

Estudio de factores litogénicos en hombres y mujeres con litiasis urinaria recidivante en el área norte de Almería

Study of lithogenic factors in men and women with recurrent nephrolithiasis in the north area of Almeria

María del Carmen Cano-García¹, Luis Óscar Roletto-Salmo¹, Guillermo Hidalgo-Agulló¹

¹UGC Urología intercentros. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería. Instituto IBS Granada.

Resumen

Objetivos: Estudiar los principales factores litogénicos en hombres y mujeres con litiasis urinaria recidivante en un área geográfica concreta.

Material y Métodos: Estudio transversal que incluye 94 pacientes con litiasis urinaria recidivante desde junio 2014-enero 2015, en los que se realiza evaluación metabólica en sangre, orina ayunas y orina de 24 horas. Se comparan resultados medios de los parámetros estudiados según sexos y porcentaje de los principales factores de riesgo litogénicos. Estudio estadístico con SPSS 20.0, considerando significación estadística $p \leq 0.05$.

Resultados: De los 94 pacientes incluidos, 60 fueron hombres y 34 mujeres, con edades medias de 49 y 51 años respectivamente, sin diferencias significativas. Los hombres presentan mayor excreción urinaria de calcio, úrico, oxalato y sodio que las mujeres y un mayor porcentaje de hiperuricosuria (>750 mg/24h) respecto a las mujeres. En las mujeres destaca en relación a los hombres un mayor porcentaje de hipovitaminosis D (<20 ng/ml). La excreción de sodio se relaciona con la excreción de diferentes factores de riesgo litógeno, entre ellos el calcio. Los pacientes con pH en rango 5.5-7 presentan niveles de citrato más bajos que pacientes con $pH < 5.5$.

Conclusión: El estudio de factores litogénicos con evaluación metabólica tiene interés por los cambios que se producen según las regiones estudiadas y según otros factores como el sexo y el pH urinario.

Abstract

Objectives: To study the main lithogenic factors in men and women with recurrent nephrolithiasis in a particular geographical area.

Material and Methods: Cross-sectional study including 94 patients with recurrent nephrolithiasis from June 2014 to January 2015, in which metabolic evaluation is performed on blood, fasting urine and 24 hours urine. Average results of the parameters studied by sex and percentage of the main lithogenic risk factors are compared. Statistical analysis with SPSS 20.0, considering statistical significance $p \leq 0.05$.

Results: Of the 94 patients enrolled, 60 were men and 34 women, with mean ages of 49 and 51 years respectively, without significant difference. Men have higher urinary excretion of calcium, uric, sodium and oxalate respect women and men presented a higher percentage of hyperuricosuria (> 750 mg / 24 h) compared to women. In women, respect men, presented higher percentage of hypovitaminosis D (<20 ng / ml). Urinary sodium excretion is related to different lithiasis risk factors, including calcium. Patients with pH range 5.5-7 presented lower levels of citrate than patients with $pH < 5.5$.

Conclusion: The study of lithogenic factors with metabolic evaluation is interested in the changes that occur as the regions studied and according to other factors such as sex and urinary pH.

Palabras clave: Sexo; Evaluación metabólica; Litiasis urinaria; Factores litogénicos

Keywords: Clinical management, clinical management unit, healthcare quality assurance, patient safety, thoracic surgery

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria es una enfermedad frecuente con una incidencia media del 0.5-1% y una prevalencia anual entre 4-5% con un pico de incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida. En la litiasis urinaria existen diferentes factores anató-

micos, fisiológicos, metabólicos y endocrinológicos que pueden jugar un papel importante en su formación (1). La fisiopatología de la formación de la litiasis puede desarrollarse a través de 3 vías, como son la formación de litiasis papilar a partir de una placa de Randall, formación en conductos de Bellini y formación libre en cavidad (2). La presencia de litiasis urinaria requiere

