

Actualización sobre enfermedad renal crónica de etiología desconocida en la zona seca norte-central de Sri Lanka

Kamani Wanigasuriya

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Este manuscrito actualiza una revisión previamente publicada en una revista local en el 2012, sobre una nueva forma de enfermedad renal crónica de causa desconocida que ha surgido hace más de dos décadas en la zona seca norte central de Sri Lanka, donde las causas subyacentes parecen ser indeterminadas. La carga de la enfermedad es más elevada en esta área, particularmente en la provincia norte central y afecta a una población rural y socialmente desventajada involucrada en el cultivo de arroz. En las últimas décadas algunos de los estudios se han encaminado a estimar la prevalencia e identificar factores determinantes de la enfermedad renal crónica de etiología desconocida.

OBJETIVO Resumir la evidencia disponible sobre la prevalencia, el perfil clínico y los factores de riesgo de la enfermedad renal crónica de etiología desconocida.

MÉTODOS La búsqueda en PubMed localizó 16 manuscritos que se publicaron en revistas arbitradas. De las presentaciones en las conferencias científicas nacionales se incluyeron tres resúmenes arbitrados.

RESULTADOS La prevalencia de la enfermedad fue de 5.1%–16.9%, y fue mayor en los hombres que en las mujeres. Los pacientes en estadios de la enfermedad de ligero a moderado fueron asintomáticos o tuvieron síntomas inespecíficos; el sedimento urinario fue claro; la excreción de proteína en orina en 24 horas fue <1 g;

y el ultrasonido demostró riñones pequeños. La fibrosis intersticial fue la característica patológica principal en la biopsia renal. Se consideró la posibilidad etiológica de toxinas medioambientales sobre un grupo poblacional vulnerable en un área geográfica específica. Se detectaron residuos de pesticidas en orinas de pacientes afectados y micotoxinas en alimentos que estaban por debajo de los límites máximos legales. En regiones endémicas predominó el tipo de agua bicarbonatada con altas concentraciones de fluoruro. Los niveles significativamente elevados de cadmio en la orina de los pacientes, en comparación con los controles, así como la respuesta de la enfermedad relacionada con estos niveles, ha llamado la atención sobre este elemento como un posible factor contribuyente. La agrupación familiar de los pacientes sugiere un patrón de herencia poligénica, esta asociación es comparable con las que se presentan en las enfermedades de etiología multifactorial.

CONCLUSIONES

La base de datos disponible sugiere que la enfermedad renal crónica de etiología desconocida es una enfermedad medioambiental adquirida pero hasta ahora no se han identificado factores causales definitivos. La distribución geográfica y los hallazgos de la investigación sugieren una etiología multifactorial.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica, etiología desconocida, prevalencia, perfil clínico, factores de riesgo, comunidades rurales, agricultores de algodón, enfermedad adquirida medioambiental, Sri Lanka

INTRODUCCIÓN

La mortalidad y la morbilidad debida a la enfermedad renal crónica (ERC) se ha elevado por más de dos décadas en la zona seca norte central de Sri Lanka.[1,2] La carga de la enfermedad es más pronunciada en la Provincia Norte Central (PNC) y está también presente en menor medida en Uva y en las provincias del noroeste. En el pasado, esta zona fue un terreno fértil para las enfermedades infecciosas tales como la malaria y la encefalitis japonesa;[3,4] actualmente, la ERC es el principal problema de salud pública de la zona. Se ha debatido si se trata de una entidad nueva en la que no se ha encontrado asociación con factores de riesgo convencionales. Se denominó enfermedad renal crónica de etiología desconocida (ERCd). Un estudio de emergencia de ERCd basado en estadísticas hospitalarias mensuales, que abarcó desde 1999 hasta 2004, mostró un incremento del número de pacientes con ERC desde 1980 hasta 2002.[5] La principal causa de fallo renal no fue identificada en 82% de pacientes con ERC atendidos en la clínica renal del hospital universitario de la PNC.[6]

La PNC se extiende por 10530 km² y se subdivide administrativamente en 30 divisiones. El clima seco prevalece la mayor parte del año, el promedio anual de precipitación es 1000–1500 mm durante los dos períodos monzónicos.[7,8] Una extensa red de embalses riega los arrozales de esta provincia. La PNC es el área principal de cultivo de arroz de dos áreas administrativas, Anuradhapura y Polonnaruwa, y contribuyen al 19%–23% de la producción de arroz total del país.[9]

La ERCd afecta a agricultores de arroz de una población rural y pobre.[5] Durante las últimas décadas, algunos estudios se han interesado en identificar factores de riesgo y en descubrir su etiología.[1] Todos han incluido la provincia norte central debido a la alta prevalencia de ERCd. En el 2008, la OMS, junto al ministro de Salud y Nutrición de Sri Lanka, implementó un programa de investigación (Equipo de Proyecto de Investigación Nacional de ERCd), principalmente para estimar la prevalencia e identificar determinantes.[10]

En esta revisión se resume la evidencia actualizada disponible sobre la prevalencia de ERCd, el perfil clínico y los factores de riesgo en la zona seca norte-central de Sri Lanka.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en PubMed para identificar todas las publicaciones potencialmente relevantes hasta agosto de 2013. Se emplearon las siguientes palabras clave: enfermedad renal crónica de origen desconocido, ERCd, enfermedad renal crónica, enfermedad renal y provincia norte central de Sri Lanka. Las listas de referencias bibliográficas de los trabajos originales y los artículos de revisión también se revisaron para identificar artículos relacionados. La búsqueda localizó 16 manuscritos que se publicaron en revistas arbitradas: 11 se revisaron por el autor en el año 2012 para una publicación local previa (se tuvo cuidado en evitar autocitaciones),[1] 5 nuevos artículos se publicaron pos-

teriormente[11–15] y 3 resúmenes de presentaciones en conferencias científicas nacionales.[5,16,17]

RESULTADOS

Prevalencia Algunos estudios de base poblacional permiten estimar la prevalencia de la ERCd. En 2011, Athuraliya encontró 5.1% (95% CI 4.2–5.9, n = 2600) en una población de ≥ 20 años de edad en Medawachchiya, cuando la albuminuria persistente se detectó tres veces por tira reactiva y se confirmó a través de ácido sulfosalicílico, en el que se usó una herramienta de pesquizado.[18] La prevalencia de ERCd fue más elevada en los hombres que en las mujeres pero la diferencia no fue significativa en la regresión logística múltiple. En un estudio de base comunitaria en 2011 en Medawachchiya, Padaviya y Rajanganaya, se evaluaron los factores de riesgo para microalbuminuria en 425 mujeres y 461 hombres. La prevalencia de la microalbuminuria para la muestra total fue de 8.6% en los hombres y de 6.3% en las mujeres.[19]. Para identificar pacientes con ERC, un estudio realizado por el Equipo de Proyecto de Investigación Nacional empleó el índice albúmina-creatinina ≥ 30 mg/g en una muestra de orina inicial que se confirmó en una visita repetida. El estudio reportó una prevalencia estandarizada por edades de ERCd más elevada en las mujeres: 16.9% (95% CI = 15.5%–18.3%) que en los hombres: 12.9% (95% CI = 11.5%–14.4%), pero notó que los estadios más avanzados de ERCd se vieron más en los hombres (en el estadio 3, en los hombres, 23.2% y en las mujeres, 7.4%; en el estadio 4, en los hombres 22% y en las mujeres, 7.3%; $p < 0.001$).[11]

Perfil clínico La ERCd es una condición progresiva, lenta, que parece comenzar en edades tempranas de la vida pero casi nunca se detecta hasta los estadios avanzados. En una cohorte de pacientes de Senevirathna, la proporción de ERCd en estadios iniciales fue mayor en el grupo de pacientes jóvenes, mientras que las proporciones más elevadas de ERCd avanzadas se vieron en el grupo de mayor edad.[12] No se encontraron pacientes en el estadio 4 de la ERCd (tasa de filtración glomerular de 15–29 ml/min/1.73 m²) en los grupos más jóvenes (<20 años), mientras que casi el 40% de los pacientes en el grupo de edad más avanzado (60–69 años) estaban en el estadio 4. La tasa de mortalidad en el mismo estudio de cohorte de ERCd fue de 5.3 por 100 pacientes por año y la hipertensión se identificó como el determinante que conllevó a la progresión de la enfermedad. Para los pacientes en estadios del 1–4, la hipertensión arterial autorreportada fue un predictor significativo ($p=0.05$) de la progresión de la enfermedad con una proporción de riesgo de 3.38 determinada por análisis del modelo multivariado proporcional de Cox.[12] Esto fue mostrado previamente en pacientes con estadios de ligero a moderado de la ERCd, que estaban asintomáticos o tenían síntomas inespecíficos tales como dolor lumbar o disuria.[6] La orina de los pacientes no tenía depósitos activos, la excreción de proteínas en orina de 24 horas fue <1 g y por ultrasonido se observaron riñones de pequeño tamaño.[6]

