

Litiasis cálcica recidivante y su relación con marcadores séricos metabólicos

RECURRENT CALCIUM LITHIASIS AND ITS RELATIONSHIP WITH SERUM METABOLIC MARKERS

Miguel Ángel Arrabal Polo (1), Miguel Arrabal Martín (1), Sergio Merino Salas (1), Juan Moreno Jiménez (2), Francisco Gutiérrez Tejero (2), Armando Zuluaga Gómez (1)

1) Servicio de Urología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada

2) Servicio de Urología. Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén

Resumen

Introducción: La litiasis de composición cálcica es una enfermedad muy prevalente entre la población adulta. La influencia de la dieta y de los hábitos de vida puede jugar un papel importante en la fisiopatología de la litiasis. Además las alteraciones en las distintas vías metabólicas secundarias a disregulaciones hormonales o por la dieta pueden tener relación con la litiasis cálcica. El objetivo de este estudio es valorar si existe relación entre la litiasis cálcica recidivante y el metabolismo lipídico, glucídico, proteico, tensión arterial y el índice de masa corporal.

Material y métodos: Hemos diseñado un estudio de casos y controles con 120 pacientes, divididos en 2 grupos: Grupo A, 60 pacientes sin litiasis; Grupo B, 60 pacientes con litiasis cálcica recidivante. Se valora presión arterial, índice de masa corporal, niveles de glucosa, lípidos, proteínas, ácido úrico en sangre. En orina se estudia calciuria, natriuria y uricosuria. Se realiza estudio estadístico con test t-student y correlación lineal con programa SPSS 17.0

Resultados: No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación a los niveles de presión arterial entre grupo A y grupo B y tampoco en cuanto al índice de masa corporal. En referencia a los valores sanguíneos de glucosa, lípidos, proteínas o ácido úrico tampoco han existido diferencias significativas. El único factor alterado en el grupo B, que se encuentra de forma elevado estadísticamente significativo es la calciuria, en donde los niveles ascienden a 18,2 mg/dl en grupo B frente a 11,6 mg/dl en grupo A ($p=0.000$). Además hemos encontrado una fuerte relación lineal estadísticamente significativa entre calciuria-natriuria ($R=0,509$) y calciuria-uricosuria ($R=0,496$) [$p=0.000$].

Conclusiones: En la litiasis cálcica recidivante el nivel de calcio en orina es el principal factor alterado en estos pacientes, no habiendo encontrado en nuestro estudio alteraciones en los niveles de las variables estudiadas en relación con el metabolismo lipídico, glucídico o proteico, ni tampoco con los niveles de presión arterial o el índice de masa corporal.

Palabras clave: Litiasis cálcica recidivante, lípidos, tensión arterial, glucemia.

Abstract

Introduction: The composition of calcium stones is a very common disease among adults. The influence of diet and lifestyle can play an important role in the pathophysiology of urolithiasis. Besides alterations in the various secondary metabolic pathways dysregulations hormonal or diet may be associated with calcium stones. The aim of this study is to assess the correlation between recurrent calcium stones and lipid metabolism, carbohydrate, protein, blood pressure and body mass index.

Material and methods: We designed a case-control study with 120 patients divided into 2 groups: Group A, 60 patients without stones, Group B, 60 patients with recurrent calcium stones. Is assessed blood pressure, body mass index, glucose, lipids, proteins, blood uric acid. Calciuria, uricosuria and natriuria in urine were studied. Statistical analysis was performed with student t-test and linear correlation with SPSS 17.0.

Results: We found no statistically significant differences regarding blood pressure levels between group A and group B and not in terms of body mass index. In reference to blood levels of glucose, lipids, proteins or uric acid have not been significant differences. The only factor altered in group B, which is so high is statistically

significant calciuria, where levels rise to 18.2 mg / dl in group B compared with 11.6 mg / dl in group A ($p = 0.000$). We also found a strong statistically significant linear relationship between calciuria-natriuria ($R = 0.509$) and urinary calcium-uricosuria ($R = 0.496$) [$p=0.000$].

Conclusion: Recurrent calcium stones in the urinary calcium level is the main causal factor in these patients, not finding in our study changes in the levels of the variables studied in relation to lipid metabolism, carbohydrate or protein, nor with the levels blood pressure or body mass index.