de una evaluación metabólica en un porcentaje importante de pacientes para tratar de identificar la existencia de factores de riesgo litogénicos y factores endocrino-metabólicos que puedan ser modificados mediante tratamiento dietético-médico (3,4). Los factores litogénicos en sangre y orina no son iguales según grupos de edad, sexo o región geográfica, así como si se trata de primer episodio de litiasis o de litiasis recidivante (5,6), por lo que resulta interesante el estudio metabólico para tratar de identificar dichos factores. El estudio metabólico en pacientes con litiasis urinaria consiste, además de en el análisis de la litiasis por espectrometría de infrarrojos (7) cuando se consigue recoger el cálculo, en el análisis de diferentes parámetros en sangre y orina de 24 horas (8,9), que incluye entre otros medición de calciuria, fosfaturia, oxaluria, citraturia, natriuria, uricosuria y magnesuria, además de estudio en orina de ayunas para valoración del pH y el cociente calcio/creatinina (1). Aunque la hipercalciuria es la alteración metabólica encontrada con más frecuencia en los pacientes con litiasis urinaria (1), las modificaciones dietéticas, geográficas y ambientales están produciendo un cambio en estos factores y el aumento de otros, fundamentalmente la hiperuricosuria que se relaciona con el síndrome metabólico (10).

El objetivo de este estudio es comparar los factores de riesgo litogénicos en sangre y orina entre hombres y mujeres con litiasis urinaria recidivante en un área de salud concreta y tratar de analizar las diferencias existentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal que incluye 94 pacientes desde Junio 2014 a Enero 2015 con litiasis urinaria recidivante sin estudio metabólico previo, pertenecientes al Área de Salud Norte de Almería y valorados en la Unidad de Gestión Clínica intercentros de Urología del Hospital La Inmaculada (Huércal Overa), Almería.

· Criterios de inclusión: Hombres y mujeres entre 18-70 años con litiasis urinaria recidivante.

· Criterios de exclusión: Pacientes en tratamiento con calcio o vitamina D, tiacidas, citrato potásico, bifosfonatos o fármacos menos habituales con potencial litogénico.

· Variables analizadas: En sangre se analiza creatinina, sodio, potasio, cloro, ácido úrico, calcio, fósforo, TSH, PTH intacta y 25-OH-Vitamina D; En orina de 24 horas se analiza aclaramiento de creatinina, uricosuria, calciuria, fosfaturia, natriuria, citraturia, oxaluria y magnesuria; Mientras que en orina de ayunas se analiza pH y calcio/creatinina.

· Instrucciones al paciente: Previamente a la recogida de la orina de 24 horas y de la extracción sanguínea y urinaria de ayunas se explica detenidamente al paciente cómo debe recoger la orina de 24 horas y que debe realizar la extracción y entrega de las muestras de orina en el Hospital para evitar alteraciones de las mismas durante el traslado desde Centros de Salud.

· Estudio estadístico: Se realiza estudio estadístico para comparación de variables cualitativas-cuantitativas mediante t-student, para variables cualitativas-cualitativas o estudio de proporciones con chi-cuadrado. Análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas mediante Correlación de Pearson. Análisis multivariante mediante regresión logística binaria indicando OR, IC 95% para variables con significación estadística. Se utiliza el programa estadístico SPSS 20.0, considerando significación estadística $p \leq 0.05$.

· Consideraciones éticas: Es un estudio con baja carga ética, puesto que se solicita estudio metabólico según práctica clínica habitual a pacientes con litiasis recidivante. Se le explica al paciente la realización del estudio y dan su consentimiento a participar en él.

· Limitaciones del estudio: Es un estudio con limitaciones en relación al número de pacientes y que participa únicamente

un hospital y tratarse de un estudio transversal, sin embargo es apropiado para el estudio de las características litogénicas en los pacientes de nuestra área de salud.

