

Síndrome metabólico y litiasis urinaria de ácido úrico

Metabolic syndrome and urinary acid stones

Alberto Lancina Martín, Paula Portela Pereira, Darío Vázquez-Martul Pazos, Daniel López García, José María Sánchez Merino, Marcos Aller Rodríguez M, Cipriano Lamas Meilán y Dolores Rey Fraga

Servizo de Uroloxía. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Resumen

Introducción: Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la asociación de urolitiasis con una serie de enfermedades de reconocido riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Es nuestro objetivo determinar la frecuencia del síndrome metabólico en una serie de pacientes diagnosticados en nuestro Servicio de cálculos de ácido úrico.

Material y métodos: Se incluye un total de 71 pacientes diagnosticados de litiasis de ácido úrico, 46 varones y 25 mujeres, con una edad media de 62,4 años. La lateralidad y localización del cálculo se confirma por ecografía y/o tomografía axial computerizada. Se establece el diagnóstico del síndrome metabólico siguiendo los criterios propuestos por el NCEP-ATP III. Se realiza análisis estadístico con test de chi-cuadrado aplicando corrección de Yates.

Resultados: Se observó síndrome metabólico en 49 pacientes (69,0%), muy por encima del 31% de la frecuencia reportada para la población española ($p < 0.0001$). Además se comprobó descenso de HDL-colesterol sérico en 59 pacientes (83,1%), obesidad abdominal en 48 (67,8%), hipertensión arterial en 46 (64,8%), hipertrigliceremia en 39 (54,9%) e hiperglucemia en 31 (43,7%), mostrando todos estos factores diferencias estadísticamente significativas en relación con los datos registrados para la población general española.

Conclusiones: Existe una marcada relación entre litiasis de ácido úrico y síndrome metabólico, como también para cada uno de los factores que constituyen el síndrome metabólico, con porcentajes que están muy por encima de su frecuencia poblacional registrada en España.

Palabras clave: Urolitiasis, ácido úrico, síndrome metabólico.

Abstract

Introduction: Epidemiologic studies have reported association between urolithiasis with cardiovascular diseases as type 2 diabetes, arterial hypertension and metabolic syndrome. This study was conducted to examine the proportion of metabolic syndrome in patients with uric acid stones.

Materials and methods: 71 patients with uric acid stones were included, 46 males and 25 females, mean age was 62.4 years. Diagnosis of stone laterality and localization was confirmed by ultrasonography and/or computerized axial tomography. Metabolic syndrome definition was made according of criteria proposed by NCEP-ATP III. Chi-square test with correction of Yates was used to assess the statistical significance of differences.

Results: Metabolic syndrome were observed in 49 patients (69.0%), significantly higher than 31% rate reported for Spanish population ($p < 0.0001$). In addition, it was found decrease serum HDL-cholesterol in 59 patients (83.1%), abdominal obesity in 48 (67.8%), high blood pressure in 46 (64.8%), hypertriglyceremia in 39 (54.9%) and hyperglycemia in 31 (43.7%), all of that was significantly more frequent than data reported for Spanish population.

Conclusions: Uric acid stones were positively associated with metabolic syndrome, as well as for each of the factors of metabolic syndrome, with rates higher than registered in Spanish population.

Keywords: Urolithiasis, uric acid, metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la asociación de urolitiasis con una serie de enfermedades de reconocido riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Esta relación ha podido observarse de una forma bidireccional (Figura 1).

El síndrome metabólico se define por la presencia de obesidad abdominal, descenso de HDL-colesterol sérico, hipertrigliceremia, hipertensión arterial y/o hiperglucemia, factores todos ellos que tienen un marcado riesgo para diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (1). Su prevalencia va en aumento, con incremento progresivo en relación con mayor edad. En Estados Unidos se observa del 35.2 al 40.1%

de la población (2). En España, el estudio DARIOS revela una prevalencia del 31% para la población adulta, 32% en varones y 29% en mujeres (3). Se considera secundario a un aumento de la resistencia a insulina y a la existencia de un estado proinflamatorio. Se ha establecido una relación entre este síndrome y la mayor predisposición a formar cálculos urinarios, en especial de ácido úrico. El objetivo del estudio es determinar la frecuencia de síndrome metabólico en una serie de pacientes diagnosticados en nuestro Servicio de cálculos de ácido úrico.