Keywords: Recurrent calcium stones, lipids, blood pressure, glycemia.

1. Introducción

La litiasis urinaria de composición cálcica tiene un origen multifactorial en relación con múltiples alteraciones sanguíneas, urinarias y óseas, siendo la hipercalciuria la más frecuentemente encontrada (1). En los últimos años hemos asistido a un aumento progresivo y constante de la incidencia de litiasis renal, que incluso se ha llegado a duplicar en los últimos 20-30 años (2). Actualmente se considera a la litiasis urinaria (y en su defecto a la litiasis cálcica por ser la más prevalente) como la tercera causa más frecuente de patología del tracto urinario, siendo 2 veces más frecuente en el hombre que en la mujer y con una tasa de recidiva entre el 50-70% a los 10 años tras el primer episodio de litiasis (3). De ahí la importancia de esta enfermedad, por su elevada prevalencia, incidencia y altos costes derivados de su tratamiento en fase aguda como para la resolución del episodio litiásico. Uno de los factores que se asocian con la presencia de esta patología es la dieta, considerada actualmente como factor de riesgo para presentar esta enfermedad. Las modificaciones en los hábitos dietéticos así como en la ingesta de líquidos y el tipo de líquidos ingeridos pueden modificar el metabolismo mineral sanguíneo y urinario y favorecer la prevención de la formación de cálculos cálcicos urinarios (4-7). En la valoración del enfermo con litiasis cálcica es importante no sólo realizar una adecuada historia clínica en la que se reflejen los hábitos dietéticos o la ingesta hídrica, sino que debemos valorar también el metabolismo fosfocálcico, el metabolismo óseo y la presencia o no de anomalías estructurales en la vía genitourinaria que puedan explicar la fisiopatología y el mecanismo de formación de la litiasis cálcica (8). Para ello es fundamental la realización de un estudio metabólico completo que nos permita llegar a un diagnóstico para poder acceder a un tratamiento preventivo de los episodios de litiasis cálcica (9). En los últimos años se intenta estudiar la posible relación entre hipertensión arterial, diabetes mellitus y alteraciones del metabolismo lipídico

con la presencia de litiasis cálcica (fundamentalmente oxalato cálcico), así como la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la litiasis de composición cálcica (2).

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la relación entre el metabolismo lipídico, glucídico, proteico y del ácido úrico y la litiasis cálcica recidivante, así como valorar si existe relación o no entre la principal alteración metabólica (hipercalciuria) de los pacientes con litiasis cálcica con algunos de los parámetros de dichos metabolismos antes referidos.

2. Materiales y métodos

Hemos realizado un estudio de casos y controles con un total de 120 pacientes distribuidos en 2 grupos:

- Grupo A: 60 pacientes sin litiasis cálcica
- Grupo B: 60 pacientes con litiasis cálcica recidivante.

Los pacientes fueron seleccionados del área de Jaén, Almería y Granada entre el año 2006-2010 y provienen de la Unidad de Litotricia del Hospital Universitario San Cecilio y de consultas externas de Urología.

Consideramos litiasis cálcica recidivante la presencia de 2 episodios de litiasis en 2 años o más de 2 en 5 años.

La composición de los cálculos en los pacientes del grupo B, fue: oxalato cálcico monohidrato, 14 casos; oxalato cálcico dihidrato, 14 casos; oxalato cálcico monohidrato y dihidrato, 15 casos; oxalato y fosfato cálcico, 17 casos. La composición de fosfato cálcico fue en un porcentaje menor que la de oxalato cuando existió una composición mixta del cálculo.

- Criterios de Inclusión: Pacientes sin litiasis o con litiasis cálcica recidivante entre 25 y 60 años. Los casos fueron escogidos de la Unidad de Litotricia y Litiasis del Hospital

San Cecilio, siendo pacientes del área geográfica de Andalucía Oriental, que fueron remitidos a nuestra Unidad para tratamiento y estudio de litiasis renal recidivante. Los controles fueron escogidos del mismo área de población que los casos para que fueran representativos de la población a la que pertenecían los casos.