Nanayakkara encontró que la excreción de alfa1-microglobulina en orina se elevó en los pacientes con ERCd en estadios iniciales en comparación con los controles de primera generación que residían en la misma comunidad y con los controles japoneses, lo que indica que el daño tubular renal ocurre en los estadios muy iniciales de ERCd. En un análisis retrospectivo de la histología renal, Wijetunga reportó fibrosis intersticial como la característica patológica principal en las biopsias renales de

pacientes con ERCd, que se realizaron en 2011. Otros hallazgos como inflamación intersticial y atrofia tubular estuvieron presentes en grados variables pero fueron menos frecuentes. Los autores concluyeron que estos cambios fueron inespecíficos para un agente etiológico único.[14]

Factores de riesgo El estudio de Jayatilake concluyó que el sexo femenino y pacientes de >39 años, incrementaban el riesgo de ERCd. Sin embargo cuando se hizo regresión logística por separado de cada riesgo potencial, solo la ocupación fue significativa; los agricultores de *chena* (vegetales y otros cultivos) incrementaron el *odds ratio* a 19.5% y los que trabajaban en arrozales comparados con los del cultivo de *chena* disminuyeron el *odds ratio* a 26.8%. Así, los autores reportaron una historia familiar de ERC en padres o hermanos en 20% de los individuos con ERCd.[11] Nanayakkara identificó la presencia de agrupamiento familiar de los pacientes lo que sugiere un patrón de herencia poligénico comparable al asociado con otras enfermedades multifactoriales.[13]

En un estudio de casos y controles efectuado en el 2007, se atendieron 183 pacientes con ERCd en la clínica renal del Hospital Docente de Anuradhapura (hospital universitario principal de la provincia), se compararon con un grupo control del mismo hospital. Los factores de riesgo que se evaluaron como el trabajo agrícola ($p < 0.001$), el uso de pesticidas ($p < 0.001$), la ingestión de agua potable en casa ($p < 0.001$) y en el campo ($p = 0.036$), el antecedente familiar de ERC ($p = 0.001$) y el uso en el pasado de medicina tradicional ($p < 0.001$) se asociaron con la ERCd. En un análisis de regresión logística multivariada, el antecedente familiar de ERC y el uso de medicina tradicional fueron predictores significativos de ERCd.[19] La mayoría de las preparaciones tradicionales no están estandarizadas y pueden contener sustancias tales como el ácido aristolóquico, una conocida nefrotoxina.

Wanigasuriya argumentó que dado el amplio uso de las preparaciones tradicionales en la mayoría del país, es difícil de explicar por este solo factor la alta prevalencia de ERC en PNC. Por tanto, el uso prologado de sustancias analgésicas se evaluó en un estudio comunitario por los mismos investigadores. Se encontró que no hay asociación con la ERCd.[19] De acuerdo con la base de datos publicada recientemente por Jayatilake, 0.4%, de los pacientes con ERCd reportó un uso prolongado de plantas medicinales, 1.8% reportó el uso prolongado de aspirina y 0.6% de pacientes con ERCd, uso de antiinflamatorios no esteroideos.[11]

Atendiendo al perfil clínico de la ERCd y con la intención de determinar los factores etiológicos, se han considerado las toxinas ambientales como causantes de afectación de grupos vulnerables en áreas geográficas específicas. La exposición a varias toxinas medioambientales tales como pesticidas, toxinas microbianas y metales pesados ha sido explorada como causa potencial de daño renal.

Pesticidas En el 2006 se llevó a cabo un estudio transversal por Peiris-John para determinar la asociación potencial entre el fallo renal crónico (FRC) y la exposición a bajas concentraciones de pesticidas organofosforados. La acetilcolinesterasa eritrocitaria es inhibida por los organofosforados por lo que fue utilizada como marcador de exposición; sus niveles en agricultores que se expusieron a pesticidas fue significativamente más bajo que en los controles que no se expusieron ($p < 0.05$). Entre los pacien-

tes con FRC los niveles de acetilcolinesterasa eritrocitaria fueron más bajos en los que se expusieron a pesticidas que en los no expuestos ($p < 0.05$).[20] La evidencias adicionales aportadas por Jayatilake en el estudio del equipo del proyecto de investigación nacional en ERCd, apuntan a la participación de la exposición a pesticidas nefrotóxicos[11] Los residuos de pesticidas se detectaron en orina en individuos con ERCd ($n = 57$). La frecuencia de la detección de 2,4-D, 3,5,6-tricloropiridinol, p-nitrofenol, 1-naftol, 2-naftol, glifosato, y AMPA fue de 33%, 70%, 58%, 100%, 100%, 65% y 28% respectivamente. Las concentraciones de isopropoxifenol, de 2,4,5-triclorofenol y pentaclorofenol, en orina estaban por debajo de los límites detectados.[11]

Toxinas microbianas La ocratoxina A es una toxina fúngica con propiedades nefrotóxicas y carcinogénicas que aparece de forma natural. Es producida fundamentalmente por una especie de *aspergillus* en climas tropicales y está presente como contaminante en muchos alimentos.[21] Los niveles de ocratoxina A se probaron en 98 muestras de alimentos de dos tipos principales de cereales (maíz y arroz) y cinco tipos de legumbres que se cultivaron y consumieron por residentes de la PNC.[22] Los resultados indicaron que la ocratoxina A fue un contaminante natural de cereales y legumbres que se cultivaron en estas áreas pero se detectaron niveles por debajo de los límites legales recomendados por las autoridades de seguridad de alimentos europeas (5 µg/kg en granos de cereales crudos, que incluye el arroz).[23] Sin embargo, el estudio de Desalegn realizado en el 2011, en la PNC demostró tasas elevadas de ocratoxinas en orina de pacientes con ERC y en familiares no afectados, en comparación con los controles japoneses, lo que sugiere que la exposición resulta frecuente en la provincia. El pequeño tamaño de la muestra (31) impidió la evaluación de asociaciones.[24]

Las toxinas producidas por cianobacterias pueden causar toxicidad dérmica, hepática y neural en humanos y nefrotoxicidad en animales.[25] Las cianobacterias también conocidas como algas verde-azules crecen en aguas tranquilas ricas en nutrientes, y sus floraciones se hallan comúnmente en embalses de áreas endémicas de ERCd de Sri Lanka. Dissananyake observó necrosis tubular aguda en ratones alimentados durante una semana con extractos de cianobacterias que se aislaron en dos embalses de áreas endémicas[16] En otro estudio, con el uso del sistema de información geográfica y el sistema de mapeo de posición geográfica, Jayasekara demostró que la mayoría de los pobladores afectados en Medawachchiya y Padaviya se encontraban río abajo de los embalses y canales de irrigación.[15] Los autores debatieron la posibilidad de filtración de agua contaminada de los canales y embalses a los pozos superficiales. Basados en estas observaciones, los autores identificaron toxinas de cianobacterias como otro nefrotóxico medioambiental potencial presente en áreas endémicas de ERCd.[15,16]

Fluoruro e ingestión de aguas duras En áreas endémicas, el agua para beber y cocinar se obtiene fundamentalmente de pozos tanto profundos como superficiales mientras que los embalses son la fuente principal de irrigación de los arrozales. Wanigasuriya concluyó que los sujetos que tomaron agua potable en el campo tuvieron aproximadamente 2.5 veces más microalbuminuria que aquellos que no lo hicieron.[26] Se encontró baja prevalencia de ERCd en comunidades donde el agua para consumo humano provenía de manantiales naturales (un pequeño poblado de Kebithigollawa en el área endémica).[15]

Chandrajith estudió profundamente las propiedades geoquímicas del agua. La conductividad eléctrica, la alcalinidad y los niveles de fluoruro se midieron en muestras de agua potable de áreas endémicas de ERCd (Giradurukotte, Nikawewa, Medawachchiya y Padaviya) y de áreas no endémicas (Wellawaya).[27] Las muestras de agua también se tomaron de Huruluwewa, un poblado no endémico en la PNC, donde se obtiene el agua potable de manantiales naturales. La media del contenido de fluoruro en áreas endémicas de ERCd de Giradurukotte, Nikawewa, Medawachchiya y Padaviya fue de 0.66, 1.21, 1.03 y 0.62 mg/L respectivamente. En Huruluwewa y Wellawaya, la media del contenido de fluoruro fue 1.42 y 1.05 mg/L respectivamente. El contenido de fluoruro de agua potable tanto en áreas endémicas como no endémicas fue 0.6 mg/L, por encima de los niveles recomendados por la OMS. El tipo de agua bicarbonatada predominó en áreas endémicas de ERCd mientras que el tipo de agua anión Na-K no dominante es común en áreas no endémicas. Estas observaciones llevaron a Chandrajith a proponer que las propiedades citotóxicas de fluoruro podrían ser realizadas por una elevación del índice $Ca^{2+}-Na^{+}$ en agua potable.[28]

