

Investigação de nefrolitíase no Oeste do Paraná

Investigation of nephrolithiasis in the West of Paraná

AutoresLuis Alberto Batista Peres¹Leandro Pelegrini de Almeida²Luana Bertinato Bolson²Mariana de Freitas Brites²Juliano Maximiano David²Leandro Tazima²¹Doutor; Professor Adjunto.²Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) – Campus Cascavel.Data de submissão: 08/12/2010
Data de aprovação: 29/03/2011**Correspondência para:**Luis Alberto Batista Peres
Rua São Paulo, 769 – apto. 901, Centro
Cascavel – PR – Brasil
CEP 85801-020
E-mail: peres@certo.com.br

O referido trabalho foi realizado na UNIOESTE.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: Nefrolitíase é comum e tem alta taxa de recorrência. **Objetivos:** Avaliar a prevalência das principais alterações metabólicas e anatômicas e a análise química do cálculo encontrado em pacientes com nefrolitíase na região Oeste do Paraná. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo em 681 pacientes adultos com nefrolitíase. A investigação laboratorial incluiu pelo menos duas amostras de urina de 24 horas, com dosagens de cálcio, ácido úrico, citrato, oxalato, sódio e creatinina; cistinúria qualitativa, pH urinário após 12 horas de jejum e restrição hídrica, urocultura e análise química do cálculo, quando disponível. Técnicas de imagem renal incluíram pelo menos ultrassonografia e urografia excretora. **Resultados:** As alterações metabólicas mais frequentemente encontradas foram: hipercalciúria (51,8%), hiperuricosúria (27,6%) e hipocitraturia (23,5%). A análise química dos cálculos mostrou oxalato de cálcio em 85,7% dos casos. As alterações anatômicas mais frequentes foram: cisto renal, duplicação pieloureteral e obstrução da junção pieloureteral. **Conclusões:** Este trabalho serviu de base para o conhecimento das características de pacientes com nefrolitíase na região Oeste do Paraná. **Palavras-chave:** nefrolitíase, hipercalciúria, oxalato de cálcio.

ABSTRACT

Introduction: Nephrolithiasis is common and has a high rate of recurrence. **Objectives:** To assess the prevalence of the main metabolic and anatomical changes and the chemical analysis of stone found in patients with nephrolithiasis in the West region of Paraná. **Methods:** Retrospective study with 681 adult patients with nephrolithiasis. The laboratory investigation included at least two samples of 24-hour urine test with doses of calcium, uric acid, citrate, oxalate, sodium and creatinine; qualitative cystinuria, urinary pH following 12-hour fast and water restriction, urine culture and chemical analysis, when the stones were available. Renal imaging techniques included at least renal ultrasound and excretory urogram. **Results:** The metabolic changes most frequently found were: hypercalciuria (51.8%), hyperuricosuria (27.6%), and hypocitraturia (23.5%). Chemical analysis of stones showed calcium oxalate in 85.7% of the cases. The most frequently anatomical changes were renal cyst, duplicated ureter, and ureteropelvic junction obstruction. **Conclusions:** This paper served as a base for knowing the characteristics of patients with nephrolithiasis in the West area of Paraná. **Keywords:** nephrolithiasis, hypercalciuria, calcium oxalate.

INTRODUÇÃO

Nefrolitíase é uma condição que apresenta alta prevalência e recorrência, sendo uma das doenças mais comuns do trato urinário. Acomete de 5 a 15% da população ao redor do mundo, tendo grande impacto na economia e na saúde da

população mundial.¹⁻³ Apesar dos avanços que ocorreram nas abordagens cirúrgicas, não houve mudanças na história natural da nefrolitíase. Afeta jovens, com seu pico de incidência durante a terceira e quarta décadas de vida,^{4,5} porém também ocorre comumente em crianças.⁶

Diversos fatores são relacionados à predisposição a esta doença, tais como: idade, gênero, sedentarismo, ocupação, aspectos geográficos e climáticos, hereditariedade e alterações anatômicas e metabólicas.^{7,8}

O objetivo inicial do diagnóstico da litíase renal deve ser identificar as alterações metabólicas. Hipercalciúria, hiperucosúria, hipocitratúria, hiperossalúria, cistinúria e infecção urinária são as principais causas da formação dos cálculos.^{9,10}

Oxalato de cálcio é o composto químico mais comumente encontrado nos cálculos renais. Estudos sugerem que está presente em aproximadamente 80% dos casos.¹¹