- Criterios de Exclusión: Pacientes con alteraciones metabólicas genéticas o congénitas, pacientes con hiperlipemias familiares, hipertensión arterial secundaria a patología orgánica, pacientes con obesidad por trastornos metabólicos diagnosticados, pacientes en tratamiento con fármacos que interfieran en el metabolismo lipídico y glucídico y pacientes sin insuficiencia renal.

VARIABLES DE ESTUDIO

Hemos medido en cada paciente peso (kilogramos), altura (centímetros), índice de masa corporal (IMC) (Kilogramos/metro²), tensión arterial (TA) sistólica y diastólica (mmHg), glucosa en ayunas (mg/dl), ácido úrico (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), proteínas totales (g/dl), uricosuria 24 horas (mg/dl), natriuria 24 horas (mEq/l) y calciuria 24 horas (mg/dl), diuresis 24 h (ml), urea orina 24 horas (mg/dl), creatinina orina 24 horas (mg/dl). El estudio metabólico en orina se ha obtenido de la media de dos muestras realizadas por paciente.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Hemos realizado estudio estadístico aplicando el test t-student para comparar las variables anteriormente descritas entre el grupo A y el grupo B. Hemos analizado si existe correlación lineal entre distintas variables aplicando el test de correlación de Pearson. El estudio ha sido realizado con el programa estadístico SPSS 17.0. Consideramos nivel de significación estadística $p \leq 0.05$. Hemos realizado representación gráfica de los resultados más significativos del estudio.

COMITÉ ÉTICO

Los pacientes fueron informados de la realización del estudio y dieron su consentimiento para participar en el mismo.

3. Resultados

En el estudio han participado 120 pacientes (33 hombres y 27 mujeres en el grupo A; 37 hombres y 23 mujeres en el grupo B; no diferencias significativas). La edad media de los pacientes del grupo A fue de 49,9 años y en el grupo B de 45,9 años ($p=0.10$), no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación a la tensión arterial ni al IMC entre los pacientes pertenecientes al grupo A con respecto a los del grupo B (TA sistólica 129,9 mmHg Grupo A vs 125,3 mmHg Grupo B, $p=0.15$; TA diastólica 72,8 mmHg Grupo A vs 73,4 mmHg Grupo B, $p=0.81$; IMC 28,3 Grupo A vs 27,7 Grupo B, $p=0.62$). Estos datos pueden consultarse en la tabla 1.

	Grupo A	Grupo B	p
Edad (años)	49,9 ± 14,1	45,9 ± 12,1	0.10
Peso (Kg)	76,4 ± 16,4	77,6 ± 14,9	0.70
Altura (cm)	165 ± 8,3	167 ± 9,8	0.31
TA sistólica (mmHg)	129,9 ± 16,4	125,3 ± 14,7	0.15
TA diastólica (mmHg)	72,8 ± 11,6	73,4 ± 10,5	0.81
IMC (Kg/m ²)	28,3 ± 6	27,7 ± 4,4	0.62

Tabla 1. Relación de variables antropométricas y TA entre los pacientes del estudio. Se representa el valor medio ± desviación estándar

En relación al metabolismo lipídico, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de colesterol total (205 mg/dl Grupo A vs 209,1 mg/dl Grupo B, $p=0.60$), HDL-colesterol (55,5 mg/dl Grupo A vs 54,4 mg/dl Grupo B, $p=0.70$) y triglicéridos (124,7 mg/dl Grupo A vs 122,8 Grupo B, $p=0.90$). Lo mismo ha ocurrido con el metabolismo glucoproteico, en donde no han existido diferencias entre los valores de glucosa en ayunas (99,2 mg/dl Grupo A vs 96,7 mg/dl Grupo B, $p=0.54$), proteínas totales (7,5 mg/dl Grupo A vs 7,4 mg/dl Grupo B, $p=0.38$) y ácido úrico (5,4 mg/dl Grupo A vs 5,1 mg/dl Grupo B, $p=0.23$).

En cuanto a los valores urinarios de aquellos parámetros más relacionados con la dieta como la natriuria, la uricosuria y la calciuria, solo han existido diferencias significativas en los valores de calcio urinario (11,6 mg/dl Grupo A vs 18,2 mg/dl Grupo B, $p=0.000$). Estos datos pueden consultarse en la tabla 2.