Metales pesados Bandara reportó elevadas concentraciones de metales pesados —tales como cadmio, hierro y plomo— en cinco embalses en áreas endémicas de ERCd.[29] Los niveles de cadmio en agua que se reportaron (0.03–0.06 mg/L) fueron más elevados que los niveles máximos contaminantes de 0.005 mg/L o 5 ppb que recomendó USEPA.[30] Sin embargo, estos hallazgos han sido cuestionados por los últimos estudios. De acuerdo con Jayatilake, el cadmio, el plomo y los niveles de uranio en fuentes de agua que consumieron individuos con ERCd ($n = 99$) estaban dentro de los límites aceptables. El arsénico estuvo en el límite o elevado en cuatro muestras (9.9 µg/L, 10.2 µg/L, 10.5 µg/L, 13.4 µg/L), pero la repetición de los análisis reportó niveles normales.[11] Los hallazgos de Chandrajith también indicaron que el cadmio, el arsénico y los niveles de uranio en embalses y en agua potable de pozos fueron más bajos que los niveles máximos de contaminante que recomendó USEPA, lo que excluye la posibilidad de contaminación del agua potable del área, por cadmio, arsénico y uranio.[27,28]

Bandara reportó un alto contenido de cadmio en rizomas de loto, arroz y tabaco, y concluyó que la ingestión semanal tolerable provisional de cadmio basada en la exposición extrema a través del arroz y el pescado fue alta en esta área.[31] Otros estudios también mostraron una media más elevada de niveles de cadmio en rizomas de loto y tabaco en áreas endémicas que en las no endémicas (loto: endémicas 0.413 mg/kg vs. 0.023 mg/kg en no endémicas; tabaco: endémicas 0.351 mg/kg vs. 0.316 mg/kg en no endémicas).[11] Sin embargo en otros dos estudios se demostró que los niveles de cadmio en el arroz tanto en áreas endémicas como no endémicas estaban por debajo de los límites permitidos, de 0.2 mg/kg.[11,15]

El cadmio y el arsénico en orina son indicadores de carga corporal y los estudios hasta el momento han dado resultados divergentes. El estudio más completo de ERCd en Sri Lanka, realizado por Jayatilake, encontró que el cadmio en orina fue significativamente más elevado en casos de ERCd que en los controles, tanto en áreas endémicas como no endémicas.[11] La media de cadmio en orina en casos con ERCd fue de 1.039 µg/g creatinina (mediana 0.695, variación 0.005–8.93), con valores en los controles de áreas endémicas de 0.646 (mediana 0.18,

rango 0.005–5.13) y en los controles de áreas no endémicas de 0.345 (mediana 0.265, rango 0.005–2.079). Las concentraciones fueron significativamente elevadas en casos con ERCd comparados con los controles de áreas endémicas ($p < 0.001$) y áreas no endémicas ($p < 0.05$). La sensibilidad y la especificidad para concentraciones de cadmio en orina fueron de 80% y 53.6%, respectivamente (área por debajo de la curva ROC 0.682, 95% CI 0.61–0.75, valor de corte $\geq 0.23 \mu\text{g/g}$). El análisis de la relación entre dosis y respuesta mostró que la exposición al cadmio es un factor de riesgo para el desarrollo de ERCd ($p = 0.019$ para el estadio 3 y $p = 0.024$ para el estadio 4).

En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas en niveles de arsénico en orina en casos con ERCd (media 45.447 $\mu\text{g/g}$ creatinina, mediana 26.3, rango 0.4–616.6), en comparación con los controles de áreas endémicas (media 92.443, mediana 6.99, rango 0.2–966.29), y con los controles de áreas no endémicas (media 56.572, mediana 42.025, rango 5.38–350.28). [11] Además, los autores reportaron bajos niveles de selenio en orina de pacientes con ERCd. Las concentraciones en orina de sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, zinc y titanio en casos con ERCd, estaban dentro de los límites normales. Los estudios previos por Chandrajith sobre un número pequeño de pacientes no pudieron demostrar concentraciones elevadas de cadmio y de otros elementos en la orina de pacientes con ERCd y en la de los sujetos controles.[27] Wanigasuriya estimó el nivel de metales pesados en orina en agricultores afectados con ERCd de la PNC y agricultores sanos de la provincia del oeste y no encontró diferencias significativas en las concentraciones de creatinina en orina, así como de cadmio, manganeso, cobre, níquel y plomo entre los dos grupos.[17]

DISCUSIÓN

El estimado de la prevalencia de ERCd varía en estudios llevados a cabo en la zona seca norte-central, en parte por la diferencia del método de pesquizado empleado. La prevalencia de 5.1% que se reportó según la albuminuria determinada en tira reactiva, parece estar subestimada porque la prueba con tira reactiva no es sensible a bajos niveles de albúmina. En estudios más recientes, donde los criterios de pesquizado fueron dos índices albúmina-creatinina $\geq 30 \text{ mg/g}$, se reportó una cifra alarmantemente alta de 6.9%. [11] Las proteínas de bajo peso molecular en orina, tales como la alfa1-microglobulina, podría ser usada como una herramienta de investigación para identificar la ERCd en estadios iniciales. La falta de criterios distintivos de diagnóstico de ERCd fue un problema en la interpretación de resultados de varios estudios. Con el fin de superar esto, en el 2008 el Comité Científico del Programa Nacional de ERCd desarrolló criterios para definir la ERCd: ausencia de antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión severa o crónica, mordida de serpiente, glomerulonefritis o enfermedad urológica; con HbA1C normal ($< 6.5\%$) y presión sanguínea $< 160/100 \text{ mmHg}$ sin tratamiento o $< 140/90 \text{ mmHg}$ con uno o dos medicamentos antihipertensivos.[32]

La excreción aumentada de alfa1-microglobulina en estadios iniciales de la enfermedad indica que el daño tubular y la disfunción epitelial aparecen desde el inicio, en la enfermedad en progresión.[13] Aunque las características histológicas que se observaron en la biopsia renal no indican el agente etiológico específico, la fibrosis intersticial puede representar una exposición a un tóxico a bajo grado.

En general, la prevalencia de la ERCd no diabética es más elevada en mujeres que en hombres, en todas las categorías de edad y grupo étnico.[33] Esto también ha sido encontrado en estudios en Sri Lanka, pero se ha visto con mayor frecuencia en los hombres en estadios más avanzados de la ERCd.[11] Esto es consistente con el metanálisis de Neugarten de progresión de la ERC en no diabéticos que indica que el sexo masculino se asoció con un deterioro más rápido de la función renal y de peor evolución.[34] Los hombres de áreas endémicas de ERCd en Sri Lanka también tienen elevada prevalencia de otros factores de riesgo tales como el hábito de fumar, el alcohol y el trabajo en condiciones extremas a altas temperaturas que pueden haber contribuido a la progresión de la enfermedad; se necesitan otros estudios para explorar esta posibilidad.

Aunque los bajos niveles de acetilcolinesterasa en sangre en casos con ERCd y los residuos de pesticidas detectados en la orina no son suficientes para establecer una asociación etiológica, la exposición prolongada a los pesticidas podría jugar un papel importante en la demostración de la causa o en la progresión de la enfermedad.

El antecedente familiar de ERC que se observó en ERCd no sugiere necesariamente un solo defecto genético pero se podría explicar por las exposiciones medioambientales compartidas en individuos predispuestos genéticamente. La nefropatía endémica de los Balcanes tiene algunas características similares a la ERCd, que incluyen el predominio de la enfermedad en agricultores, la agregación familiar de casos y la nefropatía tubulointersticial que se observó en las biopsias.[35,36] Sin embargo la incidencia incrementada de tumores de pelvis renal y uréter en la nefropatía endémica de los Balcanes no se detectó en pacientes con ERCd de Sri Lanka. La exposición a medicinas tradicionales podría aumentar la preocupación acerca de la nefropatía del ácido aristolóquico[37] debido a que la *Aristolochia indica*, una enredadera que se encuentra en Sri Lanka y la India, se ha empleado como medicina verde en las farmacias tradicionales. Sin embargo, la planta no abunda en PNC y la contaminación del arroz es poco probable.

Las toxinas de cianobacterias están presentes en embalses de agua pero la contaminación del suelo y del agua de pozos profundos y superficiales no ha sido demostrada hasta ahora. A pesar de la elevación de ocratoxinas en orina que se observó en la zona,[24] la ocratoxina A se encontró por debajo de los límites máximos legales, en muestras de alimentos que se cultivaron y se consumieron por personas que habitaban en áreas en las que prevalecía la ERCd lo que indica que es improbable que esta toxina sea un factor de riesgo.[22]

Los estudios geoambientales realizados en áreas endémicas por Chandrajith ilustraron un posible mecanismo para el daño renal mediado por fluoruro. Chandrajith notó que el tipo de agua bicarbonatada predominó en áreas endémicas de ERCd mientras que el tipo de agua anión Na-K no dominante es común en áreas no endémicas. Los autores postularon que el agua bicarbonatada predominante en áreas endémicas eleva la citotoxicidad por fluoruro.[28] El fluoruro está ampliamente distribuido en el medioambiente pero no es una nefrotoxina conocida. Hay pocos estudios en humanos sobre el daño renal inducido por fluoruro, pero los estudios en animales han mostrado varios cambios histológicos en el riñón.[38,39]

El cadmio y el arsénico han sido probables candidatos etiológicos desde el inicio. Los niveles significativamente elevados de cadmio en orina de casos con ERCd en comparación con los controles y la relación dosis-respuesta reportada por Jayatilake, apoya el papel contribuyente del cadmio. Los niveles de arsénico no fueron significativos en las dos poblaciones.