	HOMBRES (N=60)	MUJERES (N=34)	P
PARÁMETROS SÉRICOS			
Creatina (mg/dl)	1.01 ± 0.24	0.81 ± 0.24	0.001
Sodio (mmol/L)	141.83 ± 1.75	140.94 ± 2.81	0.06
Potasio (mmol/L)	4.71 ± 0.37	4.47 ± 0.42	0.007
Cloro (mmol/L)	101.45 ± 2.42	101.44 ± 2.54	0.98
Ácido úrico (mg/dl)	5.87 ± 1.16	5.05 ± 1.49	0.004
Calcio (mg/dl)	9.65 ± 0.49	9.59 ± 0.28	0.49
Fósforo (mg/dl)	2.96 ± 0.44	3.22 ± 0.51	0.01
TSH (μUI/ml)	2.04 ± 1.28	2.91 ± 1.83	0.009
PTHi (pg/ml)	47.85 ± 31.57	51.12 ± 13.69	0.58
25-OH-Vitamina D (ng/ml)	26.29 ± 8.84	26.77 ± 12.63	0.85
PARÁMETROS URINARIOS 24 HORAS			
Uricosuria (mg)	634.81 ± 225.89	472.17 ± 112.89	0.0001
Calciuria (mg)	221.23 ± 121.89	167.83 ± 93.75	0.03
Aclaramiento creatinina (ml/min)	118.76 ± 44.15	105.01 ± 25.06	0.10
Fosfaturia (g)	0.94 ± 0.32	0.66 ± 0.19	0.0001
Natriuria (mg)	210.46 ± 70.08	159.70 ± 45.51	0.0001
Citraturia (mg)	544.48 ± 320.87	528.01 ± 179.89	0.80
Oxaluria (mg)	30.06 ± 13.99	22.71 ± 12.45	0.02
Magnesuria (mg)	90.37 ± 53.86	85.84 ± 38.59	0.71
PARÁMETROS URINARIOS AYUNAS			
Calcio/Creatinina (mg/mg)	0.13 ± 0.08	0.14 ± 0.09	0.42
pH	5.91 ± 0.72	6.11 ± 0.84	0.22

Tabla 1. Principales parámetros y metabolitos analizados en la evaluación metabólica según sexos en la serie de pacientes estudiados.

	Hombre (n=60)	Mujeres (n=34)	p
Hipercalcemia (>260 mg/24 h)	33.3% (n=20)	23.5% (n=8)	0.31
Hiperuricosuria (>750 mg/24 h)	40% (n=24)	5.9% (n=2)	0.0001
Hiperoxaluria (> 40 mg/24 h)	36.7% (n=22)	29.4% (n=10)	0.47
Hipocitraturia (< 320 mg/24 h)	16.7% (n=10)	11.8% (n=4)	0.52
Hipomagnesuria (<35 mg/24 h)	20% (n=12)	5.9% (n=2)	0.06
Hipovitaminosis D (< 20 ng/ml)	13.3% (n=8)	29.4% (n=10)	0.05

Tabla 2. Estudio de los porcentajes de los principales factores litogénicos estudiados según sexos.

	pH < 5.5 (n=44)	pH 5.5-7 (n=28)	pH > 7 (n=22)	p
Uricosuria (mg/24h)	602.36 ± 179.99	585.42 ± 219.96	511.18 ± 237.06	0.23
Calciuria (mg/24h)	199.28 ± 115.32	230.12 ± 133.99	171.29 ± 78.28	0.19
Fosfatúria (g/24h)	0.86 ± 0.29	0.87 ± 0.34	0.76 ± 0.31	0.41
Natriúria (mg/24h)	190.59 ± 60.09	198.51 ± 81.21	187.01 ± 61.28	0.81
Citraturia (mg/24h)	602.11 ± 348.55	429.15 ± 170.92	573.38 ± 176.09	0.04
Oxalúria (mg/24h)	30.02 ± 16.03	25.26 ± 11.24	25.41 ± 11.83	0.33
Magnesúria (mg/24h)	101.89 ± 46.28	86.09 ± 45.85	61.98 ± 52.49	0.03

Tabla 3. Análisis de los principales factores litogénicos según pH urinario en los pacientes incluidos en el estudio.