	Grupo A	Grupo B	P
Glucosa (mg/dl)	99,2 ± 20,1	96,6 ± 24,4	0.54
Ácido úrico (mg/dl)	5,4 ± 1,3	5,1 ± 1,1	0.23
Colesterol T (mg/dl)	205 ± 38,6	209,1 ± 44,9	0.60
HDLC (mg/dl)	55,5 ± 17,2	54,4 ± 14,5	0.70
Triglicéridos (mg/dl)	124,7 ± 76,8	122,8 ± 77,5	0.90
Proteínas T (mg/dl)	7,5 ± 0,5	7,4 ± 0,5	0.38
Natriuria (mEq/l)	104,1 ± 51,3	116,5 ± 44,6	0.17
Uricosuria (mg/dl)	37,2 ± 21,9	35,9 ± 15,3	0.73
Calciuria (mg/dl)	11,6 ± 6,6	18,2 ± 9,1	0.000
Diuresis (ml)	1932 ± 745	1909 ± 701	0.86
Urea orina (mg/dl)	1430 ± 620	1413 ± 581	0.87
Creatinina orina (mg/dl)	88,3 ± 45,3	92,5 ± 44,8	0.61

Tabla 2. Relación de las principales variables séricas y urinarias estudiadas entre los pacientes pertenecientes al estudio. Se representa el valor medio ± desviación estándar

Hemos analizado la posible relación lineal entre la única variable estadísticamente significativa entre los grupos (calciuria) con el resto de variables, encontrando únicamente relación lineal estadísticamente significativa entre los niveles de calciuria y natriuria ($R=0,509$; $p=0.000$) [Figura 1], entre los niveles de calciuria y uricosuria ($R=0,496$; $p=0.000$) [Figura 2] y entre los niveles de calciuria y HDL-colesterol ($R=0,173$; $p=0.023$). Se ha calculado el coeficiente de determinación para estas variables estudiadas obteniendo un R^2 de 0.029 entre HDL-calciuria, que significa que un 2,9% de la calciuria puede ser explicada por la concentración de HDL-colesterol en sangre; un R^2 0.24 entre uricosuria-calciuria, que da a entender que el 24% de la calciuria es explicada por la concentración de ácido úrico en orina; y un R^2 de 0.26 entre natriuria-calciuria, es decir, el 26% de la calciuria es explicada por los niveles de sodio en orina.

