padidėja šlapimo rūgšties ir kalcio jonų ekskrecija, sumažėja citrato šalinimas su šlapimu ir šlapimo pH, o tai sudaro sąlygas formuoti uratinams ir kalcio oksalatinams akmenims [11]. Pasak T. Akman ir bendraautorijų, šlapimo rūgšties akmenys statistiškai reikšmingai dažnesni esant diagnozuotam MS [12].

C. Reichard ir bendra autoriai atliko tyrimą, kuriam retrospektyviai infraraudonųjų spindulių spektroskopijos metodu atrinko 308 tiriamųjų, turinčių inkstų akmenų, kuriuos sudarė bent 10 % šlapimo rūgšties. Inkstų akmenys pagal procentinę turimų uratų dalį buvo suskirstyti į 10–20 %, 30–50 %, 60–90 % ir 100 % grupes. C. Reichard duomenimis, 100 % uratiniai akmenys būdingesni vyresnio amžiaus, didesnį kūno masės indeksą (KMI), mažesnę šlapimo pH ir didesnę šlapimo rūgšties koncentraciją kraujo plazmoje turintiems asmenims, palyginti su pacientais, kurių akmenų uratinis komponentas tesudarė 10–20 % [13].

Japonijos tyrėjai nustatė, kad sveiki asmenys, atitikę tris ir daugiau MS kriterijų, turėjo daug didesnę riziką sumirgti inkstų akmenlige nei tie, kurie atitiko tik du [14]. Turku populiacijoje didesnis MS komponentų skaičius taip pat koreliuoja su didesne inkstų akmenų formavimosi rizika [15].

Kitas MS komponentas – sutrikusi glikemija nevalgius ar diagnozuotas

II tipo CD. Net 43 % iš 3,1 mln. inkstų akmenlige sergančių JAV gyventojų yra diagnozuotas II tipo CD. Iš jų 680 000 atvejų buvo priskirti prastai glikemijos kontrolei [16]. Tiems, kurie serga II tipo CD, daug dažniau išsivysto inkstų akmenligė. Ypač dažnai randami uratinės kilmės akmenys [17].

Sutrikusi glikemija ir II tipo CD yra susiję su pakitusiu riebalinio audinio gebėjimu kaupti riebalų rūgštis. Pilvo riebalinio audinio adipocitai, vystantis atsparumui insulinui, praranda gebėjimą adekvačiai kaupti riebalų rūgštis. Laisvosios riebalų rūgštys (tiksliau iš jų susidaręs acetyl-CoA), didindamos kepenyse gliukoneogenezės fermento piruvatkarboksilazės aktyvumą, skatina gliukozės sintezę ir mažina insulino klirensą [18]. Todėl didėja TAG, mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio ir mažėja DTL cholesterolio koncentracija. Minėti pokyčiai lemia ankstyvą aterosklerozę [8].

Dislipidemija – dar vienas komponentas, papildantis MS diagnostinių kriterijų visumą. Tam tikri lipidų sudėties pokyčiai gali būti susiję su cheminių šlapimo komponentų pokyčiais ir padidėjusia inkstų akmenligės rizika. Teigiama, kad padidėjusi TAG ir bendrojo cholesterolio koncentracija turi įtakos būtent uratinių akmenų formavimuisi, o padidėjusi MTL cholesterolio koncentracija susijusi su gausesniu šlapimo rūgšties bei Na^+ jonų išsiskyrimu su šlapimu [19].

MS diagnozė galutinai nelemia uratinės inkstų akmenų kilmės. Tačiau pacientai, atitinkantys didesnę MS kriterijų skaičių, turi didesnę uratinės kilmės inkstų akmenų susidarymo riziką, palyginti su kitos kilmės inkstų akmenų formavimosi rizika.

POLINESOČIOSIOS RIEBALŲ RŪGŠTYS IR INKSTŲ AKMENLIGĖ

Mokslinėje literatūroje polinesočiosios riebalų rūgštys (PNRR) įvardijamos kaip pasižyminčios antiaterogeniniu poveikiu, bet kartu jos gali tapti lipidų peroksidacijos substratu. Kuo daugiau nesočiųjų jungčių turi riebalų rūgštis – tuo ji lengviau oksiduojasi [20]. Todėl, vartojant PNRR kaip papildus, būtina su maistu gauti pakankamai antioksidantų – vitamino C, tokoferolio, seleno, karotenoidų ir kt.

