

ARTICULO ORIGINAL

Evaluación de parámetros litogénicos en pacientes con urolitiasis que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el año 2009**Evaluation of lithogenic parameters in urolithiasis patients attending the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud in 2009*****Guillén R, Ruíz I, Stanley J, Ramírez A, Pistilli N**

Dpto. de Análisis Clínicos y Microbiología, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción (UNA). Paraguay

RESUMEN

Los cálculos renales se forman cuando la concentración de los componentes de la orina alcanzan un nivel en el cual es posible la cristalización. Aunque las manifestaciones clínicas de todos los cálculos son similares, los mismos difieren en su composición, patogénesis y tratamiento. El trasfondo metabólico está asociado a la urolitiasis y la evaluación metabólica es fundamental para establecer un tratamiento específico y evitar las recidivas. En este estudio, observacional descriptivo, de corte trasverso se determinaron los valores de analitos con potencial litogénico o inhibidor de cristalización, en muestras de sangre y orina de 40 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de urolitiasis que concurren al Laboratorio de Análisis Clínicos del IICS de junio a octubre del 2009, así como describir las manifestaciones clínicas más frecuentes. El protocolo del estudio fue aprobado por los comités científico y ético del IICS y durante su ejecución se respetaron principios éticos y científicos. Del total de pacientes, 52,5% fueron niños (n=21, edad media 9±4 años) y 47,5% adultos (n=19, edad media 35±17 años). Se detectaron alteraciones en los valores de parámetros con potencial litogénico en el 48% de los niños y 87% de los adultos litiasicos. La hipocitraturia y la hipercalciuria fueron los desarreglos metabólicos más frecuentes en ambos grupos. Los síntomas más frecuentes referidos por los pacientes fueron: cólicos, hematuria y fiebre. La mitad de los pacientes presentaron antecedentes familiares de litiasis renal. El 58% de los pacientes adultos estaba excedido de peso. La ingesta de agua fue inferior a 2 litros en 90% y el 47% de niños y adultos respectivamente. Estos hallazgos señalan la importancia de la evaluación metabólica como herramienta para orientar el diagnóstico y tratamiento adecuado.

Palabras claves: Urolitiasis, estudio metabólico, parámetros litogénicos.**ABSTRACT**

Kidney stones are formed when concentration of urinary components reach such a level in which crystallization is possible. Although clinical manifestations of all kidney stones are similar, they differ in composition, pathogenesis and treatment. Metabolic background is associated to urolithiasis and metabolic evaluation is essential to establish specific treatment and avoid recurrences. In this cross-sectional observational descriptive study, we determined the levels of analytes with lithogenic or crystallization inhibitor potential in blood and urine samples of 40 patients, male and female, with diagnosis of urolithiasis that attended the Department of Clinical Analysis of the IICS from June to October, 2009. Additionally, we describe the most frequent clinical manifestations present in these patients. The study protocol was submitted and approved by the IICS scientific and ethic

*Autor Correspondiente: **Dra. Rosa Guillén**, Dpto. de Análisis Clínicos

Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Río de la Plata y Lagerenza. Asunción-Paraguay

Email: aclinicos@iics.una.py

Fecha de recepción: marzo de 2010, Fecha de aceptación: mayo de 2010

committees. Of the total number of patients, 52.5% were children (n=21, 9±4 years old) and 47.5% adults (n=19, 35±17 years old). Alterations in the values of the potentially lithogenic parameters were detected in 48% of the children and 87% of the adults. The most frequent metabolic abnormalities were hypocitraturia and hypercalciuria in both groups. The most frequent symptoms were colics, hematuria and fever. Half of the patients referred a family history of urolithiasis. Overweight was detected in 58% of the adult patients. Water intake lower than 2 litres per day was referred by 90% of children and 47% of adults respectively. These findings point out the importance of the metabolic evaluation as a tool to orient adequate diagnosis and treatment.

Keywords: Urolithiasis, metabolic evaluation, lithogenic parameters.

INTRODUCCIÓN

La urolitiasis consiste en la aparición de cálculos de distinta composición química en el riñón y en las vías urinarias. La formación de cálculos renales es un proceso complejo en el que intervienen desajustes fisiológicos de tipo bioquímico, caracterizados por el aumento de factores promotores y la disminución de factores inhibidores de cristalización de diversos componentes urinarios (1, 2).

El proceso se inicia con la cristalización de sales formadoras de cálculos, debida a una composición urinaria anormal cuyo origen puede ser metabólico o ambiental. La etapa inicial es la nucleación, luego la agregación y una eventual fase de crecimiento. Los cálculos varían desde focos cristalinos microscópicos a cálculos de varios centímetros de diámetro. Aunque muchos de ellos son asintomáticos, suelen determinar dolor, hemorragia, obstrucción e infección secundaria. El cólico renal cursa con un dolor intermitente e insoportable, que se suele originar en el flanco o la fosa renal (3, 4).