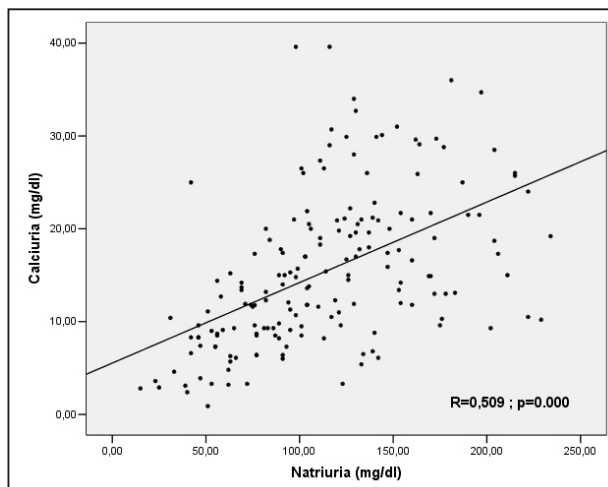


Figura 1. Relación lineal entre calciuria y natriuria

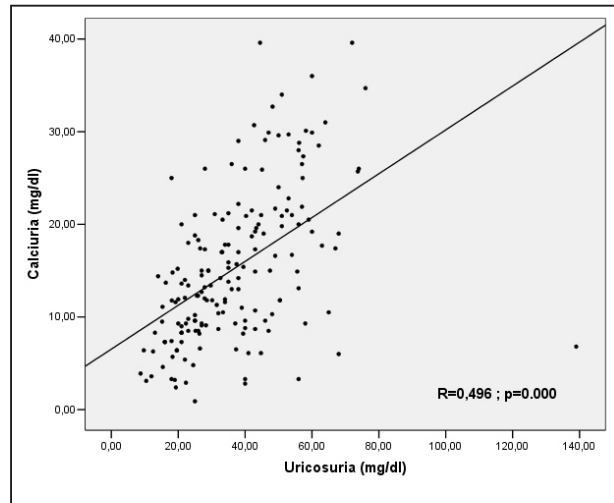


Figura 2. Relación lineal entre calciuria y uricosuria

4. Discusión

DIETA Y LITIASIS CÁLCICA

La nutrición y la dieta se consideran actualmente como un factor de riesgo importante e independiente en los pacientes con litiasis de composición cálcica. En pacientes formadores de litiasis de oxalato cálcico y una dieta habitual sin modificaciones son más evidentes las alteraciones en los niveles de citrato, calcio y úrico en orina así como el volumen de diuresis, que en aquellos pacientes con litiasis cálcica, en lo que se ha modificado la ingesta alimenticia e hídrica y establecido una dieta equilibrada y estandarizada. Así por ejemplo, en pacientes sin modificaciones en la dieta se observa más prevalencia de hipocitraturia, hipercalciuria, hiperuricosuria y bajo volumen de diuresis que en aquellos en los que se interviene en su dieta diaria. Además en estos pacientes se han identificado el alcohol, las proteínas y la baja ingesta de líquidos como los principales factores de riesgo dietéticos en pacientes con litiasis de oxalato cálcico (4).

Grases et al, divide según el tipo de litiasis cálcica los factores de riesgo dietéticos. En la litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar es fundamental limitar los alimentos ricos en oxalato y aumentar la ingesta de inhibidores como citrato y fitato. En la litiasis de oxalato cálcico monohidrato de cavidad es importante limitar la ingesta de proteínas de origen animal para reducir la excreción de ácido úrico, además de limitar la ingesta de alimentos ricos en oxalato y aumentar la ingesta de citrato. Para la

litiasis de oxalato cálcico dihidrato recomienda limitar la ingesta de sal y de proteínas de origen animal, así como realizar una dieta normocálcica. En las litiasis mixtas de oxalato-fosfato cálcico son recomendables también la dieta normocálcica y reducir la ingesta de proteínas, así como mantener un pH en torno a 6 o por debajo de 6. Se debe reducir la ingesta de alimentos ricos en fosfato únicamente en litiasis de fosfato cálcico en los que se demuestre la existencia de hiperfosfaturia (5).

Otro factor muy importante a tener en cuenta es la ingesta de líquido, fundamentalmente agua, siendo determinante la composición de la misma. Aguas pobres en calcio pueden provocar un aumento en la excreción de oxalato urinario y sin embargo aguas duras, ricas en calcio no parecen aumentar el riesgo litógeno en estos pacientes (7). En pacientes con litiasis oxalato cálcico asociada con hipocitraturia, se recomienda por el contrario la ingesta de alimentos ricos en sodio, puesto que disminuye el riesgo de sobresaturación urinaria calcio-oxalato (10).

ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LITIASIS CÁLCICA

En estudios epidemiológicos con un elevado número de pacientes se ha observado que el peso no es un factor determinante por sí solo en la incidencia de la litiasis urinaria, si bien, es posible que predisponga a un mayor riesgo de enfermedades renales y a una excreción más elevada de ácido úrico (2). Sin embargo, en nuestro estudio ni el peso ni el índice de masa corporal han jugado un papel determinante en los pacientes con litiasis cálcica recidivante. Incluso en los pacientes del grupo control sin litiasis el IMC ha sido más elevado (28,3) que en el grupo de litiasis cálcica recidivante (27,7), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Pensamos que el peso y el índice de masa corporal pueden jugar un papel más determinante en la litiasis de ácido úrico, ya que ese tipo de pacientes presentan más riesgo de hiperuricemia y secundariamente una mayor excreción de ácido urinario.

En nuestro estudio no han existido diferencias estadísticamente significativas en relación a los niveles de uricemia ni uricosuria, pero si una fuerte relación positiva estadísticamente significativa entre niveles de uricosuria y calciuria

($R=0,496$; $p=0.000$), es decir a mayores niveles de ácido úrico en orina, mayor será la excreción de calcio urinario y por tanto mayor el riesgo litógeno.

