

ARTÍCULO ESPECIAL**LITIASIS RENAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR***NEPHROLITHIASIS AND CARDIOVASCULAR RISK*

Anabel Abib^{1,2}, Elisa E. del Valle², Gustavo Laham¹, Francisco R. Spivacow²

1) Sección Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

2) Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 39 (2): 126-33

RESUMEN

La litiasis renal (LR) es una enfermedad frecuente cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años. En la actualidad se la considera como una patología sistémica, no limitada al riñón y a las vías urinarias, sino relacionada en gran medida a diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, hiperuricemia, hipercolesterolemia y enfermedad renal crónica, todos factores de riesgo cardiovascular que suelen vincularse a eventos severos como accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio. Numerosos estudios transversales y meta-análisis han demostrado la asociación entre estas dos entidades. En esta revisión intentaremos demostrar los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la LR y su relación con enfermedad cardiovascular. Como mecanismos involucrados, se mencionan tres asociaciones. La primera se refiere al estrés oxidativo y la inflamación. La segunda asociación se refiere a la presencia de mecanismos litogénicos que contribuyen a la calcificación vascular. Como última teoría se realiza la asociación ya conocida, de obesidad, síndrome metabólico, diabetes e HTA, todos factores de riesgo para el desarrollo de LR así como de enfermedad cardiovascular, recordando que la LR es causa, en un 8%, del desarrollo de enfermedad renal crónica, otro

factor de riesgo para enfermedad y muerte cardiovascular. Como conclusión se confirma la teoría de que la LR no es una enfermedad limitada al riñón y la vía urinaria, si no que se trata de una enfermedad sistémica, con riesgo de eventos cardiovasculares tan severos que pueden llevar a la muerte.

PALABRAS CLAVE: litiasis; cálculos renales; riesgo cardiovascular; eventos cardiovasculares; factores de riesgo

ABSTRACT

Renal lithiasis (RL) is a frequent disease whose prevalence has increased in recent years. Nowadays it is considered as a systemic pathology, not limited to the kidney and the urinary tract, but largely related to diabetes mellitus, obesity, hypertension, hyperuricemia, hypercholesterolemia and chronic kidney disease; all cardiovascular risk factors that are usually linked to severe events such as stroke, coronary heart disease or acute myocardial infarction. Numerous cross-sectional studies and meta-analysis have proved the association between RL and cardiovascular disease. In this review we will try to demonstrate the mechanisms involved in the pathophysiology of these two entities. Three associations are mentioned. The first one refers to

oxidative stress and inflammation. The second association refers to the presence of lithogenetic mechanisms contributing to vascular calcification. The last theory is the already known connection with obesity, metabolic syndrome, diabetes and hypertension; all risk factors for the development of RL as well as cardiovascular disease. Let us remember that RL is the cause, in 8% of cases, of the development of chronic kidney disease, another risk factor for cardiovascular disease and death. In conclusion, the theory is confirmed: RL is not only a disease limited to the kidney and the urinary tract, it is also a systemic disease with a risk of cardiovascular events so severe that may lead to death.

KEYWORDS: lithiasis; nephrolithiasis; renal stone; cardiovascular risk; cardiovascular events; risk factors

INTRODUCCIÓN

La litiasis renal (LR) es una enfermedad frecuente en la actualidad, debido al aumento progresivo de su prevalencia en los últimos años. Esto se puede ver reflejado en diferentes estudios, siendo el más reconocido el que se llevó a cabo con la base de datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) en Estados Unidos, donde se observó un incremento en la prevalencia del 3,8% en el NHANES I (1976 a 1980) al 8,8% en el NHANES III (2007-2010).⁽¹⁾ En términos epidemiológicos se puede decir que no solo su prevalencia ha cambiado, sino también la forma de distribución por sexo. En el NHANES III se constató un predominio en los hombres (10,3%) con respecto a las mujeres (6,7%), relación 1.5:1, similar a otras series,⁽²⁾ aunque un mayor equilibrio por sexo, como lo observado por Serio y col. en Italia con una relación 1.25:1⁽³⁾ o a un estudio poblacional en la ciudad de Buenos Aires, en donde la relación hombre/mujer fue de 1.19:1, publicado en el año 2006.⁽⁴⁾