La urolitiasis es una patología que afecta hasta el 15% de la población (5). La incidencia de esta patología ha aumentado considerablemente en décadas recientes en todos los países industrializados, debido a profundas modificaciones en hábitos dietéticos y el estilo de vida, caracterizados por una ingesta elevada de calorías sumada a una actividad física reducida (6). Aproximadamente el 77% de los individuos afectados por la urolitiasis están incluidos en los grupos productivos de la población, lo cual produce un impacto socioeconómico importante (7).

Se han identificado diversos factores de riesgo que predisponen a la urolitiasis, como: la edad, el sexo, antecedentes familiares de litiasis, hábitos alimenticios, patologías (obesidad, diabetes, hipertensión) y alteraciones metabólicas de parámetros bioquímicos séricos y urinarios (6, 8-12).

Algunos estudios señalan que pacientes de sexo masculino son más proclives a sufrir de urolitiasis, no debido a diferencias significativas en el volumen urinario, sino a una mayor osmolaridad urinaria como consecuencia de mayor excreción de metabolitos resultantes de una ingesta de alimentos mayor que las mujeres (13).

La obesidad y el sobrepeso aumentan el riesgo de formación de cálculos renales. La magnitud del aumento es mayor en mujeres que en varones (14).

Estudios recientes revelan una prevalencia aumentada de nefrolitiasis en pacientes con diabetes comparada con la que presentan pacientes no diabéticos. La resistencia a insulina, defecto metabólico fundamental que se asocia tanto al síndrome metabólico como a la diabetes, genera una amoniogénesis renal defectiva y pH urinario bajo favoreciendo por tanto la producción de cálculos de ácido úrico (6).

Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa de hipertensión e hipercalciuria, por tanto señalan a la hipertensión como un factor de riesgo que favorece la formación de cálculos renales (15).

La dieta juega un importante rol en la patogénesis de los cálculos renales. La ingesta aumentada de proteínas contribuye a la hiperuricosuria debido a la sobrecarga de purina, a la hiperoxaluria por la mayor síntesis de oxalato y a la hipercalciuria por la mayor

remoción y menor reabsorción tubular de calcio. Una ingesta aumentada de magnesio, potasio y líquido se ha asociado a menor riesgo de formación de litiasis renal (7, 16).

El esquema de diagnóstico del paciente litiásico se compone de dos etapas, la primera emplear métodos basados en técnicas de imagen para determinar la posición del cálculo, así como su efecto sobre la función renal y la investigación etiológica destinada a identificar la causa o los factores que favorecen la litiasis. Esta investigación etiológica se fundamenta en el análisis del cálculo y en análisis de laboratorio que confrontados con los datos clínicos, permiten distinguir los factores litogénicos implicados en el proceso litiásico de cada paciente. Esta investigación etiológica es indispensable en todo paciente litiásico (5, 7, 11).

Debido a que la formación de los cálculos es la consecuencia última de un aumento de la sobresaturación de la orina con componentes capaces de cristalizar y agregarse, muchos de las aproximaciones terapéuticas se centran en reducir la sobresaturación urinaria, por lo que la evaluación metabólica tiene como primer objetivo identificar estos factores de riesgo (5, 17). La detección precoz de las alteraciones metabólicas que existen en los pacientes litiásicos no solamente busca orientar hacia un tratamiento más específico para cada individuo afectado sino que tiene como objetivo final disminuir la incidencia de la patología (18). De esta forma los resultados obtenidos en este estudio permitirán orientar al médico en la elección de las medidas terapéuticas específicas para el tratamiento de pacientes litiásicos.

MATERIALES Y METODOS

Este estudio es descriptivo de corte transversal con muestreo no probabilístico, de casos consecutivos. El protocolo de estudio fue sometido y aprobado por los Comités Científico y Ético del IICS. La población enfocada incluyó a pacientes de ambos sexos con diagnóstico de urolitiasis. Los pacientes participantes cumplieron con los criterios de inclusión, es decir, pacientes ambulatorios, con régimen nutricional habitual. Fueron excluidos aquellos pacientes hospitalizados o con periodos prolongados de permanencia en cama, así como aquellos que recibían medicación específica para controlar trastornos metabólicos causantes de litiasis. Todos los análisis realizados dentro de este estudio fueron gratuitos. La participación de los pacientes fue voluntaria y no implicó riesgo alguno para la salud. Los datos personales obtenidos fueron mantenidos en estricta confidencialidad. Cada participante recibió información exhaustiva referente al estudio y los que accedieron a participar dejaron asentado su aprobación por medio del consentimiento escrito.

Se incluyeron como parte de la evaluación metabólica dosajes en sangre de los siguientes analitos: calcio, creatinina, urea, ácido úrico, fósforo, magnesio y en orina 24 hs se agrega a la lista anterior el citrato y el volumen de diuresis. En muestras de orina simple se determinaron las características mediante el uso de tiras reactivas URYXON STICK 10 (Macherey-Nagel, Alemania) y mediante microscopía óptica se estudió la citología y la presencia de cristales. Las determinaciones se efectuaron utilizando kits comerciales para los diferentes analitos y la medición de la absorbancia se realizó en el autoanalizador automático Metrolab 2300 Plus (Metrolab Instruments, Suiza). Los fundamentos de las determinaciones realizadas por los kits comerciales incluyen: métodos enzimáticos, cinéticos, colorimétricos de punto final y detección selectiva por electrodos. La totalidad de los procedimientos analíticos siguieron las normas de control de calidad interno.