Fatores anatômicos contribuem para a formação de cálculos, como, por exemplo, a inserção alta do ureter na pelve renal e a obstrução da junção ureteropélvica, e também podem contribuir para a formação de cálculos por meio da drenagem deficiente, com estase urinária e aumento da incidência de infecção. Pacientes com cálculos em rins anatomicamente anormais devem receber avaliação metabólica para identificar fatores de risco formadores a fim de iniciar a terapia preventiva médica e, assim, reduzir o risco de recidiva.¹²

Os objetivos do presente trabalho foram mostrar as principais características de pacientes com nefrolitíase na região Oeste do Estado do Paraná.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo em 681 pacientes do Serviço de Nefrologia do Ambulatório Geral do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, diagnosticados com nefrolitíase, no período de 1995 a 2010. Os critérios de inclusão para os pacientes deste estudo foram: eliminação espontânea, endoscópica ou cirúrgica de cálculos e/ou confirmação radiológica da presença dos mesmos no trato urinário, nos últimos seis meses. Foram registrados os dados da urina de 24 horas de pacientes com mais de uma amostra, história familiar, apresentação clínica, análise química de cálculos renais e exames de imagem.

A investigação laboratorial incluiu duas ou mais amostras de sangue e urina de 24 horas, incluindo cálcio, ácido úrico, citrato, sódio, creatinina e oxalato urinários e cálcio, ácido úrico, creatinina e paratormônio no sangue. Foram realizados cistinúria qualitativa, pH urinário após jejum e restrição hídrica de 12 horas, urocultura e análise química de cálculos.

Os métodos laboratoriais empregados e os valores de referência adotados para as amostras de urina de 24 horas foram: cálcio, método de espectrofotometria de absorção atômica (< 4,0 mg/kg); ácido úrico, método enzimático da uricase (> 15 mg por kg); citrato,

método enzimático da citrato-liase (> 320 mg); sódio, método íon seletivo (< 150 mEq); creatinina, método do picrato alcalino (> 1.000 mg) e volume urinário, medição volumétrica em Becker por análise visual.

Para as dosagens plasmáticas, os métodos utilizados foram: cálcio, método colorimétrico (8,5 - 10,5 mg/dL); ácido úrico, método colorimétrico da uricase (2,0 a 7,0 mg/dL); creatinina, método do picrato alcalino (0,7 a 1,4 mg/dL) e paratormônio, ensaio da molécula intacta. Para os exames em amostra isolada de urina, os métodos foram: cistinúria qualitativa, teste do nitroprussiato de sódio; e pH urinário, mensuração por meio de tiras reativas com sistema de indicador do vermelho de metila e azul de bromotimol. Foi considerado volume urinário diminuído quando pelo menos uma das amostras apresentava o menor que 15 mL/kg/dia.^{9,13} Para efetuar a análise química, utilizou-se o método colorimétrico.^{3,11}

Alterações anatômicas foram consideradas totalmente investigadas nos casos em que foram realizados exames de imagem renal, incluindo a ultrassonografia renal e a urografia excretora.

Para comparar as variáveis, os testes utilizados foram o χ^2 e o teste exato de Fisher. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

RESULTADOS

Dos 1.450 prontuários estudados (idade média de $39,5 \pm 12,9$ anos), 781 pacientes eram do sexo feminino (54,7% com história familiar positiva), 681 concluíram a investigação metabólica (idade média $39,1 \pm 10,6$ anos e 54,9% eram do sexo feminino), 388 preencheram todos os critérios de inclusão para alteração anatômica (idade média $39,0 \pm 24,0$ anos e 53,9% eram do sexo feminino) e 126 foram submetidos à análise química dos cálculos (idade média $40,6 \pm 10,9$ anos e 50% eram do sexo feminino).

Entre os 681 pacientes que concluíram a investigação metabólica, pelo menos uma alteração foi encontrada em 638 (93,7%), sendo que alguns pacientes apresentaram mais de uma alteração. As alterações metabólicas foram: hipercalciúria em 51,8% dos pacientes; hiperexcreção de ácido úrico, em 27,6%; hipocitratúria, em 23,5%; baixo volume urinário, em 19,8%; infecção do trato urinário, em 13,5%; hiperossalúria em 8,0%; hiperparatireoidismo, em 5,6%; acidose tubular renal, em 0,7%; e cistinúria, em 0,7%. Quando os distúrbios metabólicos foram comparados entre os gêneros, a hiperexcreção de ácido úrico foi mais frequente no masculino e a infecção do trato urinário, no feminino ($p < 0,05$; Tabela 1).