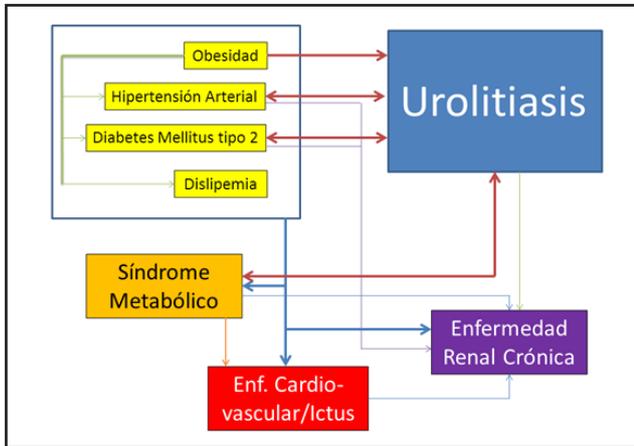


Figura 1. Asociación de litiasis, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica. La urolitiasis está asociada a obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia, factores constituyentes del síndrome metabólico. Todas estas patologías tienen riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y de enfermedad renal crónica, como también los pacientes con urolitiasis.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio recoge un total de 71 pacientes diagnosticados de litiasis de ácido úrico en nuestra Unidad de Litiasis, de forma correlativa desde enero de 2011 hasta enero de 2012, suponiendo 46 varones y 25 mujeres, con una edad media de 62,4 años (Tabla 1). Se incluyen todos los casos con cálculos de ácido puro o mixtos con calcio, siempre que la proporción de ácido úrico fuera superior al 50 por 100 de la masa total del cálculo. Se describe lateralidad y localización del cálculo por ecografía y/o tomografía axial computerizada. Se determina pH de orina, ácido úrico en sangre y creatinina plasmática.

Número de pacientes	71	pH orina <5,5	66 (93,0%)
Sexo	Varones 46 (64,8%) Mujeres 25 (35,2%)	Hiperuricemia	48 (67,6%)
Edad (años)	Media 62,4 Rango 40-86	Función renal	Normal 46 (64,8%) Alterada 25 (35,2%)
Composición del cálculo	Ácido úrico puro 43 (60,6%) Ácido úrico mixto 28 (39,4%)	Localización del cálculo	Renal 63 (88,7%) Ureteral 45 (63,4%) Vesical 2 (2,8%)
Tipo de litiasis	Única 15 (21,1%) Recurrente 56 (78,9%)	Tratamiento médico	Profilaxis general 71 (100%) Alcalinizantes orina 71 (100%) Alopurinol 39 (54,9%)
Lateralidad	Unilateral 41 (57,8%) Bilateral 30 (42,2%)	Tratamiento invasivo	Derivación urinaria 24 (33,8%) Litotricia extracorpórea 29 (40,8%) Cirugía endoscópica 4 (5,6%)

Todos recibieron tratamiento médico disolvente y/o profiláctico mediante medidas preventivas generales (ingesta acuosa, dieta y estilo de vida) y tratamiento farmacológico con alcalinizantes urinarios (citrato potásico, bicarbonato sódico y/o acetazolamida). En 39 pacientes con hiperuricemia se añadió alopurinol a dosis de 100 a 300 mg al día. En 44 pacientes se precisaron procedimientos invasivos. Se realizó derivación urinaria en 24 con finalidad desobstructiva o previa a realización de litotricia extracorpórea en cálculos voluminosos. En 29 se practicó litotricia extracorpórea por fracaso del tratamiento disolvente. Además en 4 pacientes se realizó cirugía endoscópica, en 3 casos ureteroscopia y en otro caso nefrolitotomía percutánea.