METABOLISMO LIPÍDICO Y LITIASIS CÁLCICA

Estudios experimentales en ratas como los de Kajiwaka han demostrado que una dieta rica en colesterol aumenta formación de microlitiasis y que el tratamiento con ácido eicosapentaenoico puede prevenir la formación de dichos cristales (11). Este mismo efecto preventivo ha sido observado en los estudios de Baggio y Yasui (12,13). En nuestro trabajo no hemos observado diferencia en los niveles de lípidos entre los dos grupos. Ni el colesterol, ni los triglicéridos se han mostrado como factores determinantes de litiasis cálcica en ninguno de los dos grupos y además la prevalencia de dislipemia entre grupo A y grupo B fue similar. El 26,4% de los pacientes del grupo A la presentaban, frente al 29,5% del grupo B. Parece ser que modificaciones y cambios en la excreción de lípidos en la orina pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la litiasis urinaria (14,15).

METABOLISMO PROTEICO Y LITIASIS CÁLCICA

La elevada ingesta de proteínas animales puede disminuir el pH y la excreción de citrato urinario, además de aumentar la calciuria, la fosfaturia y favorecer la pérdida de masa ósea y por tanto contribuir a la formación de litiasis cálcica (16). El incremento del riesgo litógeno en estos pacientes puede deberse al efecto de las proteínas sobre los lípidos de membrana, en especial el ácido araquidónico, que juega un papel fundamental en la patogénesis de la hipercalciuria (17).

En nuestro estudio las proteínas totales en plasma no presentaron diferencias significativas entre grupo A y grupo B, no siendo este un factor determinante entre los pacientes con litiasis cálcica recidivante.

METABOLISMO GLUCÍDICO Y LITIASIS CÁLCICA

No está claro la relación entre diabetes mellitus y litiasis cálcica. En general si parece existir una relación global entre

diabetes mellitus y nefrolitiasis, pero sobretodo en pacientes con litiasis de ácido úrico (18). Sin embargo se ha observado en algún estudio que incluso la prevalencia de litiasis de oxalato cálcico puede ser mayor en pacientes diabéticos que no diabéticos (2,19).

La hiperinsulinemia postprandial puede jugar un papel importante en la excreción de calcio en orina y por tanto favorecer la litogénesis, por modificaciones a nivel tubular (20,21). En nuestro estudio la prevalencia de diabetes mellitus fue mayor en los pacientes del grupo B (31,4%) con respecto al grupo A (27,8%), pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Incluso los niveles basales de glucosa fueron ligeramente superiores en el grupo A con respecto al grupo B, pero sin diferencias estadísticamente significativas igualmente. Esto nos lleva a pensar que actualmente no está clara la asociación independiente entre litiasis cálcica y alteraciones del metabolismo glucídico.

METABOLISMO DEL SODIO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON LA LITIASIS CÁLCICA

Existen en la literatura numerosos trabajos transversales que han estudiado la relación entre litiasis renal e hipertensión arterial. En general coinciden en que la presencia de hipertensión arterial va unida a una mayor excreción de calcio en orina, y por tanto un mayor riesgo litógeno (2,22-25). Lo que si parece evidente es que los pacientes con hipertensión arterial no tratada o tratados en monoterapia con calcio antagonistas presentan unos niveles de excreción de calcio en orina mayores y estadísticamente significativos, que aquellos que se tratan con tiacidas o beta bloqueantes. Esto es debido a que estos fármacos reducen la excreción de calcio en orina y por tanto disminuyen el riesgo litógeno (26).

Además a mayores niveles de calcio en orina también son mayores los niveles de sodio y de úrico. En relación a esto, en nuestro estudio únicamente el calcio ha sido el factor determinante entre los grupos. La calciuria fue estadísticamente mayor en el grupo B con respecto al grupo A (18,2 vs 11,6 respectivamente; $p=0.000$) y además se relaciono linealmente de forma positiva y estadísticamente significativa con los

niveles de sodio en orina ($R=0,509$; $P=0.000$), es decir, a mayor nivel de sodio en orina, mayor nivel de calciuria.