Tabela 1 ALTERAÇÕES METABÓLICAS ENCONTRADAS EM 681 PACIENTES PORTADORES DE NEFROLITÍASE DE ACORDO COM O SEXO

Alterações metabólicas	Masculino (n = 307)		Feminino (n = 374)		Valor de p
	n	N	N	%	
Hipercaleiúria	178	58,0	175	46,8	0,004 [#]
Hipocitratúria	74	24,1	86	23,0	0,734 [#]
Hiperuricosúria	117	38,1	71	19,0	< 0,001 [#]
Baixo volume urinário	53	17,3	82	21,9	0,129 [#]
Hiperoxalúria	27	8,8	27	7,2	0,449 [#]
Infecção urinária	11	3,6	81	21,7	< 0,001 [#]
Hiperparatireoidismo	16	5,2	22	5,9	0,704 [#]
Acidose tubular renal	4	1,3	1	0,3	0,181 [*]
Cistinúria	3	1,0	2	0,5	0,662 [*]
Sem alterações detectadas	20	6,5	23	6,1	0,846 [#]
Total	503		570		

#teste do χ^2 , *Teste Exato de Fisher.

Cálculos de oxalato de cálcio foram encontrados em 85,7% dos casos. Hipercaleiúria e hiperuricosúria foram os distúrbios metabólicos mais associados em pacientes com cálculos com oxalato de cálcio e ácido úrico (60%). A Tabela 2 mostra a análise química realizada quando os cálculos foram disponíveis.

As alterações anatômicas foram encontradas em 33,5% dos 388 pacientes investigados. Cisto renal, duplicação do ureter completa ou incompleta e obstrução da junção ureteropélvica foram as mais frequentes. A Tabela 3 descreve essas alterações.

DISCUSSÃO

A nefrolitíase é uma doença com alta taxa de prevalência e recorrência, constituindo uma das afecções mais comuns do trato urinário,¹² além de ser uma

causa evitável de morbidade e apresentar alto custo para a sociedade.¹⁴ Homens apresentam maior risco de desenvolverem cálculos renais com taxas até quatro vezes maiores, quando comparadas com as mulheres, afetando principalmente os jovens. Neste

Tabela 3 ALTERAÇÕES ANATÔMICAS ENCONTRADAS EM 153 PACIENTES

Alterações anatômicas	Total	%
Cisto renal	55	35,9
Duplicação pieloureteral	28	18,3
Estenose de JUP	15	9,8
Rim único	11	7,2
Rim atrófico	9	5,9
Rim espongiomedular	10	6,5
Rins policísticos	6	3,9
Rim pélvico	4	2,6
Bexiga neurogênica	3	1,9
Ptose renal	3	1,9
Rim em ferradura	4	2,6
Má rotação renal	2	1,3
Baqueteamento calicial	1	0,7
Dilatação do ureter	1	0,7
Estenose de ureter distal	1	0,7
Rim em ferradura policístico	1	0,7
Tumor renal	1	0,7
Total de alterações	155	

JUP: junção ureteropélvica.

Tabela 2 ANÁLISE QUÍMICA DO CÁLCULO URINÁRIO EM 126 PACIENTES

Composição química	n	%
Oxalato de cálcio	108	85,7
Carbonato de cálcio	55	43,7
Ácido úrico	27	21,4
Amônia	20	15,9
Fosfato de cálcio	10	7,9
Cistina	1	0,79
Magnésio	3	2,4
Total de constituintes químicos	224	

estudo, observa-se predominância pelo sexo masculino (61,2%), com idade média de 32,2 anos, o que está em concordância com a literatura.¹⁵⁻¹⁷ Observa-se também predominância por caucasianos (85%), mas esta é concordante com a população geral da região Oeste do Paraná. Em 96,5% dos pacientes, encontrou-se pelo menos um distúrbio metabólico. As alterações metabólicas mais frequentemente encontradas foram hipercalcúria (51,8%), hiperexcreção de ácido úrico (27,6%) e hipocitrúria (23,5%), o que está em concordância com a maioria dos trabalhos.^{18,19}

Decréscimo no volume urinário é considerado causa de nefrolitíase. Em países de clima quente, perdas extrarrenais e a baixa ingestão de fluidos também podem contribuir para a formação do cálculo. No presente estudo, foi observado um decréscimo no volume urinário em 13,8% dos pacientes, o que é muito inferior às taxas encontradas no interior do estado de São Paulo, que apresenta clima mais quente, onde o índice foi de 77%.²⁰