Vyraujanti omega-6 (-6) riebalų rūgštis (RR) yra arachidono rūgštis (AR). Veikiama ciklooksigenazės ir lipooksigenazės, AR verčiama prostaglandiniais, leukotrienais. Minėti eiko-

zanoidai pasižymi aterogeniniu, uždegimą palaikančiu, trombogeniniu poveikiu. Tipinės omega-3 (-3) RR yra eikozapentaeno (20:5 -3) ir dokozaheksaeno (22:6 -3). Iš RR 20:5 -3 ir RR 22:6 -3 sintetinami eikozanoidai pasižymi priešingu veikimu nei eikozanoidai, sintetinami iš AR [21]. RR 20:5 -3 ir RR 22:6 -3, kaip ciklooksi-genazės substratai, gali nukonkuruoti AR, todėl žuvų taukų, kuriuose gausu RR 20:5 -3, vartojimas gali sumažinti iš AR sintetinamų uždegimui palankių poveikiu pasižyminčių eikozanoidų sintezę. Toks organų apsauginis, uždegimo slopinamasis poveikis pasireiškia dėl dokozanoidų ir -3 PNRR oksidacijos produktų – oksilipinų sintezės [22, 24].

Tuo būtų galima paaiškinti nedidelį aterosklerozės ir inkstų akmenligės paplitimą tarp Grenlandijos eskimų [23]. Remiantis šia hipoteze, eskimams turi mažesnę riziką susirgti inkstų akmenlige, nes eikozanoidų sintezė jų organizme vyksta iš dominuojančių -3 PNRR.

Pasitelkiant MS sergančių eksperimentinių gyvūnų modelius pastebėta, kad papildai, kurių sudėtyje yra RR 20:5 -3 ir RR 22:6 -3, palankiai veikia inkstų funkciją, nes suintensyvėja būtent iš -3 PNRR sintetinamų eikozanoidų – 5-hidroksieikozapentaeno rūgšties (5-HEPE), 12-HEPE, 15-HEPE, 18-HEPE – gamyba [24]. Be to, iš -3 PNRR sintetinami ir kiti lipidiniai mediatoriai (pvz., protektinai), kurie inkstų pažeidimo atveju slopina neutrofilų infiltraciją, blokuoja tiesioginį antigenų atpažinimo receptorių – TLR (angl. *toll-like receptors*), skatina makrofagų aktyvumą [25]. Vis dėlto mokslinių tyrimų, kuriuose būtų vertinamas tiesioginis ryšys tarp konkrečių -3 PNRR, -6 PNRR bei iš jų sintetinamų eikozanoidų ir inkstų akmenligės, vis dar stinga.

Riebalų rūgščių įtaka oksidaciniam stresui

Šiandienos mokslinės literatūros duomenimis, nutukimas yra susijęs su hipoksija, oksidaciniu stresu ir netgi su mechaniniu pažeidimu, sukeltu adipocitų hipertrofijos. Adipocitų hipertrofija ir vėlesnė riebalinio audinio disfunkcija sukelia uždegimą ir oksidacinį stresą MS sergantiems pacientams [26, 27]. Be to, vis dažniau vartojama lipotoksiškumo sąvoka, kuri apibrėžia sočiųjų riebalų rūgščių (SRR) ir jų metabolitų kaupimąsi ląstelėse, įvairiais patogeneziniais mechanizmais sukeliantį oksidacinį bei endoplazminio tinklo stresą (angl. *endoplasmic reticulum stress*) [28].

Oksidacinį stresą nutukusių pacientų organizme sukelia reaktyvūs deguonies radikalai, sintetinami riebaliniame audinyje. Manoma, kad to priežastis yra padidėjusi nikotinamidadenindinukleotido redukuotos formos oksidazės (NADPH-oksidadė), kuri dalyvauja reaktyvių deguonies junginių gamyboje, geno raiška riebaliniame audinyje bei sumažėjusi antioksidaciniu veikimu pasižyminčių fermentų genų raiška. NADPH-oksidadės geno raišką skatina SRR perteklius riebaliniame audinyje [29]. Nutukusiems asmenims būdinga pilvo riebalinio audinio disfunkcija, kai kraujyje cirkuliuoja vis daugiau laisvųjų endogeninių SRR, o gebėjimas kaupti egzogenines RR taip pat yra sutrikęs [30].