En la actualidad se considera a la LR una patología sistémica, no limitada solamente al riñón y a las vías urinarias;⁽⁵⁾ sino relacionada en

gran medida a diabetes mellitus (DBT), obesidad, hipertensión arterial (HTA), hiperuricemia, hipercolesterolemia y enfermedad renal crónica (ERC), todos factores conocidos como de riesgo cardiovascular que suelen vincularse a eventos severos como el accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad coronaria (EC) o infarto agudo de miocardio (IAM). Históricamente, ya en 1973 Knute Westlund, describe una asociación entre urolitiasis y EC mientras que Elmfeldt, tres años después, observa la presencia de IAM en 16,1% de los pacientes con LR vs 7,8% en pacientes sin LR (p 0,01).⁽⁶⁾

El objetivo del presente trabajo es relacionar a la LR con eventos cardiovasculares y evaluar posibles relaciones o causas entre ellos.

Litiasis renal y eventos cardiovasculares: hechos y asociaciones

Numerosos estudios transversales y meta-análisis han demostrado la asociación entre estas dos entidades. Yangiong Liu y col.⁽¹⁾ desarrollan un meta-análisis, donde se incluyen 6 estudios publicados entre los años 2005 al 2014, con un total de 49.597 pacientes con LR e incidencia de eventos cardiovasculares definidos como EC (IAM fatal o no y/o revascularización miocárdica) o ACV. Estos pacientes fueron comparados con 3.558.053 controles, con una mediana de seguimiento de 8 a 9 años. Luego del análisis estadístico se evidenció que el riesgo de presentar ACV, EC o IAM fue del 40, 19 y 29% mayor, respectivamente, en los pacientes que tenían antecedentes de LR versus los controles, aunque el riesgo de IAM fue solamente significativo entre las mujeres. Si bien los estudios incluidos presentaban una heterogeneidad entre el 60 y el 95% la varianza entre los estudios era pequeña. La fortaleza de este meta-análisis se basa en el tamaño de la muestra y en el hecho de que sólo se incluyeron estudios prospectivos. Dentro de las limitaciones destacamos la imposibilidad de obtener modelos homogéneos, probablemente por diferencias en las características de la población, en los periodos de seguimiento, así como en el tamaño de las distintas muestras. Podríamos incluir también como limitación, el mayor

número de mujeres afectadas, que se podría explicar por la mayor población femenina de la muestra.

En 2015, un grupo de Taiwán realizó un estudio longitudinal con una cohorte de 80.546 pacientes tomados de una base de datos entre los años 2000 y 2010, de los cuales 40.773 tenían LR; éstos fueron pareados con el mismo número de controles por índice de riesgo de propensión (Propensity Score) con una relación 1:1. Se realizó un seguimiento de 10 años. Al final del estudio se observó una mayor incidencia de IAM y ACV en pacientes litiásicos en comparación con controles siendo del 11,79% vs 8,94% por 10.000 personas/año, $p: 0,003$ para IAM y 31,41 vs 22,45 por 10.000 personas/año $p: < 0,001$ para ACV. Aplicando el modelo de regresión de Cox la presencia de LR se asoció a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares totales del 38%, de IAM del 31% y de ACV del 39%. En un sub-análisis, se evidenció mayor riesgo de IAM entre los hombres (HR 1,35; 95% IC 1.11-1.65 $p: 0,003$) comparando con mujeres (HR 0,93; 95% IC 0,62-1,38, $p: 0,702$). Si bien los datos encontrados en este último estudio son impactantes debemos considerar que el mismo se llevó a cabo en una población asiática que no es confiable extrapolar a nuestra población. Dentro de las limitaciones cabe aclarar que los diagnósticos fueron extraídos de una base de datos sin criterios estandarizados, lo cual conlleva un potencial sesgo de clasificación⁽⁷⁾