Se establece el diagnóstico del síndrome metabólico de acuerdo con los criterios propuestos por el National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (4) (Tabla 2), donde deben existir tres o más factores para su confirmación. Se determina la frecuencia del síndrome metabólico y cada uno de los factores en el total de la serie, y en relación al sexo. Se comparan los resultados entre varones y mujeres, como también del total de la serie con los datos reportados por el estudio DARIOS para la población en España (5). Para el análisis estadístico se emplea el programa G-Stat 2.0, realizando test de chi-cuadrado con corrección de Yates.

Factor	Criterio
Elevada longitud de cintura abdominal	>102 cm en varones >88 cm en mujeres
Reducido HDL-colesterol sérico o tratamiento por esta patología	<40 mg/dl en varones <50 mg/dl en mujeres
Elevados triglicéridos séricos o tratamiento por esta patología	≥150 mg/dl
Elevada tensión arterial o tratamiento por esta patología	Sistólica ≥130 mmHg Diastólica ≥85 mmHg
Elevada glucemia en ayuno o tratamiento por esta patología	≥100 mg/dl

≥3 factores son diagnósticos de síndrome metabólico

RESULTADOS

Cumplían criterios de síndrome metabólico 49 pacientes (69,0%), 20 con 3 factores, 17 con 4 y 12 con 5. Comparado con el porcentaje de síndrome metabólico observado en la población española en el estudio DARIOS (31%), se observan diferencias significativas (p<0.0001). Con respecto al sexo, la asociación a síndrome metabólico fue mayor en mujeres que en varones pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

	Total n.71	Varones n.46	Mujeres n.25	p Chi-Cuadrado*	España Prevalencia ^b	p Chi-Cuadrado ^c
Síndrome metabólico	49 (69,0%)	28 (60,9%)	21 (84,0%)	0.08	31,0%	<0.0001

NÚMERO DE FACTORES

	0	1	2	3	4	5
0	1 (1,4%)	1 (2,2%)	0	0	0	0
1	8 (11,3%)	6 (13,0%)	2 (8,0%)	0	0	0
2	13 (18,3%)	11 (23,9%)	2 (8,0%)	0	0	0
3	20 (28,2%)	10 (21,7%)	10 (40,0%)	0	0	0
4	17 (23,9%)	9 (19,6%)	8 (32,0%)	0	0	0
5	12 (16,9%)	9 (19,6%)	3 (12,0%)	0	0	0

*Yerriandis-Bergiel D et al. Estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2012;65:243-8 (3)
^b respecto al sexo
^c respecto a población española

En relación a cada factor del síndrome metabólico por separado, se observó descenso de HDL-colesterol sérico en 59 pacientes (83,1%), obesidad abdominal en 48 (67,8%), hipertensión arterial en 46 (64,8%), hipertrigliceremia en 39 (54,9%) e hiperglucemia en 31 (43,7%), mostrando para cada factor diferencias significativas respecto a los datos del estudio DARIOS reportados para la población española (Tabla 4).

	Total n.71	Varones n.46	Mujeres n.25	p Chi-Cuadrado*	España Prevalencia ^b	p Chi-Cuadrado ^c
Reducido HDL-colesterol sérico o tratamiento por esta patología	59 (83,1%)	38 (82,6%)	21 (84,0%)	0.86	41,0% ^d	<0.001
Elevada longitud de cintura abdominal	48 (67,6%)	29 (63,0%)	19 (76,0%)	0.39	29,0%	<0.001
Elevada tensión arterial o tratamiento por esta patología	46 (64,8%)	27 (58,7%)	19 (76,0%)	0.23	43,0%	0.003
Elevados triglicéridos séricos o tratamiento por esta patología	39 (54,9%)	27 (58,7%)	12 (48,0%)	0.53	-	-
Elevada glucemia en ayunos o tratamiento por esta patología	31 (43,7%)	19 (41,3%)	12 (84,0%)	0.76	13,0%	<0.001

*Graw M et al. Estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2011;64:295-304 (5)
^b respecto al sexo
^c respecto a población española
^d colesterol total >250 mg/dl