Tyrimų *in vitro* duomenimis, pasitelkiant proksimalinių inkstų kanalėlių ląstelių kultūras nustatyta, kad PNRR (-linoleno (18:3 -3), 20:5 -3) ir mononesočiosios riebalų rūgštys (MNRR) (oleino (18:1 -9) mažina oksidacinį stresą bei slopina endoplazminio tinklo stresą, kuris gali sukelti ląstelių apoptozę [31, 32].

P. Peña-Orihuela duomenimis, didesnis MNRR kiekis maiste skatina riebaliniame audinyje esančių antioksidacinių fermentų (glutathionperoksidazės, katalazės ir kt.) genų raišką ir tokiu būdu sumažina oksidacinį stresą. O didesnis su maistu gaunamų SRR kiekis nutukusių asmenų riebaliniame audinyje skatina fermento NADPH-oksidadės, atsakingos už reaktyvių deguonies junginių sintezę, genų raišką bei slopina genų, koduojančių antioksidacinius fermentus, raišką. Tyrėjai mano, kad asmenų, kuriems diagnozuotas MS, dietos SRR pakeitimas MNRR būtų efektyvus būdas mažinti oksidacinį stresą [33]. Atlikti eksperimentai su laboratorinėmis pelėmis leidžia daryti prielaidą, kad SRR pakeitimas MNRR turėtų mažinti uždegimą riebaliniame audinyje ir kartu atsparumą insulinui [34].

E. Katsoulis ir kolegės tyrė palmitino (16:0) SRR poveikį proksimalinių inkstų kanalėlių ląstelėms *in vitro*. Tyrėjai nustatė, kad RR 16:0 sukelia endoplazminio tinklo stresą, kuris lemia inkstų proksimalinių kanalėlių ląstelių apoptozę. Priešingai veikė RR 18:3 -3 – ji sumažino endoplazminio tinklo pažeidimą sukėlusią žymenų koncentraciją bei ląstelių apoptozę *in vitro* [28].

O. Gunes ir bendraautoriai siekė įvertinti eritrocitų membranos RR sudėties ir atsparumo insulinui ryšį tirdami nutukusių (daliai jų nustatytas atsparumas insulinui) ir normalaus

svorio turkų tautybės paauglių grupes. Šie tyrėjai nustatė statistiškai reikšmingai didesnę palmitoleino (16:1 -7) ir mažesnę RR 20:5 -3 koncentraciją nutukusių paauglių grupėje, palyginti su kontrolinės grupės paaugliais. Netgi suskirstyti pagal atsparumą insulinui nutukę paaugliai statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo sveikųjų pagal RR 16:1 -7 ir RR 20:5 -3 koncentraciją [35].

Japonijos mokslininkai pagrindė kitą molekulinį RR 16:0 oksidacinio poveikio mechanizmą. Tyrėjų duomenimis, inkstų kanalėlių ląstelių kultūrose RR 16:0 didina monocitų chemotaksio baltymo (MCP-1) raišką. Mechanizmas grindžiamas RR 16:0 gebėjimu didinti viduląstelių DAG koncentraciją, dėl to skatinama proteinkinazės C (PKC) šeimos baltymų aktyvacija. Nustatyta, kad RR 18:1 -9 ir RR 20:5 -3, aktyvindamos fermento diacylglicerolaciltransferazės geno raišką, paverčia intraląstelinis DAG į TAG ir tokiu būdu slopina PKC aktyvumą. Todėl išvengiama inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo [31]. Yra duomenų, kad laisvųjų RR perteklius viršija mitochondrijų galimybes vykdyti RR -oksidaciją, todėl susidaro iš dalies oksiduotas acilkarnitinas bei didesnės DAG koncentracijos, lemiančios atsparumą insulinui [36]. RR tiesiogiai ar per signalines molekules kepenyse geba veikti genų transkripcijos lygmeniu ir taip reguliuoti lipogenezę, RR -oksidaciją bei gliukozės apykaitą [37]. Taigi, remiantis šiomis studijomis, RR vaidmuo sukeliant oksidacinį stresą nebūtinai yra tiesioginis.