Es conocida la asociación de HTA en litiasis renal, pero no todos los estudios publicados reportan el riesgo de litiasis en pacientes hipertensos, por tal motivo Madore y col. realizaron dos estudios prospectivos para aclarar el rol de la HTA y la nefrolitiasis. En el primer estudio, los investigadores utilizaron datos recopilados del estudio de Health Professionals Follow-up Study (HPFS), un estudio longitudinal de enfermedad cardiovascular y cáncer en los hombres. El análisis transversal de las respuestas iniciales a los cuestionarios enviados por correo, reveló un Odds Ratio (OR) ajustado por edad de 1,31 (IC del 95% de 1,30 a 1,32) entre HTA (definida como sistólica >139, o diastólica >89 mm Hg) y nefrolitiasis. Los

datos de seguimiento durante 8 años sugirieron que el antecedente de nefrolitiasis se correspondía con una mayor tendencia a desarrollar HTA (OR ajuste multivariado: 1.29, IC del 95%: 1.12–1.41). En el seguimiento a 8 años los pacientes que tenían HTA no tuvieron mayor incidencia de nuevos cálculos (OR ajuste multivariado: 0,99; IC del 95% = 0,82-1,21).⁽⁸⁾ Al observar, en el segundo estudio, a las mujeres de mediana edad que se registraron a partir de los datos del estudio Nurses Health Studies II, se encontró un patrón similar. El análisis prospectivo durante 12 años reveló solo un mayor riesgo de desarrollar HTA en mujeres con antecedentes de nefrolitiasis.⁽⁹⁾ Al igual que los hombres estudiados en HPFS, las mujeres hipertensas no tenían mayor riesgo de desarrollar nefrolitiasis. Estos estudios confirman, como en estudios previos, la mayor presencia de HTA en pacientes con nefrolitiasis. Sin embargo, también sugieren que no es la hipertensión, per se, lo que aumenta el riesgo de nefrolitiasis. En un intento de relacionar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en una única vía, que conecte la pérdida de minerales óseos, la formación de cálculos renales y las calcificaciones vasculares, Fabris y col. compararon la rigidez arterial, (un factor predictivo independiente de eventos cardiovasculares) y la densidad mineral ósea en sujetos con litiasis renal secundaria a hipercalciuria idiopática, con el objetivo de analizar simultáneamente la relación independiente entre los cálculos renales de calcio, la rigidez arterial y el metabolismo óseo. Para ello tomaron a 42 pacientes con hipercalciuria idiopática y nefrolitiasis recurrente y a 42 pacientes no litiásicos, pareados por edad y sexo a los que se les midió la velocidad de onda de pulso carotídeo-radial y carotídeo-femoral así como el índice de aumento y definieron rigidez arterial anormal (RAA) si cualquiera de las anteriores se encontraba por encima del percentilo 90 del pool de distribución. De los resultados se obtuvo RAA en un 24% del total de la muestra. Todas las medidas de rigidez arterial consideradas fueron mayores y significativas en los pacientes formadores de litiasis comparados con los controles, aún luego

de hacer el ajuste multivariado; la prevalencia de RAA entre los pacientes litiasicos fue de 32% vs. 12% en los controles (p: 0,01) sugiriendo una complacencia arterial entre los pacientes hipercalcémicos, predisponiéndolos a mayor riesgo cardiovascular mediante un mecanismo sistémico que involucra tanto a las arterias centrales como periféricas. Dentro de las limitaciones del estudio cabe mencionar que el grupo control estaba compuesto por profesionales sanos, lo cual reduce la generalización de resultados.⁽¹⁰⁾