DISCUSIÓN

Existen ya suficientes evidencias en la literatura médica de estudios que relacionan la urolitiasis con el síndrome metabólico y sus factores: obesidad, diabetes mellitus e hipertensión. Ya en el año 1965, Tibblin (6) observó en Goteborg (Suecia) una mayor frecuencia de litiasis cuanto mayor eran las cifras de tensión arterial registradas en la población de estudio. Estas observaciones fueron confirmadas por Cirillo et al (7), en donde los pacientes con hipertensión tenían más litiasis que los normotensos. Borghi et al (8) encuentran una mayor incidencia de litiasis en pacientes hipertensos en un grupo de cohortes con 8 años de seguimiento. Es de extraordinario interés el Olivetti Prospective Heart Study realizado en la factoría Olivetti en Nápoles (Italia), donde se observa mayor prevalencia e incidencia de litiasis en pacientes hipertensos (9, 10), y también como los pacientes con litiasis tienen mayor probabilidad de desarrollar hipertensión arterial (11). En EEUU, Madore et al (12, 13) observan que los pacientes con litiasis tienen una mayor incidencia de hipertensión, pero no hay una relación contraria. Por otra parte, Guillen et al (14) comprueban que el mayor riesgo de hipertensión se produce en mujeres con litiasis pero no en varones.

En 2003, Meydan et al (15) publican el primer estudio que relaciona significativamente a la diabetes mellitus como un factor de riesgo para desarrollar litiasis. Estos resultados son confirmados más tarde por Zimmerer et al (16). Los interesantes estudios de Harvard School of Public Health (17) nos muestran un riesgo mayor de litiasis en pacientes diabéticos, pero solamente en las mujeres, mientras que los pacientes con litiasis son más propensos a tener diabetes, igualmente en ambos sexos. En el Olmsted County MN Study (18) y en el Portuguese National Health Survey (19) se observa que los pacientes con litiasis tienen una mayor prevalencia de hipertensión y diabetes. Por otra parte, en el Atheromatosis Risk in Communities Study (20) se comprueba que los pacientes con hipertensión o con diabetes tienen un riesgo mayor de desarrollar litiasis.

Los estudios HPFS y NHS de Harvard en Boston (21, 22) revelan que los pacientes con obesidad tienen un mayor riesgo de padecer litiasis. Inci et al (23) observan en los pacientes litiasicos niveles superiores de colesterol y triglicéridos séricos que en los controles.

Por otra parte, varios estudios comprueban una mayor prevalencia e incidencia de litiasis en pacientes con síndrome metabólico respecto a controles (24-27). Asimismo, otros autores encuentran una mayor probabilidad de padecer síndrome metabólico entre los pacientes con urolitiasis (24, 28). El estudio norteamericano NHANES III (29) muestra un riesgo mayor de litiasis en pacientes con síndrome metabólico, y esta probabilidad es mayor a medida que aumenta el número de factores implicados. Estos resultados son confirmados por Jung et al (30) en Corea del Sur.

De la asociación del síndrome metabólico y sus factores con la urolitiasis se puede deducir un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular para los pacientes litiasicos. Y así se ha podido confirmar una mayor prevalencia e incidencia de riesgo cardiovascular en litiasicos en estudios realizados por Humano et al (31) en Japón, Raynal et al (32) en Francia y Domingos et al (19) en Portugal. En el estudio Olmsted County de Minnesota (33) se observa una mayor incidencia de infarto de miocárdico entre los pacientes con litiasis urinaria. En el estudio CARDIA (34) se comprueba que los pacientes con litiasis muestran mayor riesgo de padecer estenosis carotídea arteriosclerótica. En el estudio LHID2000 (35), realizado en Taiwan, se observó una mayor incidencia de accidentes vasculo-cerebrales entre los pacientes litiasicos.

Como factores de riesgo para desarrollar litiasis en pacientes con síndrome metabólico y sus factores se han descrito causas metabólicas, celulares y moleculares. El aumento de consumo en la dieta de fructosa, de proteínas de origen animal y de sal son factores de riesgo tanto para la litiasis como para la obesidad de forma independiente. En pacientes hipertensos se ha reportado un mayor nivel del calcio y del oxalato en la orina, así como menores niveles de citrato que en sujetos controles (11, 36-39).