La nefropatía por cadmio se reportó en personas consumidoras de agua contaminada con cadmio y en trabajadores expuestos a niveles elevados de cadmio.[40] Algunos estudios sugieren incluso que los bajos niveles de exposición incrementan el riesgo.[41,42] Además, el agua y el suelo fértil son fuentes reconocidas de exposición a cadmio así como los vegetales contaminados, el aire ambiental en zonas industrializadas y el humo del cigarro. En Sri Lanka se han visto niveles elevados de cadmio en raíces de loto, pescado y tabaco, pero no han sido significativos en el arroz. El fertilizante superfosfato está propuesto como la fuente más probable de cadmio y vegetales.[29]

El hábito de fumar 20 cigarrillos al día podría causar un promedio de inhalación diaria de 3.6–6 µg de cadmio.[43] En áreas de prevalencia de ERCd, en ausencia de la contaminación industrial y del agua, los niveles significativos de cadmio en orina observados pueden sugerir que el hábito de fumar y los vegetales contaminados son factores responsables de bajos niveles de

exposición al cadmio. En una revisión que se centró en los estudios de prevalencia de disfunción renal relacionada con el cadmio en poblaciones de áreas contaminadas por este metal en China, se identificó una relación dosis-respuesta entre el cadmio urinario y los marcadores de daño renal como la beta 2microglobulina, N-acetil beta-D-glucosaminidasa y la albúmina.[44]

Esta revisión pone de relieve las limitaciones de la epidemiología para establecer la causa de esta enfermedad. La relación entre dosis y respuesta que se observó con el cadmio apoya una relación causal; todavía, hay muchas preguntas sin responder.[45] Mientras los científicos se esfuerzan para aclarar el misterio, el incremento continuado de ERCd sobrecarga el sistema de salud y afecta familias de áreas endémicas.

CONCLUSIONES

Aunque esta revisión estuvo limitada por la heterogeneidad de definiciones y metodologías en los estudios que se evaluaron, no ha emergido información desde las revisiones previas que contradigan la conclusión de que la etiología de la ERCd en el norte-centro de Sri Lanka es multifactorial, que implica a uno o más agentes medioambientales y la posibilidad de una predisposición genética en poblaciones vulnerables. Mientras que la causa definitiva no se conozca, el peso de la evidencia sugiere que la exposición medioambiental es la clave. 

REFERENCIAS

- Wanigasuriya K. Aetiological factors of chronic kidney disease in the North Central Province of Sri Lanka: a review of evidence to-date. *J Coll Comm Physicians Sri Lanka*. 2012;17(1):15–20.
- Hittarage A. Chronic renal disease in North Central Province of Sri Lanka. *Anuradhapura Med J*. 2004;2:3–5.
- Fernando P. History of Malaria and its control in Sri Lanka with emphasis on 50 years following the eradication attempt. WHO Sri Lanka health repository. Geneva: World Health Organization; 2009 Sep 16.
- Peiris JS, Amerasinghe FP, Amerasinghe PH, Ratnayake CB, Karunaratne SH, Tsai TF. Japanese encephalitis in Sri Lanka; the study of an epidemic. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 1992 May–Jun;86(3):307–13.
- Dissanayake DM, Jayasekera JM, Ranasinghe AV. Epidemiology of CKDu. Proceedings of the Research Symposium on Chronic Kidney Disease of Unknown Aetiology (CKDu). Lionel Memorial Auditorium; 2012; Wijerama House, Colombo, Sri Lanka.
- Athuraliya TN, Abeysekera DT, Amerasinghe PH, Kumarasiri PV, Dissanayake V. Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary care hospitals: high proportion of cases with uncertain aetiology. *Ceylon Med J*. 2009 Mar;54(1):23–5.
- Average annual rainfall in Sri Lanka 1961 to 1990 [Internet]. Los Angeles: The Sri Lanka Consulate; [cited 2013 Dec 20]; [about 1 p.]. Disponible en: <http://www.srilankaconsulatela.com/Rainfall.htm>
- Department of Agriculture (LK). Agro-ecological map of Sri Lanka [Internet]. The Netherlands: European Digital Archive of Soil Maps; c2013 [cited 2013 Dec 20]. Disponible en: http://eusoils.jrc.ec.europa.eu/esdb_archive/eudasm/asia/maps/LK2001_CL.htm
- Agriculture and Environmental Statistics Division (LK). Maha and Yala Seasons [Internet]. Colombo: Department of Census of Statistics (LK); 2008 [cited 2013 Dec 16]. Disponible en: <http://www.statistics.gov.lk/agriculture/Paddy%20Statistics/PaddyStats.htm>
- Ministry of Health Care and Nutrition, Epidemiology Unit (LK). Weekly Epidemiol Report [Internet]. 2009 Nov 28–Dec 4 [cited 2013 Dec 16];36(49). Disponible en: http://www.epid.gov.lk/web/pdf/wer_2009/vol_36_no_49_english.pdf
- Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR; CKDu National Research Project Team. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol*. 2013 Aug 27;14:180.
- Senevirathna L, Abeysekera T, Nanayakkara S, Chandrajith R, Ratnatunga N, Harada KH, et al. Risk factors associated with disease progression and mortality in chronic kidney disease of uncertain etiology: a cohort study in Medawachchiya, Sri Lanka. *Environ Health Prev Med*. 2012 May;17(3):191–8.
- Nanayakkara S, Senevirathna ST, Karunaratne U, Chandrajith R, Harada KH, Hitomi T, et al. Evidence of tubular damage in the very early stage of chronic kidney disease of uncertain etiology in the North Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med*. 2012 Mar;17(2):109–17.
- Wijetunge S, Ratnatunga NV, Abeysekera DT, Wazil AW, Selvarajah M, Ratnatunga CN. Retrospective analysis of renal histology in asymptomatic patients with probable chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013 Dec;58(4):142–7.
- Jayasekara JM, Dissanayake DM, Adhikari SB, Bandara P. Geographical distribution of chronic kidney disease of unknown origin in North Central Region of Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013 Mar;58(1):6–10.
- Dissanayake DM, Jayasekera JM, Ratnayake P, Wickramasinghe W, Radella YA. The Short Term Effect of Cyanobacterial Toxin Extracts on Mice Kidney. Proceedings of the Peradeniya University Research Sessions; 2011 Nov 24; Peradeniya (LK): University of Peradeniya (LK). p. 13.
- Wanigasuriya K, Ranasinghe P, Jayawardene I, Amarasiwardena C, Wright RO, Vaidya V, editors. Evaluation of urinary biomarkers and environmental metal exposure in patients with chronic kidney disease of unknown aetiology from the North Central Province of Sri Lanka. Proceedings of the 45th Annual Academic Sessions; 2012; Ceylon College of Physicians, Sri Lanka.
- Athuraliya NT, Abeysekera TD, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1212–21.
- Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R, Hittarage A. Chronic renal failure in North Central Province of Sri Lanka: an environmentally induced disease. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 2007 Oct;101(10):1013–7.
- Peiris-John RJ, Wanigasuriya JK, Wickremasinghe AR, Dissanayake WP, Hittarage A. Exposure to acetylcholinesterase-inhibiting pesticides and chronic renal failure. *Ceylon Med J*. 2006 Mar;51(1):42–3.
- Hope JH, Hope BE. A review of the diagnosis and treatment of ochratoxin A inhalational exposure associated with human illness and kidney disease including focal segmental glomerulosclerosis. *J Environ Public Health*. 2012;2012:835059. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/835059>
- Wanigasuriya KP, Peiris H, Ieperuma N, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Could ochratoxin A in food commodities be the cause of chronic kidney disease in Sri Lanka? *Trans Royal Soc Tropical Med Hyg*. 2008 Jul;102(7):726–8.
- European Food Safety Authority [Internet]. Parma: European Food Safety Authority; c2014 [cited 2014 Jun 1]. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/aboutefsa.htm>
- Desalegn B, Nanayakkara S, Harada KH, Hitomi T, Chandrajith R, Karunaratna U, et al. Mycotoxin detection in urine samples from patients with chronic kidney disease of uncertain etiology in Sri Lanka. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2011 Jul;87(1):6–10.