	Uricosuria	Calciuria	Fosfatúria	Natriúria	Citraturia	Oxalúria	Magnesúria	pH	Calcio/ creatinina ayunas
Uricosuria		R=0.57; p=0.0001	R=0.76; p=0.00001	R=0.64; p=0.0001	R=0.31; p=0.005	R=0.62; p=0.0001	R=0.61; p=0.0001	R=-0.37; p=0.0001	R=-0.07; p=0.4
Calciuria	R=0.57; p=0.0001		R=0.68; p=0.0001	R=0.47; p=0.0001	R=0.17; p=0.13	R=0.10; p=0.38	R=0.33; p=0.004	R=-0.126; p=0.23	R=0.543 ; p=0.0001
Fosfatúria	R=0.76; p=0.00001	R=0.68; p=0.0001		R=0.63; p=0.0001	R=0.38; p=0.001	R=0.34; p=0.002	R= 0.36; p=0.002	R=-0.24; p=0.01	R=0.07; p=0.52
Natriúria	R=0.64; p=0.0001	R=0.47; p=0.0001	R=0.63; p=0.0001		R=0.26; p=0.01	R=0.55; p=0.0001	R=0.09; p=0.43	R=-0.08; p=0.43	R=0.15; p=0.16
Citraturia	R=0.31; p=0.005	R=0.17; p=0.13	R=0.38; p=0.001	R=0.26; p=0.01		R=0.44; p=0.0001	R=0.26; p=0.02	R=-0.12; p=0.30	R=-0.69; p=0.56
Oxalúria	R=0.62; p=0.0001	R=0.10; p=0.38	R=0.34; p=0.002	R=0.55; p=0.0001	R=0.44; p=0.0001		R=0.38; p=0.001	R=-0.24; p=0.04	R=-0.21; p=0.08
Magnesúria	R=0.61; p=0.0001	R=0.33; p=0.004	R= 0.36; p=0.002	R=0.09; p=0.43	R=0.26; p=0.02	R=0.38; p=0.001		R=-0.41; p=0.0001	R=-0.30; p=0.01
pH	R=-0.37; p=0.0001	R=-0.12; p=0.23	R=-0.24; p=0.01	R=-0.08; p=0.43	R=-0.12; p=0.30	R=-0.24; p=0.04	R=-0.41; p=0.0001		R=0.24; p=0.02
Calcio/ creatinina ayunas	R=-0.07; p=0.4	R=0.543 ; p=0.0001	R=0.07; p=0.52	R=0.15; p=0.16	R=-0.69; p=0.56	R=-0.21; p=0.08	R=-0.30; p=0.01	R=0.24; p=0.02	

Tabla 4. Estudio de correlación lineal mediante test Pearson entre los principales parámetros urinarios analizados.

RESULTADOS

De los 94 pacientes incluidos en el estudio, 60 son hombres y 34 mujeres, sin que existan diferencias significativas en la edad según sexos. La edad media de los hombres fue de 49.07 ± 15.34 años y la de las mujeres 51.41 ± 12.23 años ($p=0.44$). En el análisis univariante comparando las medias de las variables estudiadas se observa que los hombres presentan mayores niveles en sangre de creatinina, potasio y ácido úrico y niveles más bajos de fósforo y TSH respecto a las mujeres (Tabla 1). En relación a los parámetros en orina de 24 h se observa en los hombres una mayor excreción de úrico, calcio, sodio y oxalato, sin diferencias en el resto (Tabla 1).

Tras diferenciar los factores de riesgo litogénicos recogidos en la tabla 2, observamos en los hombres un mayor porcentaje de hiperuricosuria que en las mujeres, y en las mujeres un mayor porcentaje de hipovitaminosis D (tabla 2). Se clasifican a los pacientes en función del pH urinario según queda recogido en la tabla 3, observando que los pacientes con $pH < 5.5$ tienen niveles más elevados de citrato y magnesio en orina respecto a pacientes con pH entre 5.5 y 7 y pacientes con pH superior a 7. En el análisis multivariante de regresión logística binaria se incluyen los factores litogénicos en orina entre los que había diferencias significativas en el univariante entre hombres y mujeres (uricosuria, calciuria, fosfaturia, natriuria y oxaluria), observando que únicamente la natriuria es un factor independiente relacionado [OR: 0.97, IC 95% (0.96-0.98); $p=0.0001$]. En la tabla 4 se recoge el estudio de correlación lineal mediante test de Pearson en el que se observan múltiples relaciones lineales positivas y negativas estadísticamente significativas, destacando fundamentalmente la relación entre natriuria-calciuria, uricosuria-calciuria y calcio/creatinina ayunas-calciuria.