En pacientes diabéticos se ha observado pH ácido en orina y descenso del nivel de citrato y aumento del oxalato en orina (40-44). En los pacientes con obesidad y síndrome metabólico se ha encontrado descenso del pH urinario, aumento del nivel de ácido úrico y del oxalato en orina (25, 27, 45-54). Con estas alteraciones metabólicas existe la posibilidad de formar tanto cálculos de calcio como de ácido úrico y de naturaleza mixta cálcica y úrica.

Se ha comunicado una mayor frecuencia de cálculos de ácido úrico en pacientes litiasicos con síndrome metabólico, o cada uno de sus factores, que entre los que no existe esta asociación. Cupisti et al (55) observan que los pacientes litiasicos con cálculos de ácido úrico tienen una mayor prevalencia de hipertensión que los que tienen cálculos de calcio. En varios estudios se observa una mayor frecuencia de cálculos de ácido úrico entre los pacientes diabéticos de aquellos que no lo son. Daudon et al (56) encuentra un 35.7% de cálculos de ácido úrico en pacientes litiasicos con diabetes y solamente un 11.3% en los pacientes litiasicos sin diabetes. Este mismo grupo encuentra también una mayor frecuencia de cálculos de ácido úrico en pacientes litiasicos obesos (57). Por otra parte, Cho et al (58) observan mayor número de cálculos de ácido úrico en pacientes litiasicos que tienen síndrome metabólico.

El factor de riesgo principal para la formación de cálculos de ácido úrico en pacientes con síndrome metabólico es el descenso del pH de orina. Esto se produce por un aumento de la excreción ácida en orina que se cree debido a un aumento de la producción ácida endógena posiblemente debido a un aumento de la resistencia a insulina periférica que está presente en pacientes con síndrome metabólico (42, 59). El aumento de la excreción ácida en orina no parece ser condición suficiente para descender de forma permanente el pH urinario por el efecto buffer del amonio. En estos pacientes también se ha visto una disminución de la excreción de amonio en orina (52) como consecuencia de un posible aumento de la resistencia a la insulina (41, 60) y/o efecto de lipotoxicidad a nivel del túbulo proximal del riñón (61, 62). También podría ser consecuencia del aumento de los ácidos grasos libres circulantes que están presentes en los pacientes con síndrome metabólico (63).

Strohmaier et al (64) ponen en entredicho que factores exclusivamente metabólicos puedan explicar la formación de cálculos de ácido úrico en algunos pacientes con síndrome metabólico. En la actualidad se están invocando factores etiopatogénicos comunes entre las patologías que componen el síndrome metabólico. La obesidad podría ser el factor desencadenante que, mediante el aumento de resistencia a la insulina y un estado proinflamatorio con estrés oxidativo, podría favorecer el desarrollo de hiperglucemia, dislipemia e hipertensión, condicionando así la lesión vascular (65). Se ha observado que el estrés oxidativo y la inflamación provoca lesión epitelial renal que favorece la formación cristalina (66). Los depósitos de cristales de oxalato o fosfato cálcico en el intersticio renal provocan estrés oxidativo e inflamación (67). También se ha visto que la exposición del epitelio renal a cristales de oxalato o fosfato cálcico en los túbulos provoca estrés oxidativo y respuesta inflamatoria (68). Por otra parte, en los pacientes con urolitiasis se han podido detectar en orina toda la variedad de marcadores de respuesta a la inflamación crónica (69). Khan (67) destaca al estrés oxidativo y a la inflamación como los factores comunes que están interrelacionados entre la obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y urolitiasis. La dieta DASH consigue reducir tanto el riesgo de enfermedades cardiovasculares como de urolitiasis por encima del 45% (70), lo que pone en evidencia la estrecha interrelación entre estas dos patologías.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio observamos una relación marcada entre litiasis de ácido úrico y síndrome metabólico (69% de los pacientes), muy por encima de la frecuencia de síndrome metabólico referida para la población española (31%). Esta mayor relación también es observada para cada uno de los factores que constituyen el síndrome metabólico, asimismo mayor a su frecuencia poblacional en España. Aunque el síndrome metabólico fue más frecuente en mujeres (84,0%) que en

hombres (60,9%), esta diferencia no tuvo significación estadística ($p=0.08$). El mayor riesgo cardiovascular al que están sometidos los pacientes con litiasis pudiera aconsejar la puesta en marcha de medidas profilácticas y de control para intentar reducir su impacto. Futuros estudios deberán dilucidar la importancia de esta relación y de las medidas de prevención, por las limitaciones de nuestros resultados a la casuística de un solo centro.