25. Rymuszka A, Sierosławska A. The immunotoxic and nephrotoxic influence of cyanotoxins to vertebrates. *Centr Eur J Immunol*. 2009;34(2):129–36.
26. Wanigasuriya KP, Peris-John RJ, Wickremasinghe R. Chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? *BMC Nephrol*. 2011 Jul 5;12:32.
27. Chandrajith R, Nanayakkara S, Itai K, Aturaliya TN, Dissanayake CB, Abeysekera T, et al. Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka: geographic distribution and environmental implications. *Environ Geochem Health*. 2011 Jun;33(3):267–78.
28. Chandrajith R, Dissanayake CB, Ariyaratna T, Herath HM, Padmasiri JP. Dose-dependent Na and Ca in fluoride-rich drinking water—another major cause of chronic renal failure in tropical arid regions. *Sci Total Environ*. 2011 Jan 15;409(4):671–5.
29. Bandara JM, Wijewardena HV, Liyanage J, Upul MA, Bandara JM. Chronic renal failure in Sri Lanka caused by elevated dietary cadmium: trojan horse of the green revolution. *Toxicol Letters*. 2010 Sep 15;198(1):33–9.
30. United States Environment Protection Agency (USEPA). Basic information about cadmium in drink water [Internet]. Washington, DC: United States Environment Protection Agency; [updated 2013 Oct 13; cited 2014 Feb 2]; [about 3 screens]. Disponible en: <http://water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/cadmium.cfm>
31. Bandara JM, Senevirathna DM, Dasanayake DM, Herath V, Bandara JM, Abeysekera T, et al. Chronic renal failure among farm families in cascade irrigation systems in Sri Lanka associated with elevated dietary cadmium levels in rice and freshwater fish (Tilapia). *Environ Geochem Health*. 2008 Oct;30(5):465–78.
32. Ministry of Health (LK). Circular No. Epid/392/2008/25. Colombo (LK): Ministry of Health (LK); 2009 Feb 10.
33. Zhang Qiu-Li, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Pub Health*. 2008 Apr 11;8:117.
34. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Feb;11(2):319–29.
35. Batuman V. Fifty years of Balkan endemic nephropathy: daunting questions, elusive answers. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(4):644–6.
36. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(6):513–5.
37. Arlt VM, Pfohl-Leschowicz A, Cosyns J, Schmeiser HH. Analyses of DNA adducts formed by ochratoxin A and aristolochic acid in patients with Chinese herbs nephropathy. *Mutat Res*. 2001 Jul 25;494(1–2):143–50.
38. Zager RA, Iwata M. Inorganic fluoride. Divergent effects on human proximal tubular cell viability. *Am J Pathol*. 1997 Feb;150(2):735–45.
39. Zhan XA, Wang M, Xu ZR, Li JX. Toxic effects of fluoride on kidney function and histological structure in young pigs. *Fluoride*. 2006 Jan–Mar;39(1):22–6.
40. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Kido T, Nakagawa H. Influence of drinking and/or cooking with Jinzu River water on the development of Itai-itai disease. *Biol Trace Elem Res*. 2009 Summer;129(1–2):46–57.
41. Järup L, Hellström L, Alfvén T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med*. 2000 Oct;57(10):668–72.
42. Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999–2006. *BMC Pub Health*. 2010 Jun 3;10:304.
43. Galazyn-Sidorczuk M, Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking. *Environ Monit Assess*. 2008 Feb;137(1–3):481–93.
44. Nordberg GF, Jin T, Wu X, Lu J, Chen L, Lei L, et al. Prevalence of kidney dysfunction in humans - relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors. *Biochimie*. 2009 Oct;91(10):1282–5.
45. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Med*. 1965 May;58(5):295–300.

EL AUTOR

Kamani Wanigasuriya (autor para correspondencia kamaniw@sltnet.lk), médico especialista en medicina interna, profesor de medicina, facultad de ciencias médicas y de ciencias de la medicina, universidad de Sri Jayewardenepura, Gangodawilla, Nugegoda, Sri Lanka.

Recibido: 1 de octubre, 2013

Aprobado: 20 de abril, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Citación sugerida: Wanigasuriya K. Actualización sobre enfermedad renal crónica de etiología desconocida en la zona seca norte-central de Sri Lanka. Traducido de *MEDICC Rev*. 2014 Apr;16(2):61–65. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=356>

Update on Uncertain Etiology of Chronic Kidney Disease in Sri Lanka's North-Central Dry Zone

Kamani Wanigasuriya MBBS MD MPhil FRCP FCCP

ABSTRACT

INTRODUCTION This manuscript updates a review previously published in a local journal in 2012, about a new form of chronic kidney disease that has emerged over the past two decades in the north-central dry zone of Sri Lanka, where the underlying causes remain undetermined. Disease burden is higher in this area, particularly North Central Province, and affects a rural and disadvantaged population involved in rice-paddy farming. Over the last decade several studies have been carried out to estimate prevalence and identify determinants of this chronic kidney disease of uncertain etiology.

OBJECTIVE Summarize the available evidence on prevalence, clinical profile and risk factors of chronic kidney disease of uncertain etiology in the north-central region of Sri Lanka.

METHODS PubMed search located 16 manuscripts published in peer-reviewed journals. Three peer-reviewed abstracts of presentations at national scientific conferences were also included in the review.

RESULTS Disease prevalence was 5.1%–16.9% with more severe disease seen in men than in women. Patients with mild to moderate stages of disease were asymptomatic or had nonspecific symptoms; urinary sediments were bland; 24-hour urine protein excretion was

<1 g; and ultrasound demonstrated bilateral small kidneys. Interstitial fibrosis was the main pathological feature on renal biopsy. The possibility of environmental toxins affecting vulnerable population groups in a specific geographic area was considered in evaluating etiological factors. Pesticide residues were detected in affected patients' urine, and mycotoxins detected in foods were below maximum statutory limits. Calcium-bicarbonate-type water with high levels of fluoride was predominant in endemic regions. Significantly high levels of cadmium in urine of cases compared to controls, as well as the disease's dose-related response to these levels, has drawn attention to this element as a possible contributing factor. Familial clustering of patients is suggestive of a polygenic inheritance pattern comparable to that associated with diseases of multifactorial etiology.

CONCLUSIONS Available data suggest that chronic kidney disease of uncertain etiology is an environmentally acquired disease, but to date no definitive causal factor has been identified. Geographic distribution and research findings suggest a multifactorial etiology.

KEYWORDS Chronic kidney disease, uncertain etiology, prevalence, clinical profile, risk factors, rural communities, paddy farming, environmentally acquired disease, Sri Lanka

INTRODUCTION

Mortality and morbidity due to chronic kidney disease (CKD) have been escalating over the past two decades in the north-central dry zone of Sri Lanka.[1,2] Disease burden is most pronounced in North Central Province (NCP) and is also present to a lesser extent in Uva and North Western Provinces. This zone has been a fertile ground for infectious diseases such as malaria and Japanese encephalitis in the past;[3,4] currently CKD is the zone's major public health problem. It has been debated whether this is a new disease entity, since no association was found with conventional risk factors. It has been labeled chronic kidney disease of uncertain etiology (CKDu). A study of CKDu emergence based on monthly hospital statistics from 1999–2004 showed increasing numbers of patients with CKD from 1980 through 2002.[5] The underlying cause of renal failure was unidentifiable in 82% of CKD patients seen at the renal clinic of NCP's main teaching hospital.[6]

NCP extends over 10,530 km² and is administratively subdivided into 30 secretariat divisions (DSD). Dry weather prevails most of the year; average annual rainfall is 1000–1500 mm during two monsoon periods.[7,8] A vast network of reservoirs feeds inland water to paddy cultivation in the province. NCP is a major rice cultivation area where two DSDs, Anuradhapura and Polonnaruwa, contribute 19–23% of total rice production in the country.[9]

CKDu affects rice farmers, a rural and disadvantaged population. [5] During the last decade several studies have attempted to identify CKDu risk factors and unravel its etiology.[1] All have been included North Central Province due to its high CKDu prevalence. In 2008, WHO joined Sri Lanka's Ministry of Healthcare and Nutrition to implement a research program (CKDu National Research

Project Team), primarily to estimate CKDu prevalence and identify determinants.[10]

The objective of this review is to summarize updated available evidence on CKDu prevalence, clinical profile and risk factors in the north-central dry zone of Sri Lanka.

METHODS

A systematic literature search was conducted in PubMed to identify all potentially relevant publications through August 2013. The following keywords were used: *chronic kidney disease of uncertain etiology, CKDu, chronic kidney disease, kidney disease and North Central Province Sri Lanka*. Reference lists of original studies and review articles were also checked for further related articles. The search located 16 manuscripts published in peer-reviewed journals: 11 reviewed by the author for a previous local publication in 2012 (care taken to avoid self-plagiarism),[1] and 5 new papers published subsequently;[11–15] and 3 peer-reviewed abstracts of presentations at national scientific conferences.[5,16,17]

RESULTS

Prevalence Several population-based studies provide estimates of CKDu point prevalence. In 2011, Athuraliya found 5.1% (95% CI 4.2–5.9, n = 2600) in the population aged ≥20 years in Medawachchiya DSD, when persistent albuminuria was detected three times by dipstick and confirmed by sulfosalicylic acid, used as the screening tool.[18] Prevalence of CKDu was higher in men than in women but the difference was nonsignificant in multiple logistic regression. A 2011 community-based study in Medawachchiya, Padaviya and Rajanganaya DSDs assessed risk factors for microalbuminuria in 425 women and 461 men. Prevalence of

microalbuminuria for the total sample was 8.6% in men and 6.3% in women.[19] The CKDu National Research Project Team study used albumin–creatinine ratio ≥ 30 mg/g in an initial urine sample, confirmed at a repeat visit, to identify CKD patients. They reported an age-standardized prevalence of CKDu higher in women 16.9% (95% CI = 15.5%–18.3%) than in men 12.9% (95% CI = 11.5%–14.4%), but noted that more severe stages of CKDu were seen more frequently in men (stage 3, men 23.2% and women 7.4%; stage 4 men 22% and women 7.3%; $p < 0.001$).[11]