DISCUSIÓN

La evaluación metabólica en pacientes con litiasis urinaria es fundamental para la identificación de factores litogénicos corregibles con el fin de evitar las recidivas o el crecimiento de litiasis residual. La sobresaturación urinaria de diferentes metabolitos como el calcio, oxalato y úrico influye de manera positiva en la litogénesis, mientras que el aumento en orina de citrato y magnesio disminuye el riesgo de formación de litiasis al actual como inhibidores de la precipitación cristalina (11,12,13). Aunque la composición de la litiasis tiene en cierta manera que ver y se relaciona con las alteraciones metabólicas urinarias (7,14), es cierto que el análisis de los factores en sangre y orina es básico a la hora de establecer medidas profilácticas y preventivas. Dentro de los factores metabólicos, aunque la hipercalciuria es el más frecuentemente observado (9), en otras poblaciones la hiperoxaluria es la alteración metabólica más frecuente (15), por lo que el estudio por regiones y por sexo es interesante desde el punto de vista clínico y epidemiológico. En el grupo de pacientes analizados en nuestro estudio tras dividirlos por sexos, observamos que en los hombres existe una mayor excreción media en orina de calcio, úrico y oxalato, tres de los principales factores de riesgo litogénico, sin embargo cuando analizamos los porcentajes de hipercalciuria (>260 mg/24h), hiperoxaluria (>40 mg/24 h), hiperuricosuria (>750 mg/24 h), hipocitraturia (<320 mg/24h) e hipomagnesuria (<35 mg/24h), únicamente observamos diferencias significativas según sexos en la hiperuricosuria, que está presente en el 40% de los hombres y en el 5.9% de las mujeres. La hiperuricosuria se convierte en este estudio en el factor de riesgo litogénico más predominante en los hombres, presente en un 40%, seguido de la hiperoxaluria (36.7%), hipercalciuria (33.3%), hipomagnesuria (20%) e hipocitraturia (16.7%). Es posible que la uricosuria tan elevada en la zona tenga un factor dietético como principal responsable. Sin embargo, en las mujeres el perfil litogénico es diferente, siendo la hiperoxaluria la alteración más frecuente (29.4%) seguida de la hipercalciuria (23.5%), hipocitraturia (11.8%), hiperuricosuria (5.9%) e hipomagnesuria (5.9%). Sin embargo, la excreción urinaria de sodio es el único factor independiente relacionado tras el análisis multivariante, y sus niveles se relacionan de forma lineal y positiva con los niveles de calciuria, oxaluria y urico-

suria. Como hemos apreciado del estudio de factores litogénicos en orina, en los hombres se produce un aumento en el porcentaje de hiperuricosuria, que se convierte en el factor más prevalente, mientras que en las mujeres lo es la hiperoxaluria. En ninguno de los dos casos según sexos, la hipercalciuria es el factor más prevalente. Estos factores contrastan y son diferentes a los obtenidos en otras regiones y países del mundo en donde la hipocitraturia es el factor más prevalente (16,17), o bien la hiperoxaluria (18), o la hipercalciuria (19,20). En relación al análisis de los factores de riesgo según el pH urinario, coincidimos con otro estudio (21), en que los pacientes con pH de orina en rango 5.5-7 presentan unos niveles de citrato más bajos, y por tanto más riesgo litogénico en relación a este factor metabólico. Tras el análisis de correlación lineal que observamos en la tabla 4, vemos que existen múltiples relaciones significativas, quizá la más interesante es la relación lineal positiva y significativa entre los niveles de sodio y de calcio en orina, lo que indica que a mayor excreción en orina de sodio, aumenta la calciuria, resultados que corroboran lo ya observado en otros estudios que indican que la mayor ingesta de sal aumenta el riesgo de hipercalciuria (22). Otro aspecto destacable del estudio es que las mujeres, aunque presentan menores factores de riesgo litogénico en orina, tienen un mayor porcentaje de hipovitaminosis D con respecto a los hombres, estando este factor de forma global más presente en pacientes formadores habituales de litiasis (23,24), aunque no se ha aclarado todavía cuál es su papel real en la fisiopatología de la litiasis urinaria. No obstante, este déficit de vitamina D podría inducir de forma secundaria un hiperparatiroidismo que sería el responsable del aumento de calcio en orina y la mayor incidencia de litiasis.