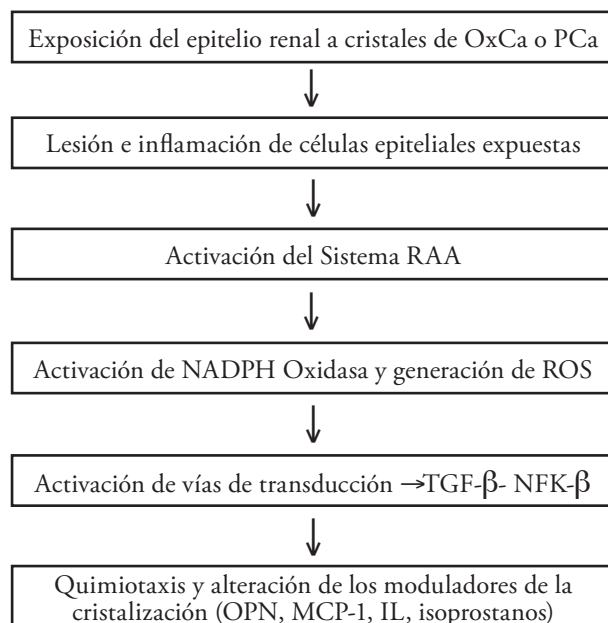
El último estudio publicado se trata de un grupo de Seúl, que realiza un estudio transversal de la presencia de calcificaciones de arteria coronarias (CAC) y nefrolitiasis, utilizando el índice de Agaston como test de evaluación para enfermedad cardiovascular. Incluyeron 62.091 pacientes, de los cuales solo 2.363 presentaban LR. La prevalencia de CAC fue mayor en pacientes con nefrolitiasis (19,1 vs. 12,8% p: 0,001). En cuanto al índice de Agaston este fue mayor en pacientes con LR que en los pacientes sin nefrolitiasis (25 vs. 19). Estos resultados permanecieron sin cambios aún luego de ajustar por factores confundidores, incluyendo alteraciones metabólicas relacionadas a nefrolitiasis. En las limitaciones de este estudio se encuentra la ausencia de asociación temporal al tratarse de un estudio transversal, la falta de estudios de alteraciones metabólicas que predisponen a la formación de litos así como el tipo de población utilizada, no generalizable.⁽¹¹⁾

Litiasis renal y eventos cardiovasculares: mecanismos involucrados

Como mecanismos involucrados, se destacan en la literatura tres asociaciones. La primera se refiere al estrés oxidativo y la inflamación. Existen dos vías principales para la formación de cálculos renales según Randall,⁽¹²⁾ conocidas como placas de Randall tipo 1 y tipo 2. En la tipo 1, la formación de litos comienza con la deposición de fosfato de calcio (PCa) u oxalato de calcio (OxCa) en la membrana basal del asa de Henle⁽¹³⁾ o en el intersticio en asociación con la vasa recta,⁽¹⁴⁾ mientras que la tipo 2 se inicia con la cristalización de sales en los conductos colectores.

Existe evidencia sobre la presencia de moléculas inflamatorias asociadas a las placas, especialmente en las placas de Randall tipo 1, entre ellas, osteopontina,⁽¹⁵⁾ colágeno⁽¹⁶⁾ y zinc, sugiriendo que la inflamación localizada se iniciaría en forma temprana.⁽¹⁷⁾ De acuerdo a esta teoría, se propone que la lesión e inflamación serían consecuencia de la exposición de las células epiteliales a los cristales. En varios estudios experimentales se ha demostrado que la exposición del epitelio renal a altas concentraciones de cristales de OxCa o PCa generan liberación de renina y angiotensina II,⁽¹⁸⁾ se activa la enzima NADPH oxidasa⁽¹⁹⁻²⁰⁾ y esto promueve liberación de sustancias reactivas del oxígeno (SRO).⁽²¹⁾ En este mecanismo también se ven comprometidos una variedad de factores transcripcionales y de crecimiento incluyendo NFkB y factor de crecimiento de fibroblastos B.⁽²²⁾ A su vez hay generación de mediadores secundarios como prostaglandinas, isoprostanos y fosfolipasa A2,⁽¹⁷⁾ los cuales aumentan la producción de sustancias quimiotáxicas como moduladores de la cristalización, entre ellos la osteopontina, y fragmentos de la protrombina.⁽²³⁻²⁴⁾ (Figura 1)