REFERENCIAS

- Eckel RH, Grundt SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-28.
- Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008; 207: 928-34.
- Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 241-8.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A et al. J. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 295-304.
- Tiblin G. A population study of 50-year-old men. An analysis of the non-participation group. *Acta Med Scand*. 1965; 178: 453.
- Cirillo M, Laurenzi N. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. *J Hypertens*. 1988; Suppl 6: S485.
- Borghesi L, Meshi T, Guerra A et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int*. 1999; 55: 2397-406.
- Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ*. 1990; 300: 1234-6.
- Cappuccio FP, Siani A, Barba G et al. A prospective study of hypertension and the incidence of kidney stones in men. *J Hypertens*. 1999; 17: 1017-22.
- Strazzullo P, Barba G, Vuotto P et al. Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 2232-5.
- Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan CG. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 46-53.
- Madore F, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Curhan CG. Nephrolithiasis an risk of hypertension in women. *Am J Kidney*. 1998; 32: 802-7.
- Gillen DL, Coe FL, Worcester EM. Nephrolithiasis and increased blood pressure among females with high body mass index. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 263-9.
- Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol*. 2003; 37: 64-70.
- Zimmerer T, Weiss C, Hammes HP et al. Evaluation of urolithiasis: a link between stone formation and diabetes mellitus?. *Urol Int*. 2009; 82: 350-5.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan CG. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2005; 68: 1230-5.
- Lieske JC, De la Vega LS, Gettman MT 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.
- Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26:864-8.
- Akoudad S, Szklo M, McAdams Ma et al. Correlates of kidney stone disease differ by race in a multi-ethnic middle-aged population: the ARIC study. *Prev Med*. 2010; 51: 416-20.
- Curhan CG, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 1645-52.
- Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan CG. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA*. 2005; 293:455-62.
- Inci M, Demirtas A, Sarli B, Akinsal E, Baydilli. Association between body mass index, lipid profiles, and types of urinary stones. *Renal Failure*. 2012; 34: 1140-3.
- Jeong, IG, Park J, Kang T et al. Association between metabolic syndrome and the presence of kidney stones in a screened population. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58: 383-8.
- Chang IH, Lee YT, Lee DM et al. Metabolic syndrome, urine pH, and time-dependent risk of nephrolithiasis in Korean men without hypertension and diabetes. *Urology*. 2011; 78: 753-8.
- Binbay M, Yuruk E, Akman T et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey II: role of metabolic syndrome components on urolithiasis. *Urol Res*. 2012; 40: 247-52.
- Filgueiras RD, Almeida JR, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program. *Fam Pract*. doi: 10.1093/fampra/cms075.
- Rendina D, Mossetti G, De Filippo G et al: Association between metabolic syndrome and nephrolithiasis in an inpatient population in southern Italy: role of gender, hypertension and abdominal obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 900-6.
- West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51: 741-7.
- Jung HS, Chang IH, Kim KD et al. Possible relationship between metabolic syndrome traits and nephrolithiasis: Incidence for 15 Years according to gender. *Korean J Urol*. 2011; 52: 548-53.
- Hamano S, Kakatsu H, Suzuki N, Tomioka S, Tanaka M, Murakami S. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease. *Int J Urol*. 2005; 12: 859-63.
- Raynal G, Achkar K, El Samad R, Kikassa JC, Jorest R. Cardiovascular risk associated with urolithiasis. *Prog Urol*. 2008; 18:288-91.
- Rule AD, Roger VL, Melton LJ et al. Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:1641-4.
- Reiner AP, Kahn A, Eisner BH et al. Kidney stones and subclinical atherosclerosis in young adults: The CARDIA study. *J Urol*. 2011; 186: 920-5.
- Chung SD, Liu SP, Keller J, Lin HC. Urinary calculi and an increased risk of stroke: a population-based follow-up study. *BJU Int*. 2012; 110: E1053-9.
- Schleicher MM, Reis MC, Costa SS, Rodrigues MP, Casurali LA. Patients with nephrolithiasis and blood hypertension have higher calciuria than those with isolated nephrolithiasis or hypertension?. *Minerva Urol Nephrol*. 2009; 61: 9-15.
- Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, Stoller ML. Hypertension is associated with increased urinary calcium excretion in patients with nephrolithiasis. *J Urol*. 2010; 183: 576-9.
- Taylor EN, Mount DB, Forman JP, Curhan CG. Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate and other factors. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47: 780-9.
- Losito A, Nunzi EF, Covarelli E, Nunzi E, Ferrara G. Increased acid excretion in kidney stone formers with essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 34: 137-41.