Como conclusión a este estudio, observamos que los factores de riesgo litogénico en orina están más presentes en los hombres, siendo el más frecuente la hiperuricosuria, y en las mujeres la hiperoxaluria, donde también destaca un porcentaje importante de hipovitaminosis D. Se confirma que la excreción renal de sodio se relaciona con entre otros factores litogénicos con la excreción renal de calcio y que el pH puede influir en los niveles de citrato en orina fundamentalmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruíz García MJ, Zuluaga Gómez A. Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis. Arch Esp Urol. 2006; 59: 583-94.
2. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. Pediatr Nephrol. 2010; 25: 831-41.
3. Vitale C, Croppi E, Marangella M. Biochemical evaluation in renal stone disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2008; 5: 127-30.
4. Hesse A, Straub M. Rational evaluation of urinary stone disease. Urol Res. 2006; 34: 126-30.
5. Oguz U, Resorlu B, Unsal A. Metabolic evaluation of patients with urinary system stone disease: a research of pediatric and adult patients. Int Urol Nephrol. 2014; 46: 329-34.
6. Kang HW, Seo SP, Kwon WA, Woo SH, Kin WT et al. Distinct metabolic characteristics and risk of stone recurrence in patients with multiple stones at the first time presentation. Urology. 2014; 84: 274-8.
7. Millán F, Gracia S, Sánchez-Martín FM, Angerri O, Rousaud F et al. Un nuevo enfoque en el análisis de la litiasis urinaria en función de la combinación de sus componentes: experiencia con 7.949 casos. Actas Urol Esp. 2011; 35: 138-43.
8. Milose JC, Kaufman SR, Hollenbeck BK, Wolf JS Jr, Hollingsworth JM. Prevalence of 24-hour urine collection in high risk stone formers. J Urol. 2014; 191; 376-80.

9. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU Guidelines. *Eur Urol*. 2014. doi:10.1016/j.eururo.2014.10.029.
10. Amaro CR, Goldberg J, Damasio PC, Leitao VA, Turney B et al. An update on metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *World J Urol*. 2015; 33: 125-9.
11. Maalouf N. Approach to the adult kidney stone former. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2012; 10: 38-49.
12. Areses Trapote R, Urbieta Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M, Mingo Monge T, Arruebarrena Lizarraga D. Evaluation of renal stone disease: metabolic study. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61: 418-27.
13. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50: 823-31.
14. Bibilash BS, Vijay A, Fazil Marickar YM. Stone composition and metabolic status. *Urol Res*. 2010; 38: 211-3.
15. Parvin M, Shakhssalim N, Basiri A, Miladipour AH, Golestan B et al. The most important metabolic risk factors in recurrent urinary stone formers. *Urol J*. 2011; 8: 99-106.
16. Stitchantrakul W, Kochakarn W, Ruangraksa C, Domrongkitchaiporn S. Urinary risk factors for recurrent calcium stone formation in Thai stone formers. *J Med Assoc Thai*. 2007; 90: 688-98.
17. Wu W, Yang D, Tiselius HG, Ou L, Liang Y et al. The characteristics of the stone and urine composition in Chinese stone formers: primary report of a single-center results. *Urology*. 2014; 83: 732-7.
18. Hong YH, Dublin N, Razack AH, Mohd MA, Husain R. Urinary metabolic evaluation of stone formers-a Malaysian perspective. *Urology*. 2012; 80: 529-34.
19. Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Pinnock D, Baretta G, Trinchieri A. Risk factors for renal calcium stone formation in South African and European young adults. *Arch Ital Urol Androl*. 2009; 81: 171-4.
20. Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U, Demirel F, Saltas H et al. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. *Urology*. 2010; 76: 238-41.
21. Strohmaier WL, Seilnacht J, Schubert G. Urinary stone formers with hypocitraturia and normal urinary pH are at high risk for recurrence. *Urol Int*. 2012; 88: 294-7.
22. Damasio PC, Amaro CR, Cunha NB, Pichutte AC, Goldberg J et al. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. *Nutr J*. 2011; 10: 3.
23. Tang J, Chonchol MB. Vitamin D and kidney stone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22: 383-9.
24. Pipili C, Oreopoulos DG. Vitamin D status in patients with recurrent kidney stones. *Nephron Clin Pract*. 2012; 122: 134-8.