Hipercalcúria foi responsável por mais de 50% das desordens metabólicas em adultos e de 53 a 75%, nas crianças.²¹ Tem-se a possibilidade de existir um forte componente genético, com interação autossômica dominante.²² Resulta de mutações em genes envolvidos direta ou indiretamente com o transporte tubular renal de cálcio, dentre eles, o CLCN5, CLCNKB e WNK quinase. Mutações no gene CLCN5 ocorrem na chamada Doença de Dent. A hipercalcúria pode ocorrer associada à hipofosfatemia, devido a mutações em proteínas cotransportadoras de fósforo/sódio, codificadas pelo gene NPT2a.²³⁻²⁵ Em crianças com hipercalcúria, a prevalência de litíase renal na família é de 46 a 49%.²⁶⁻²⁸

A hipercalcúria idiopática é uma desordem heterogênea, incluindo entidades como as formas absorptiva, renal e reabsortiva.²⁹⁻³¹ Uma dieta hipersódica é um fator que deve ser considerado na patogênese da hipercalcúria.³² No presente estudo, a hipercalcúria foi a alteração metabólica prevalente. Na região Oeste do estado do Paraná, a ingestão de leite e derivados não é expressiva, enquanto a de sal e proteínas é alta, provavelmente contribuindo para a ocorrência da hipercalcúria.¹⁰

Hipocitrúria é uma anormalidade metabólica, encontrada em 20 a 60% dos pacientes com nefrolitíase.^{28,33,34} No presente estudo, tal alteração foi observada em 23,5% das desordens metabólicas. Tefekli *et al.*³⁵ reconheceram a hipocitrúria como o fator de risco metabólico mais prevalente em crianças

e adultos com litíase renal (60,6%). Como a etiologia da hipocitrúria é multifatorial e é relacionada diretamente com o consumo de proteína animal, que promove uma sobrecarga ácida, sua incidência é variável nas diversas regiões estudadas.³⁶

Hiperuricosúria é resultado da alta ingestão de purinas ou da elevada produção endógena. Baixa ingestão hídrica e pH urinário inferior a 5,5 favorecem a precipitação em urina ácida.^{28,37} Hiperuricosúria foi evidenciada em 27,6% das desordens metabólicas dos pacientes, e acredita-se que a dieta hiperproteica observada em nossa região seja um fator de risco. A literatura nacional observa tal desordem em 18 a 76% dos casos.²⁰ Neste estudo, a hiperuricosúria foi mais frequente em pacientes do sexo masculino.

Hiperoxalúria é uma desordem rara, sendo observada em aproximadamente 1% dos pacientes estudados.⁵ Neste estudo, este distúrbio foi observado em 8% dos pacientes. Cálculos infectados são consequência da proliferação microbiana que altera a química urinária. Micro-organismos urease-positivos produzem amônia e bicarbonato que podem precipitar a estruvita, levando à formação de cálculos coraliformes no sistema coletor.² No presente estudo, a infecção do trato urinário foi mais frequente em pacientes do sexo feminino, porém não há informação sobre a incidência de cálculos coraliformes.

Daudon *et al.*³⁸ encontraram uma predominância do sexo masculino entre pacientes com cálculos de oxalato de cálcio e ácido úrico, uma preponderância do sexo feminino para pacientes com cálculos de fosfato de cálcio e cálculos de estruvita, e um aumento da prevalência de cálculos de ácido úrico com o decorrer da idade em ambos os sexos. Análises químicas demonstraram que o oxalato de cálcio é o componente mais comum encontrado em cálculos renais.³⁹ Também foram encontrados cálculos de oxalato de cálcio em 85,7% dos casos deste estudo.

Cálculos são mais comuns em pacientes com distúrbios anatômicos. A prevalência de cálculos renais em pacientes com cisto renal, doença renal policística autossômica dominante, rim espongiomedular, estenose em junção ureteropélvica e duplicação pieloureteral excede à de cálculos renais na população geral, sugerindo que os distúrbios de malformação favorecem a formação de cálculos. Estase urinária com retardo do carreamento de cristais aumenta o risco de infecções urinárias.^{40,41} As alterações anatômicas mais frequentes no presente estudo foram cisto renal, duplicação ureteral e obstrução da junção ureteropélvica.

A nefrolitíase tem sido associada com hipertensão, obesidade e diabetes melito. A prevalência de eventos cardiovasculares entre formadores de cálculos renais tem sido recentemente reconhecida. Há evidência histórica da influência da dieta na formação de cálculos. O controle médico da dieta e as mudanças no estilo de vida são cruciais para a redução da prevalência de nefrolitíase e riscos cardiovasculares.⁴²

Este trabalho serviu como base para conhecimento do perfil metabólico de pacientes com litíase da região Oeste do estado do Paraná, Brasil. As alterações metabólicas mais frequentes foram hipercalcúria, hipocitraturia e hiperuricosúria.