Como conclusión, en nuestro estudio hemos encontrado únicamente una fuerte asociación de la litiasis cálcica con los niveles de calciuria y además estos niveles se relacionan de manera muy significativa con la excreción urinaria de sodio y úrico. Si bien en sangre no hemos encontrado diferencias destacables en ningún parámetro del metabolismo proteico, lipídico o glucídico.

Tampoco hemos encontrado diferencias en el IMC ni en el peso de los pacientes. Quizá en la litiasis cálcica estos factores tengan menor importancia que en otro tipo de litiasis, como la de ácido úrico. No obstante, deben llevarse a cabo más estudios prospectivos y con seguimiento prolongado, que nos permitan dilucidar la importancia o no de estos factores en la litiasis cálcica.

Referencias

1. Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA et al. Study of the physical-chemical factors in patients with renal litiasis. Arch Esp Urol. 2006; 59: 583-594.
2. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008; 17: 304-309.
3. Amaro C, Goldberg J, Amaro J et al. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. Int Braz J Urol. 2005; 31: 29-33.
4. Siener R, Schade N, Nicolay C et al. The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for Stone formation in recurrent calcium oxalate Stone patients. J Urol. 2005; 173: 1601-1605.
5. Grases F, Costa Bauza A, Prieto R. Renal lithiasis and nutrition. Nutrition Journal. 2006; 5: 23-29.
6. Leonetti F, Dussol B, Berthezene P et al. Dietary and urinary risk factors for stones in idiopathic calcium stone formers compared with healthy subjects. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13: 617-622.
7. Caudarella R, Rizzoli E, Buffa A et al. Comparative study of the influence of 3 types of mineral wáter in patients with idiopathic calcium lithiasis. J Urol. 1998; 159: 658-663.
8. Vella M, Karydi M, Coraci G et al. Pathophysiology and clinical aspects of urinary lithiasis. Urol Int. 2007; 79 Suppl 1: 26-31.

9. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50: 823-831.
10. Stoller M, Chi T, Eisner B et al. Changes in urinary stone risk factors in hypocitraturic calcium oxalate stone formers treated with dietary sodium supplementation. *J Urol.* 2009; 181: 1140-1144.
11. Kajiwaka H. The influence of dietary lipids on nephrolithiasis in rats. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1998; 89: 931-938.
12. Yasui T, Suzuki S, Itoh I et al. Eicosapentaenoic acid has a preventive effect on the recurrence of nephrolithiasis. *Urol Int.* 2008; 81: 135-138.
13. Baggio B, Budakovic A. Fatty acids and idiopathic calcium nephrolithiasis. *Urol Int.* 2005; 75: 97-101.
14. Boonla C, Youngjermchan P, Pumpaisanchai S et al. Lithogenic activity and clinical relevance of lipids extracted from urines and stones of nephrolithiasis patients. *Urol Res.* 2001; 39: 9-19.
15. Khan SR, Glenton P, Backov R et al. Presence of lipids in urine, crystals and stones: Implications for the formation of kidney stones. *Kidney Int.* 2002; 62: 2062-2072.
16. Amanzadeh J, Gitomer WL, Zerwekh J et al. Effect of high protein diet on stone-forming propensity and bone loss in rats. *Kidney Int.* 2000; 8: 1278-1284.
17. Baggio B. Protein diet and hypercalciuria. *Kidney Int.* 2004; 65: 1970.
18. Lieske J, Peña de la Vega L, Gettman M et al. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: A population-based case-control study. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 897-904.
19. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 468-469.
20. Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U et al. Postprandial hyperinsulinaemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal. *Urol Res.* 1997; 25: 49-58.
21. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP et al. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 292: F66-F75.
22. Robertson WG, Peacock M, Baker M et al. Studies on the prevalence and epidemiology of urinary stone disease in men in Leeds. *Br J Urol.* 1983; 55: 595-598.
23. Cirillo M, Laurenzi M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. *J Hypertens.* 1988; 6 : S484-S486.
24. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ.* 1990; 300: 1234-1236.
25. Soucie JM, Coates RJ, McClellan W et al. Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 487-495.
26. Quereda C, Orte L, Sabater J et al. Urinary calcium excretion in treated and untreated essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 1058-1065.