APIBENDRINIMAS

Inkstų akmenligė – tai daugiaveiksnė liga, kai proksimaliniuose inkstų kanalėliuose sutrikdoma NH_4^+ pernaša ir gamyba. Padidėja šlapimo rūgšties, kalcio ir natrio jonų ekskrecija, sumažėja citrato šalinimas su šlapimu, dėl to sumažėja šlapimo pH. Detalių mokslinių tyrimų apie riebalų rūgščių ir jų metabolitų vaidmenį inkstų akmenligės patogenezėje nėra daug. Juose yra aprašomas neigiamas sočiųjų riebalų rūgščių poveikis inkstų proksimalinių kanalėlių ląstelėms (sukelia jų apoptozę), taip pat priešingas mononesočiųjų ir polinesočiųjų riebalų rūgščių poveikis ląstelių pažeidimui, nurodoma ir padidėjusi rizika formuotis šlapimo rūgšties inkstų akmenims sergant metaboliniu sindromu. ◆

Gauta: 2018 02 12
Priimta spaudai: 2018 06 28

Summary

THE ROLE OF FATTY ACIDS IN PATHOGENESIS OF URONEPHROLITHIASIS

Inga Bikulėnė, Laima Vasiliauskaitė, Arvydas Kaminskas,
Valerija Jablonskienė, Vaiva Hendrixson

Uronephrolithiasis is a multifactorial disease influenced by lifestyle, metabolic, environmental, genetic factors, and nutritional habits. Variety of chemical compounds in kidney stones refers to different causes of nephrolithiasis. Some mechanisms of the development of kidney calculi are related to fatty acids and their metabolites.

Epithelial cells of the renal tubules express insulin receptors. The developed insulin resistance causes disturbance of transport and production of ammonium ions in the proximal kidney tubules. Due

to increased free hydrogen ions, urine pH decreases leading to the formation of uric acid kidney stones.

Metabolic syndrome has been associated with changes in urinary constituents, including increased uric acid and calcium excretion, decreased citrate excretion and lower urinary pH. These changes lead to increased risk of uric acid and calcium oxalate/phosphate kidney calculi formation.

Eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids have organ – protective and anti – inflammatory effects. This impact occurs only when eicosanoids and their oxida-

tion products are intensively synthesized from omega-3 polyunsaturated fatty acids.

The accumulation of saturated fatty acids and their metabolites within the cell has been associated with oxidative and endoplasmic reticulum stress. These processes cause apoptotic cell death of renal proximal tubule. Monounsaturated and polyunsaturated fatty acids have been observed to have the opposite effect – reducing the endoplasmic reticulum damage and cell apoptosis *in vitro*.

The aim of this literature review is to expose an increasing interest in relationship between lipids, fatty acids and their metabolites with the pathogenesis of uronephrolithiasis and promotes to search for new links of pathogenesis of kidney stones formation.

Keywords: kidney calculi, metabolic syndrome, fatty acids.