Clinical profile CKDu is a slow, progressive condition that appears to start at younger ages but often is not detected until advanced stages. In Senevirathna's patient cohort, the proportion of early-stage CKDu was greater in the younger patient group, whereas higher proportions of advanced CKDu were seen in older groups.[12] There were no patients found in CKDu stage 4 (glomerular filtration rate 15–29 ml/min/1.73 m²) in the younger group (<20 years), whereas almost 40% of the patients in the oldest age group (60–69 years) were in stage 4. The overall death rate in the same CKDu cohort was 5.3 per 100 patient-years and hypertension was identified as the leading determinant of disease progression. Self-reported hypertension was a significant predictor ($p = 0.05$) for disease progression, with a hazard ratio of 3.38 by multivariate Cox proportional model analysis for stage 1–4 patients.[12] It has previously been shown that patients with mild to moderate stages of CKDu were asymptomatic or had nonspecific symptoms such as backache or dysuria.[6] Patients' urine had no active deposits; 24-hour urine protein excretion was < 1 g and ultrasound demonstrated bilateral small kidneys.[6]

Nanayakkara found that urinary excretion of alpha1-microglobulin was elevated in CKDu patients in the earliest stage compared with first-generation related controls residing in the same community and with Japanese controls, indicating that renal tubular damage occurs in a very early stage of CKDu.[13] In a retrospective analysis of renal histology, Wijetunga reported interstitial fibrosis as the main pathological feature in 2011 renal biopsies of patients with CKDu. Other changes such as interstitial inflammation and tubular atrophy were present in varying degrees but less common. Authors concluded that these changes were not specific to a single etiologic agent.[14]

Risk factors Jayatilake's study concluded that female sex and age > 39 years increased risk of CKDu. However, when separate logistic regressions were run for each potential risk factor, only occupation was significant; *chena* (vegetables and other crops) farming increased the odds ratio by 19.5% and working in paddy cultivation compared to *chena* cultivation decreased the odds ratio by 26.8%. Further, authors reported a family history of CKD in parents or siblings in 20% of individuals with CKDu.[11] Nanayakkara found familial clustering of patients suggestive of a polygenic inheritance pattern comparable to that associated with multifactorial diseases.[13]

In a case–control study in 2007, 183 CKDu patients seen at the renal clinic in the Anuradhapura Teaching Hospital (the province's main teaching hospital), were compared with a control group from the general medical clinic of the same hospital. Of risk factors evaluated, being a farmer ($p < 0.001$), using pesticides ($p < 0.001$), drinking well water at home ($p < 0.001$) and in the field ($p = 0.036$), family history with CKD ($p = 0.001$), and

past use of ayurvedic medicine ($p < 0.001$) were significantly associated with CKDu. In multivariate logistic regression analysis, family history of CKD and past use of ayurvedic medicine were significant predictors of CKDu.[19] Most ayurvedic preparations are not standardized and may contain substances such as aristolochic acid, a known nephrotoxin.

Wanigasuriya argued that given the wide use of ayurvedic preparations in most of the country, higher prevalence of CKD in NCP is difficult to explain by this factor alone. Therefore, longterm use of ayurvedic medicine was further evaluated in a community-based study by the same investigators, finding no association with CKDu.[19] According to recently published data by Jayatilake, 0.4%, 1.8% and 0.6% of CKDu patients reported longterm use of medicinal plants, aspirin and NSAIDs respectively.[11]

Given CKDu's clinical profile, in order to assess etiologic factors, one consideration must be the possibility of environmental toxins affecting vulnerable groups in a specific geographical area. Exposures to various environmental toxins such as pesticides, microbial toxins and heavy metals have been explored as potential causes of kidney damage.

Pesticides A descriptive cross-sectional study was carried out in 2006 by Peiris-John to determine potential association between chronic renal failure (CRF) and low-level organophosphate pesticide exposure. Because red blood cell acetylcholinesterase is inhibited by organophosphates, it was used as an exposure marker; levels in farmers exposed to pesticides were significantly lower than in unexposed controls ($p < 0.05$). Among CRF patients, red cell acetylcholinesterase levels were lower in the exposed than in the unexposed ($p < 0.05$).[20] Added evidence pointing to involvement of nephrotoxic pesticide exposure in CKDu was provided by Jayatilake in the CKDu National Research Project Team study.[11] Pesticide residues were detected in urine from individuals with CKDu ($n = 57$). Detection frequency of 2,4-D, 3,5,6-trichloropyridinol, p-nitrophenol, 1-naphthol, 2-naphthol, glyphosate, and AMPA was 33%, 70%, 58%, 100%, 100%, 65% and 28% respectively. Urinary levels of isopropoxyphenol, 2,4,5-trichlorophenol and pentachlorophenol were below detection limits.[11]

Microbial toxins Ochratoxin A is a naturally occurring fungal toxin with carcinogenic and nephrotoxic properties. It is produced mainly by *Aspergillus* species in tropical climates and is present as a contaminant in many foods.[21] Ochratoxin A levels were tested in 98 food samples of 2 principal types of cereals (maize and rice) and 5 pulses cultivated and consumed by NCP residents.[22] Results indicated that ochratoxin A was a natural contaminant of cereals and pulses cultivated in these areas, but levels detected were below the statutory limit (5 $\mu\text{g/kg}$ in raw cereal grains, including rice) recommended by the European food safety authority.[23] However, Desalegn's 2011 study in NCP demonstrated higher rates of urinary ochratoxins in CKDu patients and unaffected relatives, compared to Japanese controls, suggesting exposure to be common in the province. The small sample size (31) precluded assessment of association.[24]

Toxins produced by cyanobacteria can cause dermal, hepatic and neural toxicity in humans and nephrotoxicity in animals.[25] Also known as blue-green algae, cyanobacteria grow in calm nutrient-rich water, its blooms often found in reservoirs in CKDu-endemic areas of Sri Lanka. Dissananyake observed acute tubular necro-

sis in mice fed for one week with extracts of cyanobacteria isolated from two reservoirs in the endemic area.[16] In another study using geographic information system and geographic position system mapping, Jayasekara demonstrated that most affected villages in Medawachchiya and Padaviya are downstream from the reservoirs and irrigation canals.[15] They debated the possibility of seepage of contaminated water from canals and reservoirs into shallow wells. Based on these observations, authors identified cyanobacterium toxin as another potential environmental nephrotoxin present in the CKDu endemic area.[15,16]

Fluoride and drinking water hardness In endemic areas, water for drinking and cooking is obtained mainly from wells, both deep and shallow, while reservoirs are the main source of irrigation for paddy lands. Wanigasuriya concluded that subjects who drank well water in the field were approximately 2.5 times more likely to have microalbuminuria than those who did not.[26] Low CKDu prevalence was noted in communities where water for drinking and cooking came from natural springs (a few villages of Kebithigollawa DSD in the endemic area).[15]

Chandrajith further studied the geochemical properties of water. Electrical conductivity, alkalinity and fluoride levels were measured in well water samples from CKDu-endemic areas (Giradurukotte, Nikawewa, Medawachchiya and Padaviya DSDs) and from a nonendemic area (Wellawaya DSD).[27] Water samples were also tested from Huruluwewa, a nonendemic village in NCP, where people obtain drinking water from natural springs. Mean fluoride content in endemic CKDu areas of Girandurukotte, Nikawewa, Medawachchiya and Padaviya was 0.66, 1.21, 1.03 and 0.62 mg/L respectively. In Huruluwewa and Wellawaya, mean fluoride content was 1.42 and 1.05 respectively. Fluoride content of well water in both endemic and nonendemic areas was above the WHO-recommended level of 0.6 mg/L. Ca-bicarbonate-type water is predominant in endemic CKDu areas, whereas Na-K-nondominant anion type water is common in nonendemic areas. These observations led Chandrajith to propose that the cytotoxic properties of fluoride could be enhanced by a high of Ca^{2+} – Na^+ ratio in ingested water.[28]

Heavy metals Bandara previously reported high levels of heavy metals—namely Cd, iron and lead—in five reservoirs in the CKDu-endemic areas.[29] Levels of Cd in water reported (0.03–0.06 mg/L) were much higher than the maximum contaminant level of 0.005 mg/L or 5 ppb recommended by USEPA.[30] However, these findings have been challenged by later studies. According to Jayatilake, Cd, lead and uranium levels in sources of drinking water consumed by individuals with CKDu ($n = 99$) were within acceptable limits. Arsenic was borderline or high in four samples (9.9 $\mu\text{g/L}$, 10.2 $\mu\text{g/L}$, 10.5 $\mu\text{g/L}$, 13.4 $\mu\text{g/L}$), but repeated analysis showed normal levels.[11] Findings of Chandrajith also indicated that Cd, arsenic and uranium levels in reservoirs and drinking water from wells were lower than the maximum contaminant levels recommended by USEPA, excluding the possibility of Cd, arsenic and uranium contamination of drinking water in the area.[27,28]