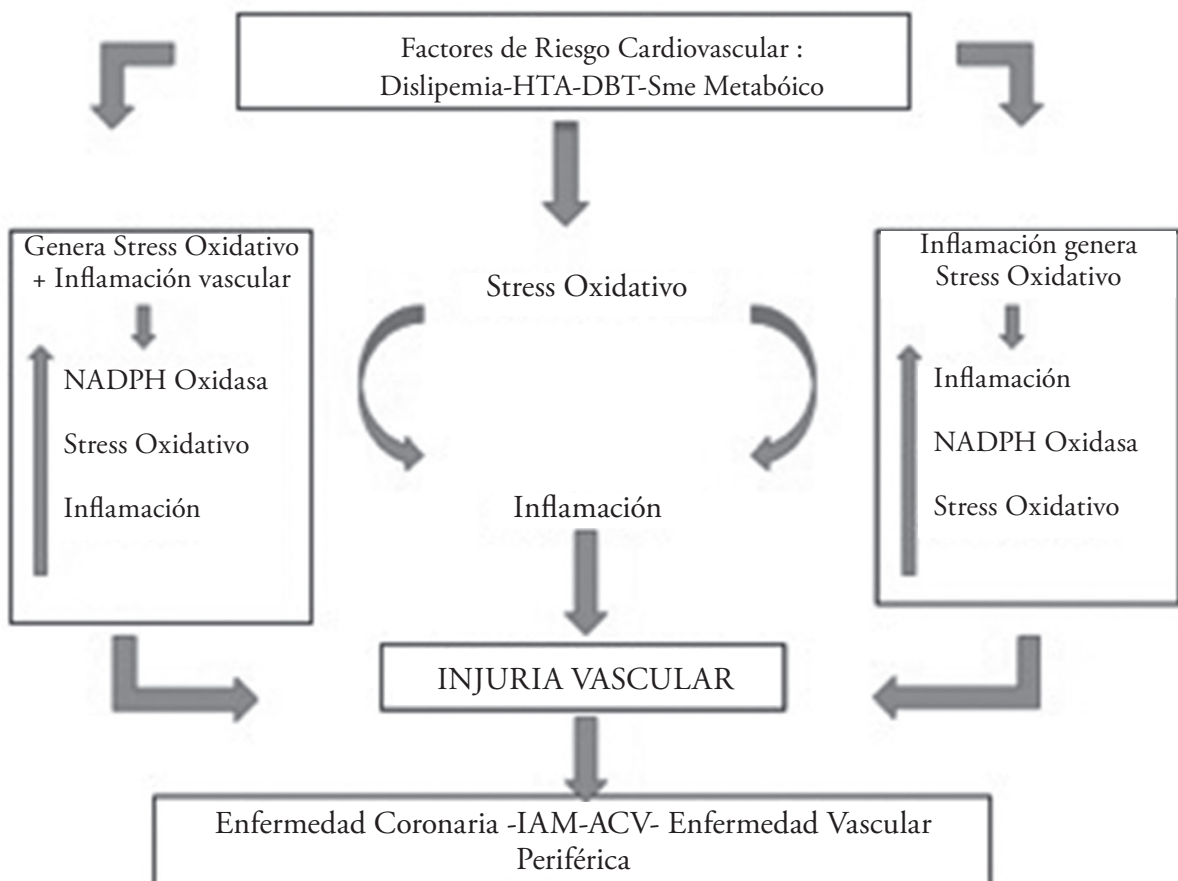
Figura 1. Vías de señalización asociadas a la formación de litiasis renal. Tomada y adaptada de Saeed Khan⁽²⁵⁾



En lo que respecta a la enfermedad cardiovascular, los mecanismos generadores de lesión tisular como la HTA,⁽²⁶⁾ DBT mellitus,⁽²⁷⁾ aterosclerosis⁽²⁸⁾ entre otras, generan aumento del estrés oxidativo con liberación de enzima NADPH oxidasa y de especies reactivas del oxígeno.⁽²⁹⁾ Se produce una disminución del óxido nítrico por el estrés oxidativo y como consecuencia de ello se activan vías de señalización como NFκB MAPK que generan

mayor inflamación, pudiendo culminar en IAM, ACV y enfermedad vascular periférica, entre otras (**Figura 2**).⁽²⁸⁾ En la teoría de Khan,⁽²⁵⁾ quien considera a la formación de litos como una alteración metabólica y no como un evento físico-químico, propone que los trastornos asociados con el estrés oxidativo son un continuo. El estrés introducido por un trastorno puede promover al otro en las circunstancias adecuadas.