REFERÊNCIAS

- Sakhae K. Pharmacology of stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16:30-8.
- Moe OW. Kidney stones. Pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006; 367:333-4.
- Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL, Padovani CR. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol* 2005; 31:29-33.
- Pearle MS. Prevention of nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:203-9.
- Wilkinson H. Clinical investigation and management of patients with renal stones. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:180-7.
- Alpay H, Ozen A, Gokce I, Biyikli N. Clinical and metabolic features of nephrolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2203-9.
- Ekane S, Wildschutz T, Simon J, Schulman CC. Urinary lithiasis: epidemiology and physiopathology. *Acta Urol Belg* 1997; 65:1-8.
- Pak CY, Resnick MI, Preminger GM. Ethnic and geographic diversity of stones disease. *Urology* 1997; 50:504-7.
- Colella J, Kochis E, Galli B, Munver R. Urolithiasis/nephrolithiasis: what's it all about? *Urol Nursing* 2005; 25:427-75.
- Peres LAB, Molina AS, Galles MHL. Metabolic investigation of patients with urolithiasis in a specific region. *Int Braz J Urol* 2003; 29:217-20.
- Evan A, Lingeman JE, Coe FL, Shao Y, Parks H, Bledsoe SB *et al.* Crystal associated nephropathy in patients with brushite nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; 67:576-91.
- Raj GV, Auge BK, Assimos D, Preminger GM. Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidneys. *J Endourol* 2004; 18:157-61.
- Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 4:823-31.
- Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care Office Pract* 2008; 35:369-91.
- Lotan Y. Economics and cost of care of stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009; 16:5-10.
- Robertson WG, Peacock M, Baker M, Marshall DH, Pearlman B, Speed R *et al.* Studies on the prevalence and epidemiology of urinary stone disease in men in Leeds. *Br J Urol* 1983; 55:595-8.
- Hughes P. Kidney stones epidemiology. *Nephrol* 2007; 12:S26-30.
- Pak CYC, Resnick MI. Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000; 27:243-53.
- Low RK, Stoller ML. Uric acid related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997; 24:135-49.
- Ayusso LL, Schor N. Evaluation of patients with renal lithiasis in tropical region. *Br J Nephrol* 2001; 23:205-12.
- Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; 98:50-8.
- Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 1979; 300:337-40.
- Langman CB. The molecular basis of kidney stones. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:188-93.
- Raja KA, Schurman S, D'Mello DG, Blowey D, Goodyer P, Why SV *et al.* Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:293338-44.
- Prie D, Huart V, Bakouh N, Planelles G, Dellis O, Gerard B. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002; 347:983-91.
- Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1129-33.
- Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Toro R. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:211-14.
- Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008; 73:489-96.
- Pak CY, Sakhae K, Pearle MS. Detection of absorptive hypercalciuria type I without the oral calcium load test. *J Urol* 2011; 185: 915-9.
- Sayer JA. Renal stone disease. *Nephrol Physiol* 2011; 118:35-44.
- Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetic causes of hypercalciuria nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:2321-32.
- Pak CYC, Resnick MI. Medical therapy and new approaches to management of urolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000; 27:243-53.
- Pak CYC. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:624-37.
- Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol* 2009; 11:134-44.
- Tefekli A, Esen T, Ziyhan O, Erol B, Armagan A, Ander H *et al.* Metabolic risk factors in pediatric and adult calcium oxalate urinary stone formers: is there any difference? *Urol Int* 2003; 70:273-7.
- Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U, Demirel F, Saltas H, Altug U. Metabolic evaluation in stone disease

- metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. *Urology* 2010; 76:238-41.
37. Low RK, Stoller ML. Uric acid related nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997; 24:135-49.
 38. Daudon M, Doré JC, Jungers P, Lacour B. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach. *Urol Res* 2004; 32:241-7.
 39. Grampas SA, Chandhoke PS, Fan J, Glass MA, Townsend R, Johnson AM *et al.* Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:53-7.
 40. Gambaro G, Fabris A, Puliatta D, Lupo A. Lithiasis in cystic kidney disease and malformations of the urinary tract. *Urol Res* 2006; 34:102-7.
 41. Romero V, Akpınar H, Assinos DG. Kidney Stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol* 2010; 12:86-96.
 42. Zilberman DE, Yong D, Albala DM. The impact of societal changes on patterns of urolithiasis. *Curr Opin Urol* 2010; 20:148-53.