LITERATŪRA

- Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 304–9.
- Richman K, O'Bell J, Pareek G. The growing prevalence of kidney stones and opportunities for prevention. *R I Med J* 2014; 97(12): 31–4.
- Bagga HS, Chi T, Miller J, Stoller ML. New insights into the pathogenesis of renal calculi. *Urol Clin North Am* 2013; 40(1): 1–12.
- Sakhaee S, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CYC. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002; 62: 971–9.
- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004; 65: 386–92.
- Li H, Klett DE, Littleton R, Elder JS, Sammon JS. Role of insulin resistance in uric acid nephrolithiasis. *World J Nephrol* 2014; 3(4): 237–42.
- Strohmaier WL, Wrobel BM, Schubert G. Overweight, insulin resistance and blood pressure (parameters of the metabolic syndrome) in uric acid urolithiasis. *Urol Res* 2012; 40: 171–5.
- Berglund L, Hyson D. Cholesterol absorption and the metabolic syndrome: a new look at an old area. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(8): 1314–6.
- Jou YC, Fang CY, Chen SY, Chen FH, Cheng MC, Shen CH, et al. Proteomic study of renal uric acid stone. *Urology* 2012; 80(2): 260–6.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–62.
- Sung TC, Seung IJ, Soon CM, Tae HK. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013; 20: 208–13.
- Akman T, Binbay M, Erbin A, Tepeler A, Sari E, Kucuktopcu O, et al. The impact of metabolic syndrome on long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *BJU Int* 2012; 110(11): 1079–83.
- Reichard C, Gill BC, Sarkissian C, De S, Monga M. 100% uric acid stone formers: what makes them different? *Urology* 2015; 85(2): 296–8.
- Kabeya Y, Kato K, Tomita M, Katsuki T, Oikawa Y, Shimada A, et al. Associations of insulin resistance and glycemic control with the risk of kidney stones. *Intern Med* 2012; 51: 699–705.
- Binbay M, Yuruk E, Akman T, Sari E, Yazici O, Ugurlu IM, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey II: role of metabolic syndrome components on urolithiasis. *Urol Res* 2012; 40: 247–52.
- Weinberg AE, Patel CJ, Chertow GM, Leppert JT. Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur Urol* 2014; 65(1): 242–7.
- Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *JASN* 2006; 17(7): 2026–33.
- Jitrapakdee S, St Maurice M, Rayment I, Cleland WW, Wallace JC, Attwood PV. Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. *Biochem J* 2008; 413: 369–87.
- Torricelli FCM, De Shubha K, Gebreselassie S, Li I, Sarkissian C, Monga M. Dyslipidemia and kidney stone risk. *J Urol* 2014; 191(3): 667–72.
- Kaminskas A, Zieden B, Elving B, Kristenson M, Abaravicius A, Bergdahl B, et al. Adipose tissue fatty acids in men from two populations with different cardiovascular risk: the LiVicordia study. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 227–32.
- Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 2008; 47(2): 147–155.
- Schuchardt JP, Schmidt S, Kressel G, Willenberg I, Hammock BD, Hahn A, et al. Modulation of blood oxylipin levels by long chain omega-3 fatty acid supplementation in hyper and normolipidemic men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014; 90(2–3): 27–37.
- Buck AC, Davies RL, Harrison T. The protective role of eicosapentaenoic acid [EPA] in the pathogenesis of nephrolithiasis. *J Urol* 1991; 146(1): 188–94.
- Katakura M, Hashimoto M, Inoue T, Al Mamun A, Tanabe Y, Iwamoto R, et al. Omega-3 fatty acids protect renal functions by increasing docosahexaenoic acid-derived metabolite levels in SHR. Cg-Leprcp/NDmcr rats, a metabolic syndrome model. *Molecules* 2014; 19(3): 3247–63.
- Hong S, Lu Y. Omega-3 fatty acid-derived resolvins and protectins in inflammation resolution and leukocyte functions: targeting novel lipid mediator pathways in mitigation of acute kidney injury. *Front Immunol* 2013; 4: 13.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: adipocyte biology adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007; 48: 1905–14.
- Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(4): 332–41.
- Katsoulis E, Mabley JG, Samai M, Sharpe MA, Green IC, Chatterjee PK. Lipotoxicity in renal proximal tubular cells: relationship between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress pathways. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(12): 1654–62.
- Inoguchi T, Nawata H. NAD(P)H oxidase activation: a potential target mechanism for diabetic vascular complications, progressive beta-cell dys-

- function and metabolic syndrome. *Curr Drug Targets* 2005; 6(4): 495–501.
30. Cooke AA, Connaughton RM, Lyons CL, McMorro AM, Roche HM. Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome. *Eur J Pharm* 2016; 12(785): 207–14.
31. Soumura M, Kume S, Isshiki K, Takeda N, Araki S, Tanaka Y, et al. Oleate and eicosapentaenoic acid attenuate palmitate-induced inflammation and apoptosis in renal proximal tubular cell. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402(2): 265–71.
32. Katsoulis E, Mabley JG, Samai M, Green IC, Chatterjee PK. α -linolenic acid protects renal cells against palmitic acid lipotoxicity via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Eur J Pharm* 2009; 623(1–3): 107–12.
33. Peña-Orihuela P, Camargo A, Rangel-Zuñiga OA, Perez-Martinez P, Cruz-Teno C, Delgado-Lista J, et al. Antioxidant system response is modified by dietary fat in adipose tissue of metabolic syndrome patients. *J Nutr Biochem* 2013; 24(10): 1717–23.
34. Finucane OM, Lyons CL, Murphy AM, Reynolds CM, Klinger R, Healy NP, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched high-fat diets impede adipose NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 secretion and insulin resistance despite obesity. *Diabetes* 2015; 64(6): 2116–28.
35. Gunes O, Tascilar E, Sertoglu E, Tas A, Serdar MA, Kaya G, et al. Associations between erythrocyte membrane fatty acid compositions and insulin resistance in obese adolescents. *Chem Phys Lip* 2014; 184: 69–75.
36. Muoio DM, Neufer PD. Lipid-induced mitochondrial stress and insulin action in muscle. *Cell Metab* 2012; 15(5): 595–605.
37. Jump DB, Tripathy S, Depner CM. Fatty acid-regulated transcription factors in the liver. *Annu Rev Nutr* 2013; 33: 249–69.