Figura 2. Generación de NADPH oxidasa en los diferentes trastornos vasculares inflamatorios. Tomada y adaptada de Adrián Manea⁽²⁸⁾



La segunda asociación se refiere a la presencia de mecanismos litogénicos que contribuyen a la calcificación vascular. Esta relación se basa en que la litogénesis, así como las calcificaciones vasculares, presentan características similares, las cuales se pueden resumir en 4 analogías: 1)

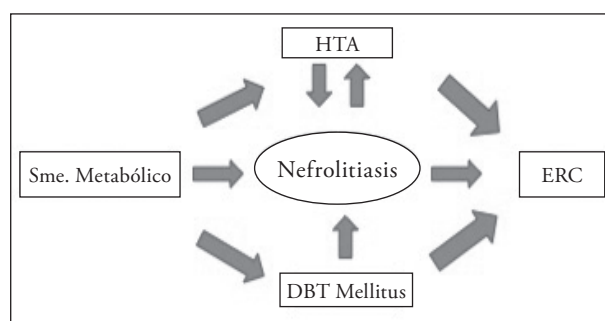
depósitos de minerales cálcicos en placas, como placas ateromatosas en los vasos y placas de Randall en el riñón; 2) necesidad de inhibidores de las calcificaciones, ya que se postula que las mismas serían consecuencia de un déficit funcional de los inhibidores, más que un proceso

activo; 3) proteínas relacionadas al hueso presentes en ambas placas⁽³⁰⁾ y por último; 4) reacción inflamatoria y lesión. Entre estos mecanismos comunes podemos encontrar la presencia de la Proteína Matrix Gla (MGP). Esta proteína es un potente inhibidor de las calcificaciones vasculares y se la puede encontrar en altas concentraciones en el epitelio tubular renal, así como en pulmón, hueso y corazón.⁽³¹⁾ Es sobre-expresada (up regulation) tras la exposición a OxCa y a etilenglicol, un precursor del oxalato. Varios estudios previos han demostrado que esta proteína no sólo es un importante biomarcador asociado con aterosclerosis, sino que también estaría asociada con la formación de cristales en el riñón.⁽³²⁾ Considerando las analogías antes mencionadas el grupo de Kenjiro Kohri, estudió las variantes del gen de MGP y su relación con litiasis renal, tomando como población de estudio a 122 pacientes con historia de litiasis renal, con una edad promedio de 55 años; y 125 pacientes controles sin historia ni antecedentes familiares de litiasis renal, a los que les realizaron análisis genético de polimorfismos de la MGP, encontrando una asociación significativa entre polimorfismo nucleótido simple 11 (SNP11), rs4236, y riesgo de litiasis renal.⁽³³⁾ Este resultado, similar al descrito por Simon et al. en un estudio que evaluó calcificaciones vasculares y riesgo de IAM relacionado a la presencia de polimorfismos genéticos de MGP, relacionan al SNP11 con calcificaciones vasculares y litiasis renal.⁽³⁴⁾ Para confirmar estos hallazgos el grupo de Bin Gao et al. analizó polimorfismos genéticos de MGP en una población mayor de 354 pacientes con litiasis renal y 374 pacientes controles sin historia de litiasis renal, encontrando en el grupo de LR nuevamente que el polimorfismo SNP11 (rs4236) altera la función de la MGP incrementando el riesgo de litiasis renal.⁽³⁵⁾ Estos estudios fueron realizados en pacientes de etnia asiática, por lo tanto tienen limitaciones al momento de generalizar sus resultados debido a las diferencias raciales y genotípicas diferentes en Europa y América.