Bandara reported high Cd content in lotus rhizomes, rice and tobacco, and concluded that the provisional tolerable weekly intake of Cd, based on extreme exposure through rice and fish, was high in the area.[31] Other studies also showed higher mean Cd levels in lotus rhizomes and tobacco in endemic than in non-

endemic areas (lotus: 0.413 mg/kg vs. 0.023 mg/kg; tobacco: 0.351 mg/kg vs. 0.316 mg/kg, in endemic versus nonendemic areas respectively).[11] However, Cd levels in rice in both endemic and nonendemic areas were below the allowable limit of 0.2 mg/kg in two other studies.[11,15]

Urinary Cd and arsenic are indicators of body burden and studies so far have given divergent results. The most comprehensive study of CKDu in Sri Lanka thus far by Jayatilake found urinary Cd significantly higher in CKDu cases than in controls, in both endemic and nonendemic areas.[11] Mean urinary Cd in CKDu cases was 1.039 $\mu\text{g/g}$ creatinine (median 0.695, range 0.005–8.93); in controls from endemic areas 0.646 (median 0.18, range 0.005–5.13) and controls from nonendemic areas 0.345 (median 0.265, range 0.005–2.079). Levels were significantly elevated in CKDu cases compared to controls from endemic ($p < 0.001$) and nonendemic areas ($p < 0.05$). Sensitivity and specificity for urinary Cd concentrations were 80% and 53.6%, respectively (area under ROC curve 0.682, 95% CI 0.61–0.75, cutoff value $\geq 0.23 \mu\text{g/g}$). Dose–response analysis showed that Cd exposure is a risk factor for development of CKDu: $p = 0.019$ for stage 3 and $p = 0.024$ for stage 4.

In the same study, no significant difference was observed in urinary arsenic levels in CKDu cases (mean 45.447 $\mu\text{g/g}$ creatinine, median 26.3, range 0.4–616.6), compared to controls from endemic areas (mean 92.443, median 6.99, range 0.2–966.29), and controls from nonendemic areas (mean 56.572, median 42.025, range 5.38–350.28).[11] Further, authors reported low selenium levels in urine of CKDu patients. Urine concentrations of sodium, potassium, calcium, magnesium, copper, zinc, and titanium in CKDu cases were within normal limits. Previous studies by Chandrajith on a small number of patients failed to show elevated levels of Cd and other elements in urine of CKDu and control subjects.[27] Wanigasuriya estimated urinary heavy metal levels in CKDu-affected farmers from NCP and healthy farmers from Western Province, finding no significant difference in creatinine-normalized urinary concentrations of Cd, manganese, copper, nickel, arsenic and lead between the two groups.[17]

DISCUSSION

CKDu prevalence estimates vary in studies conducted in the north-central dry zone, in part because of differing screening methods used. The 5.1% prevalence reported with screening based on dipstick albuminuria is likely to be an underestimate because dipstick is not sensitive to low levels of albumin. The most recent study, where the screening criterion was 2 albumin-creatinine ratios of $\geq 30 \text{ mg/g}$ reported an alarmingly high figure of 16.9%.[11] Urinary low molecular-weight proteins, such as alpha1-microglobulin, would be useful as a research tool to identify CKDu at very early stages. Lack of distinctive criteria for CKDu diagnosis was a problem in interpreting the various study results. In order to overcome this, in 2008, the Scientific Committee of the National CKDu Programme developed criteria to define CKDu: absence of a past history of diabetes mellitus, chronic or severe hypertension, snake bite, glomerulonephritis or urological disease; with normal $\text{HbA}_{1\text{C}}$ ($< 6.5\%$); and blood pressure $< 160/100 \text{ mmHg}$ untreated or $< 140/90 \text{ mmHg}$ on ≤ 2 antihypertensive medications.[32]

Increased excretion of urinary alpha1-microglobulin in early stages of the disease indicates that tubular damage and tubu-

lar epithelial dysfunction occur early in disease progression.[13] Although histological features observed in renal biopsies do not indicate damage from a specific etiological agent, interstitial fibrosis may represent a low-grade toxic exposure.

In general, nondiabetic CKD prevalence is higher in women than in men, across age categories and ethnic groups.[33] This has also been true in Sri Lankan studies, but more severe stages of CKDu were seen more often in men.[11] This is consistent with Neugarten's meta-analysis of nondiabetic CKD progression indicating that male sex is associated with more rapid renal function deterioration and worse outcome.[34] Men in Sri Lankan CKDu endemic areas also have high prevalences of other risk factors—such as smoking, alcohol use and work in extreme weather conditions—that may have contributed to their disease progression; further studies are needed to explore this possibility.

Although low levels of red blood cell acetylcholinesterase in CKDu cases and pesticide residues detected in their urine are not sufficient to establish an etiological association, prolonged exposure to pesticides could play a role in either causation or progression of the disease.

Family history of CKD observed in CKDu does not necessarily suggest a single genetic defect but could be explained by shared environmental exposures in genetically predisposed individuals. Balkan endemic nephropathy has several features similar to CKDu, including disease predominance in farmers, familial aggregation of cases, and interstitial nephropathy seen in renal biopsy.[35,36] However, the increased incidence of tumors of the renal pelvis and ureter described in Balkan endemic nephropathy has not been detected in CKDu patients from Sri Lanka. Exposure to ayurvedic medicines could raise concerns about aristolochic acid nephropathy,[37] as *Aristolochia indica*, a creeper plant found in Sri Lanka and India, was used as herbal medicine in the ancient pharmacopeias. However the plant is not abundant in NCP and paddy contamination is unlikely.

Cyanobacterium toxin is likely present in water reservoirs but contamination of ground water in deep and shallow wells has not been demonstrated to date. Despite high urinary ochratoxin observed in the zone,[24] ochratoxin A in food samples cultivated and consumed by people in CKDu-prevalent areas was found to be below statutory maximum levels, indicating that this toxin was unlikely to be a risk factor.[22]

Geoenvironmental studies by Chandrajith illustrated a possible fluoride-mediated mechanism for renal damage in endemic areas. Chandrajith noted that Ca-bicarbonate-type water is predominant in endemic CKDu areas whereas Na-K-nondominant anion type water is common in the nonendemic areas. They postulated that

Ca-bicarbonate-type water predominant in endemic CKDu areas enhances fluoride cytotoxicity. [28] Fluoride is widely distributed in the environment but is not a known nephrotoxin. There are few studies on fluoride-induced renal damage in humans, but animal studies have shown various histological changes in the kidney. [38,39]

Cd and arsenic have drawn attention from the time an environmental etiology was first postulated. Significantly high urinary Cd in CKDu cases compared to controls and the dose-related response reported by Jayatilake support a contributing role for Cd.[11] Arsenic levels have not been found to be significantly different in the two populations.

Cd nephropathy has been reported in people consuming Cd-contaminated water and in workers exposed to high levels of Cd.[40] Some studies suggest even relatively low levels of exposure increase risk.[41,42] Besides water and soil, recognized sources of Cd exposure include contaminated vegetables and ambient air in industrialized areas, as well as cigarette smoke. In Sri Lanka, high Cd levels have been seen in lotus roots, fish and tobacco, but have been inconsistent in rice. Superphosphate fertilizer is proposed as the most likely source of Cd in soil and vegetables.[29]

Smoking 20 cigarettes a day could result in average daily inhalation of 3.6–6 µg of Cd.[43] In the absence of industrial or water pollution in CKDu-prevalent areas, the significant urinary Cd observed may suggest that cigarette smoking and contaminated vegetables are factors responsible for low-level exposure to Cd. In a review that focused on studies of prevalence of Cd-related kidney dysfunction among populations in Cd-contaminated areas in China, dose-response relationships were shown between urinary Cd and renal damage markers, including beta-2-microglobulin, N-acetyl beta-D-glucosaminidase and albumin.[44]

This review highlights the limitations of epidemiology for establishing causation. The dose-response relationship observed with Cd supports a causal relationship; yet, there are many unanswered questions.[45] While scientists struggle to unravel the mystery, the continuing increase in CKDu burdens the health care system and affected families in the endemic area.

CONCLUSIONS

Although this review was limited by the heterogeneity of definitions and methodologies in the studies examined, no information has emerged since the previous review to contradict its conclusion that etiology of CKDu in north-central Sri Lanka is multifactorial, involving one or more environmental agents and possibly genetic predisposition in vulnerable populations. While the definitive cause is not known, weight of evidence suggests environmental exposure is key. 