40. Pak CY, Sakhaee K, Moe O et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology*. 2003; 61: 523-7.
41. Abate N, Chandalla M, Cabo-Chan AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestations of insulin resistance. *Kidney Int*. 2004; 65:386-92.
42. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 1422-8.
43. Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, Stoller ML. Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers. *J Urol*. 2010; 183: 2244-8.
44. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Metabolic basis for low urine pH in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 1277-81.
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; 65:1422-5.
46. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004; 12: 106-13.
47. Negri AL, Spivacow FR, Del Valle EE, Forrester M, Rosende F, 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: 303-7.
48. Wrobel BM, Schubert G, Hörmann M, Strohmaier WL. Overweight and obesity: risk factors in calcium oxalate stone disease?. *Avd Urol*. doi: 10.1155/2012/438707.
49. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol*. 2004; 172: 159-63.
50. Lemann J, Pleuss JA, Worcester EM et al. Urinary oxalate increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int*. 1996; 49: 200-8.
51. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 905-15.
52. 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: 883-8.
53. Rendina D, De Filippo G, Zampa G, Muscariello R, Mossetti G, Strazzullo P. Characteristic clinical and biochemical profile of recurrent calcium-oxalate nephrolithiasis in patients with metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 2256-63.
54. Sakhaee K, Capolongo G, Maalouf NM et al. Metabolic syndrome and the risk of calcium stones. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3201-9.
55. Cupisti A, Morelli E, Meola M, Cozza V, Parrucci M, Barsotti G. Hypertension in kidney stone patients. *Nephron*. 1996; 73: 569-72.
56. 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: 2026-33.
57. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res*. 2006; 34: 193-9.
58. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol*. 2013; 20: 208-13.
59. Sakhaee K, Maalouf NM: Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin Nephrol*. 2008; 28: 174-80.
60. Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol*. 1987; 253: F1171-7.
61. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 550-6.
62. Bobulescu IA, Dubree M, Zhang J, McLeroy P, Moe OW. Effect of renal lipid accumulation on proximal tubule Na⁺/H⁺ exchanger and ammonium secretion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294: F1315-22.
63. Vinay P, Lemieux G, Cartier P, Ahmad M. Effect of fatty acids on renal ammoniogenesis in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol*. 1976; 231: 880-7.
64. 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.
65. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway?. *Curr Atheroscler Rep*. 2012; 14: 160-6.
66. Huang HS, Ma MC, Chen CF, Chen J. Lipid peroxidation and its correlation with urinary levels of oxalate, citric acid and osteopontin in patients with renal calcium oxalate stones. *Urology*. 2003; 62: 1123-8.
67. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome?. *Urol Res*. 2012; 40: 95-112.
68. Tobili JE, Ferder L, Stella J, De Cavanaugh EM, Angerosa M, In-serra F. Effects of angiotensin II subtype I receptor blockade by losartan on tubulointerstitial lesions caused by hyperoxaluria. *J Urol*. 2002; 168: 1550-5.
69. Tsao KC, Wu TL, Chang PY, Sun CF, Wu LL, Wu JT. Multiple risk markers for atherogenesis associated with chronic inflammation are detectable in patients with renal stones. *J Clin Lab Anal*. 2007; 21: 426-31.
70. Taylor EN, Fung TT, Curhan CG. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 2253-9.