Respecto a la tercera asociación entre litiasis

renal y enfermedad cardiovascular, mencionamos las alteraciones metabólicas como factores comunes en la patogénesis del desarrollo de ambas patologías (**Figura 3**). En esta última teoría se realiza una asociación ya conocida, de obesidad, síndrome metabólico, DBT e HTA; todos factores de riesgo para el desarrollo de litiasis renal así como de enfermedad cardiovascular.⁽³⁶⁻³⁷⁾

Figura 3. Factores de riesgo comunes en el desarrollo de nefrolitiasis y enfermedad cardiovascular



Tanto la hipertensión como la diabetes y el síndrome metabólico no sólo producen estrés oxidativo, lesión renal e inflamación, sino que también producen cambios en el entorno urinario que promueven la cristalización.⁽²⁵⁾ En el caso de la diabetes, estos cambios promueven específicamente la nefrolitiasis de ácido úrico, ya que se sabe que existe un mecanismo que produce hipocitraturia y disminución del pHu, lo que favorece una mayor precipitación de sales de ácido úrico.⁽³⁷⁻³⁸⁾ Así como los factores de riesgo antes mencionados pueden generar el desarrollo de litiasis renal y enfermedad cardiovascular, por otro lado, la litiasis renal es causa en un 8% del desarrollo de enfermedad renal crónica, otro factor de riesgo para enfermedad y muerte cardiovascular.⁽³⁷⁾

CONCLUSIONES

Considerando todo lo expuesto, se confirma la teoría de que cuando hablamos de LR no sólo nos referimos a una enfermedad limitada al riñón y la vía urinaria, sino que se trata de una enfermedad sistémica, con compromiso y

riesgo de eventos cardiovasculares, tan severos que pueden llevar a la muerte. Esta asociación ya conocida previamente, con mecanismos fisiopatológicos en común, incluyendo los metabólicos, inflamatorios y genéticos, no completamente aclarados todavía, nos hace considerar a los pacientes litiasicos como pacientes de alto riesgo cardiovascular y nos plantea la pregunta de cómo proceder con pacientes litiasicos jóvenes, dado que los estudios han sido realizados en poblaciones de 45 años en adelante.

Los factores de riesgo en común de los pacientes con litiasis renal y enfermedad cardiovascular, tanto el estrés oxidativo y la inflamación, como mecanismos fisiopatológicos de enfermedades sistémicas, seguramente serán complementados con estudios genéticos que logren aclarar y prevenir el alto riesgo cardiovascular de los pacientes con nefrolitiasis.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Liu Y, Li S, Zeng Z, Wang J, Xie L, Li T, et al. Kidney stones and cardiovascular risk: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):402-10.
- 2) Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160-5.
- 3) Serio A, Fraioli A. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron*. 1999;81(Suppl 1):26-30.
- 4) Pinduli I, Spivacow R, del Valle E, Vidal S, Negri AL, Prevgliano H, et al. Prevalence of urolithiasis in the autonomous city of Buenos Aires, Argentina. *Urol Res*. 2006;34(1):8-11.
- 5) Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(3):304-9.
- 6) Elmfeldt D, Vedin A, Wilhelmsson C, Tibblin G, Wilhelmsen L. Morbidity in representative male survivors of myocardial infarction compared to representative population samples. *J Chronic Dis*. 1976;29(4):221-31.
- 7) Hsu CY, Chen YT, Huang PH, Leu HB, Su YW, Chiang CH, et al. The association between urinary calculi and increased risk of future cardiovascular events: A nationwide population-based study. *J Cardiol*. 2016;67(5):463-70.
- 8) Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11(1 Pt 1):46-53.
- 9) Madore F, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):802-7.
- 10) Fabris A, Ferraro PM, Comellato G, Caletti C, Fantin F, Zaza G, et al. The relationship between calcium kidney stones, arterial stiffness and bone density: unraveling the stone-bone-vessel liaison. *J Nephrol*. 2015;28(5):549-55.
- 11) Kim S, Chang Y, Sung E, Kang JG, Yun KE, Jung HS, et al. Association Between Sonographically Diagnosed Nephrolithiasis and Subclinical Coronary Artery Calcification in Adults. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(1):35-41.
- 12) Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg*. 1937;105(6):1009-27.
- 13) Weller RO, Nester B, Cooke SA. Calcification in the human renal papilla: an electron-microscope study. *J Pathol*. 1972;107(3):211-6.
- 14) Stoller ML, Meng MV, Abrahams HM, Kane JP. The primary stone event: a new hypothesis involving a vascular etiology. *J Urol*. 2004;171(5):1920-4.
- 15) Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):831-41.
- 16) Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest*. 2003;111(5):607-16.
- 17) Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol*. 2004;8(2):75-88.
- 18) Baggio B, Gambaro G, Ossi E, Favaro S, Borsatti A. Increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*. 1983;129(6):1161-2.
- 19) Thamilselvan V, Menon M, Thamilselvan S. Oxalate-induced activation of PKC-alpha and -delta regulates