REFERENCES

1. Wanigasuriya K. Aetiological factors of chronic kidney disease in the North Central Province of Sri Lanka: a review of evidence to-date. J Coll Comm Physicians Sri Lanka. 2012;17(1):15–20.
2. Hittarage A. Chronic renal disease in North Central Province of Sri Lanka. Anuradhapura Med J. 2004;2:3–5.
3. Fernando P. History of Malaria and its control in Sri Lanka with emphasis on 50 years following the eradication attempt. WHO Sri Lanka health repository. Geneva: World Health Organization; 2009 Sep 16.
4. Peiris JS, Amerasinghe FP, Amerasinghe PH, Ratnayake CB, Karunaratne SH, Tsai TF. Japanese encephalitis in Sri Lanka; the study of an epidemic. Trans Royal Soc Trop Med Hyg. 1992 May–Jun;86(3):307–13.
5. Dissanayake DM, Jayasekera JM, Ranasinghe AV. Epidemiology of CKDu. Proceedings of the Research Symposium on Chronic Kidney Disease of Unknown Aetiology (CKDu). Lionel Memorial Auditorium; 2012; Wijerama House, Colombo, Sri Lanka.
6. Athuraliya TN, Abeysekera DT, Amerasinghe PH, Kumarasiri PV, Dissanayake V. Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary care hospitals: high proportion of cases with uncertain aetiology. Ceylon Med J. 2009 Mar;54(1):23–5.
7. Average annual rainfall in Sri Lanka 1961 to 1990 [Internet]. Los Angeles: The Sri Lanka Consulate;

- [cited 2013 Dec 20]; [about 1 p.]. Available from: <http://www.srilankaconsulatela.com/Rainfall.htm>
8. Department of Agriculture (LK). Agro-ecological map of Sri Lanka [Internet]. The Netherlands: European Digital Archive of Soil Maps; c2013 [cited 2013 Dec 20]. Available from: http://eu soils.jrc.ec.europa.eu/esdb_archive/eudasm/asia/maps/LK2001_CL.htm
 9. Agriculture and Environmental Statistics Division (LK). Maha and Yala Seasons [Internet]. Colombo: Department of Census of Statistics (LK); 2008 [cited 2013 Dec 16]. Available from: <http://www.statistics.gov.lk/agriculture/Paddy%20Statistics/PaddyStats.htm>
 10. Ministry of Health Care and Nutrition, Epidemiology Unit (LK). Weekly Epidemiol Report [Internet]. 2009 Nov 28–Dec 4 [cited 2013 Dec 16];36(49). Available from: http://www.epid.gov.lk/web/pdf/wer_2009/vol_36_no_49_english.pdf
 11. Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR; CKDu National Research Project Team. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol*. 2013 Aug 27;14:180.
 12. Senevirathna L, Abeysekera T, Nanayakkara S, Chandrajith R, Ratnatunga N, Harada KH, et al. Risk factors associated with disease progression and mortality in chronic kidney disease of uncertain etiology: a cohort study in Medawachchiya, Sri Lanka. *Environ Health Prev Med*. 2012 May;17(3):191–8.
 13. Nanayakkara S, Senevirathna ST, Karunaratne U, Chandrajith R, Harada KH, Hitomi T, et al. Evidence of tubular damage in the very early stage of chronic kidney disease of uncertain etiology in the North Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med*. 2012 Mar;17(2):109–17.
 14. Wijetunge S, Ratnatunga NV, Abeysekera DT, Wazil AW, Selvarajah M, Ratnatunga CN. Retrospective analysis of renal histology in asymptomatic patients with probable chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013 Dec;58(4):142–7.
 15. Jayasekara JM, Dissanayake DM, Adhikari SB, Bandara P. Geographical distribution of chronic kidney disease of unknown origin in North Central Region of Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013 Mar;58(1):6–10.
 16. Dissanayake DM, Jayasekera JM, Ratnayake P, Wickramasinghe W, Radella YA. The Short Term Effect of Cyanobacterial Toxin Extracts on Mice Kidney. *Proceedings of the Peradeniya University Research Sessions*; 2011 Nov 24; Peradeniya (LK): University of Peradeniya (LK). p. 13.
 17. Wanigasuriya K, Ranasinghe P, Jayawardene I, Amarasingwardena C, Wright RO, Vaidya V, editors. Evaluation of urinary biomarkers and environmental metal exposure in patients with chronic kidney disease of unknown aetiology from the North Central Province of Sri Lanka. *Proceedings of the 45th Annual Academic Sessions*; 2012; Ceylon College of Physicians, Sri Lanka.
 18. Athuraliya NT, Abeysekera TD, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1212–21.
 19. Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R, Hittarage A. Chronic renal failure in North Central Province of Sri Lanka: an environmentally induced disease. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 2007 Oct;101(10):1013–7.
 20. Peiris-John RJ, Wanigasuriya JK, Wickremasinghe AR, Dissanayake WP, Hittarage A. Exposure to acetylcholinesterase-inhibiting pesticides and chronic renal failure. *Ceylon Med J*. 2006 Mar;51(1):42–3.
 21. Hope JH, Hope BE. A review of the diagnosis and treatment of ochratoxin A inhalational exposure associated with human illness and kidney disease including focal segmental glomerulosclerosis. *J Environ Public Health*. 2012;2012:835059. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/835059>
 22. Wanigasuriya KP, Peiris H, Illeperuma N, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Could ochratoxin A in food commodities be the cause of chronic kidney disease in Sri Lanka? *Trans Royal Soc Tropical Med Hyg*. 2008 Jul;102(7):726–8.
 23. European Food Safety Authority [Internet]. Parma: European Food Safety Authority; c2014 [cited 2014 Jun 1]. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/aboutefsa.htm>
 24. Desalegn B, Nanayakkara S, Harada KH, Hitomi T, Chandrajith R, Karunaratna U, et al. Mycotoxin detection in urine samples from patients with chronic kidney disease of uncertain etiology in Sri Lanka. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2011 Jul;87(1):6–10.
 25. Rymuszka A, Sieroslawski A. The immunotoxic and nephrotoxic influence of cyanotoxins to vertebrates. *Centr Eur J Immunol*. 2009;34(2):129–36.
 26. Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? *BMC Nephrol*. 2011 Jul 5;12:32.
 27. Chandrajith R, Nanayakkara S, Itai K, Aturaliya TN, Dissanayake CB, Abeysekera T, et al. Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka: geographic distribution and environmental implications. *Environ Geochem Health*. 2011 Jun;33(3):267–78.
 28. Chandrajith R, Dissanayake CB, Ariyaratna T, Herath HM, Padmasiri JP. Dose-dependent Na and Ca in fluoride-rich drinking water—another major cause of chronic renal failure in tropical arid regions. *Sci Total Environ*. 2011 Jan 15;409(4):671–5.
 29. Bandara JM, Wijewardena HV, Liyanage J, Upul MA, Bandara JM. Chronic renal failure in Sri Lanka caused by elevated dietary cadmium: trojan horse of the green revolution. *Toxicol Letters*. 2010 Sep 15;198(1):33–9.
 30. United States Environment Protection Agency (USEPA). Basic information about cadmium in drink water [Internet]. Washington, DC: United States Environment Protection Agency; [updated 2013 Oct 13; cited 2014 Feb 2]; [about 3 screens]. Available from: <http://water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/cadmium.cfm>
 31. Bandara JM, Senevirathna DM, Dasanayake DM, Herath V, Bandara JM, Abeysekera T, et al. Chronic renal failure among farm families in cascade irrigation systems in Sri Lanka associated with elevated dietary cadmium levels in rice and freshwater fish (Tilapia). *Environ Geochem Health*. 2008 Oct;30(5):465–78.
 32. Ministry of Health (LK). Circular No. Epid/392/2008/25. Colombo (LK): Ministry of Health (LK); 2009 Feb 10.
 33. Zhang Qiu-Li, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Pub Health*. 2008 Apr 11;8:117.
 34. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Feb;11(2):319–29.
 35. Batuman V. Fifty years of Balkan endemic nephropathy: daunting questions, elusive answers. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(4):644–6.
 36. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(6):513–5.
 37. Arlt VM, Pfohl-Leschkowicz A, Cosyns J, Schmeiser HH. Analyses of DNA adducts formed by ochratoxin A and aristolochic acid in patients with Chinese herbs nephropathy. *Mutat Res*. 2001 Jul 25;494(1–2):143–50.
 38. Zager RA, Iwata M. Inorganic fluoride. Divergent effects on human proximal tubular cell viability. *Am J Pathol*. 1997 Feb;150(2):735–45.
 39. Zhan XA, Wang M, Xu ZR, Li JX. Toxic effects of fluoride on kidney function and histological structure in young pigs. *Fluoride*. 2006 Jan–Mar;39(1):22–6.
 40. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Kido T, Nakagawa H. Influence of drinking and/or cooking with Jinzu River water on the development of Itai-itai disease. *Biol Trace Elem Res*. 2009 Summer;129(1–2):46–57.
 41. Järup L, Hellström L, Alfvén T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med*. 2000 Oct;57(10):668–72.
 42. Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Stumolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999–2006. *BMC Pub Health*. 2010 Jun 3;10:304.
 43. Galazyn-Sidorczuk M, Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking. *Environ Monit Assess*. 2008 Feb;137(1–3):481–93.
 44. Nordberg GF, Jin T, Wu X, Lu J, Chen L, Lei L, et al. Prevalence of kidney dysfunction in humans - relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors. *Biochimie*. 2009 Oct;91(10):1282–5.
 45. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Med*. 1965 May;58(5):295–300.

THE AUTHOR

Kamani Wanigasuriya (kamaniw@sltnet.lk), internist. Professor of medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Sri Jayawardenepura, Gangodawilla, Nugegoda, Sri Lanka.

Submitted: October 1, 2013

Approved for publication: April 20, 2014

Disclosures: None