- NADPH oxidase-mediated oxidative injury in renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(5):F1399-410.
- 20) Zuo J, Khan A, Glenton PA, Khan SR. Effect of NADPH oxidase inhibition on the expression of kidney injury molecule and calcium oxalate crystal deposition in hydroxy-L-proline-induced hyperoxaluria in the male Sprague-Dawley rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1785-96.
- 21) Khan SR. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol Res.* 2005;33(5):349-57.
- 22) Toblli JE, Cao G, Casas G, Stella I, Insera F, Angerosa M. NF-kappaB and chemokine-cytokine expression in renal tubulointerstitium in experimental hyperoxaluria. Role of the renin-angiotensin system. *Urol Res.* 2005;33(5):358-67.
- 23) Umekawa T, Chegini N, Khan SR. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by renal epithelial cells in culture on exposure to calcium oxalate, phosphate and uric acid crystals. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(4):664-9.
- 24) Umekawa T, Iguchi M, Uemura H, Khan SR. Oxalate ions and calcium oxalate crystal-induced up-regulation of osteopontin and monocyte chemoattractant protein-1 in renal fibroblasts. *BJU Int.* 2006;98(3):656-60.
- 25) Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res.* 2012;40(2):95-112.
- 26) Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Johnson RJ. Inflammation, angiotensin II, and hypertension. *Hypertension.* 2008;52(5):e135; author reply e136.
- 27) Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8 Suppl 3):S233-6.
- 28) Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: involvement in vascular physiology and pathology. *Cell Tissue Res.* 2010;342(3):325-39.
- 29) Steckelings UM, Rompe F, Kaschina E, Unger T. The evolving story of the RAAS in hypertension, diabetes and CV disease: moving from macrovascular to microvascular targets. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23(6):693-703.
- 30) Boström K. Insights into the mechanism of vascular calcification. *Am J Cardiol.* 2001;88(2A):20E-22E.
- 31) Fraser JD, Price PA. Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein. Implications for the possible functions of matrix Gla protein and for the tissue distribution of the gamma-carboxylase. *J Biol Chem.* 1988;263(23):11033-6.
- 32) Wang L, Raikwar N, Deng L, Yang M, Liang L, Shao C, et al. Altered gene expression in kidneys of mice with 2,8-dihydroxyadenine nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2000;58(2):528-36.
- 33) Gao B, Yasui T, Itoh Y, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. A polymorphism of matrix Gla protein gene is associated with kidney stones. *J Urol.* 2007;177(6):2361-5.
- 34) Herrmann SM, Whatling C, Brand E, Nicaud V, Garipey J, Simon A, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(11):2386-93.
- 35) Lu X, Gao B, Liu Z, Tian X, Mao X, Emmanuel N, et al. A polymorphism of matrix Gla protein gene is associated with kidney stone in the Chinese Han population. *Gene.* 2012;511(2):127-30.
- 36) Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16008.
- 37) Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The new epidemiology of nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(4):273-8.
- 38) Rendina D, De Filippo G, D'Elia L, Strazzullo P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. *J Nephrol.* 2014;27(4):371-6.

Recibido en su forma original: 5 de enero de 2019

En su forma corregida: 14 de enero de 2019

Aceptación final: 23 de enero de 2019

Dra. Anabel Abib

Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM),
Buenos Aires, Argentina

e-mail: anabelabib@hotmail.com