Los datos referentes a hábitos alimenticios fueron recabados mediante una encuesta en la que se registró la ingesta de diversos alimentos en un periodo de 7 días previos a la evaluación metabólica. Los antecedentes personales como: edad, sexo, peso, altura, antecedentes familiares de litiasis renal y otros, fueron registrados en fichas codificadas y mantenidos en estricta confidencialidad.

RESULTADOS

Del total de 40 pacientes participantes, 21 fueron niños (edad media de 9 ± 4 años) y 19 pacientes adultos (edad media de 35 ± 17 años). La distribución de sexos en ambos grupos fue bastante homogénea, siendo de 10 y 11 pacientes de sexo femenino, 11 y 8 de sexo masculino en el grupo de niños y adultos respectivamente.

En el grupo de niños, el 52% ($n=11$) refería antecedentes de litiasis renal en familiares cercanos. Los síntomas más frecuentes en este grupo fueron los cólicos (67%, $n=14$), hematuria (43%, $n=9$) y fiebre (14%, $n=3$). No se encontraron valores de índice de masa corporal que indiquen sobrepeso u obesidad. Dentro de los resultados obtenidos en el cuestionario de hábitos alimenticios resalta el hecho de que el 33% de los niños litiasicos refiere una ingesta de agua de apenas 1 litro por día. La media de los valores de parámetros séricos y urinarios determinados en el perfil metabólico se muestran en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1. Valores séricos de parámetros litogénicos ^a

	Grupo I ^b (n=19)	Grupo II ^c (n=21)
Calcio (mg/dL)	$9,5 \pm 0,7$	$9,8 \pm 0,7$
Magnesio (mg/dL)	$2,1 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,2$
Fósforo (mg/dL)	$3,6 \pm 0,9$	$4,5 \pm 0,8$
Ácido úrico (mg/dL)	$3,8 \pm 1,4$	$2,4 \pm 0,9$
Urea (mg/dL)	34 ± 13	28 ± 7
Creatinina (mg/dL)	$1,0 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$

^a Media de valores \pm desviación estándar

^b Pacientes adultos

^c Pacientes pediátricos (menores de 15 años)

Tabla 2. Valores urinarios de parámetros litogénicos ^a

	Grupo I ^b (n=19)	Grupo II ^c (n=21)
Calcio (mg/24 Hs)	176 ± 164	119 ± 76
Magnesio (mg/24 Hs)	191 ± 122	116 ± 70
Fósforo (mg/24 Hs)	732 ± 318	454 ± 208
Ácido úrico (mg/24 Hs)	409 ± 216	231 ± 130
Urea (g/24 Hs)	$21,6 \pm 9,5$	$15,4 \pm 7,8$
Creatinina (mg/24 Hs)	$21,6 \pm 6,7$	$23,0 \pm 11,7$
Citrato (mg/24 Hs)	386 ± 268	294 ± 186
Diuresis (mL/24 Hs)	2095 ± 725	1253 ± 734

^a Media de valores \pm desviación estándar

^b Pacientes adultos

^c Pacientes pediátricos (menores de 15 años)

Las alteraciones metabólicas más frecuentemente detectadas incluyeron: Diuresis en 24 hs inferior a 2 litros en 90% ($n=19$), Hipocitraturia en 33% ($n=7$) y la hipercalcemia 19% ($n=4$). El análisis de orina simple revela que el 94% de las muestras presenta densidades superiores a 1,010 g/mL, el 19% ($n=4$) presentaba cristales de oxalato de calcio dihidratado y se detectó la presencia de hemoglobina en 5% de las muestras (Tabla 3).

Tabla 3. Características de muestras de orina simple

	Grupo I ^b (n=19)	Grupo II ^c (n=21)
Densidad (g/mL) ^a	1,019 ± 0,007	1,021 ± 0,005
pH ^a	5,3 ± 0,5	5,3 ± 0,3
Presencia de hemoglobina ^d	16% (n=3)	5% (n=1)
Presencia de cristales ^d	32% (n=6)	19% (n=4)

^a Media de valores ± desviación estándar

^b Pacientes adultos

^c Pacientes pediátricos (Menores de 15 años)

^d n (%)

El 53% (n=10) de los pacientes adultos refirió antecedentes de urolitiasis en la familia. Los síntomas más frecuentes fueron los cólicos renales (79%, n=15), hematuria (32%, n=6) y fiebre (21%, n=4). El análisis de los valores de índice de masa corporal en este grupo mostró que el 58% (n=11) de estos pacientes se encontraba excedido de peso, dentro de los cuales 8 presentaban sobrepeso y 3 obesidad. Tan sólo cuatro pacientes de este grupo mostraron densidad de la primera orina de la mañana de 1,010 g/mL. En este grupo el 47% (n=9) refieren un consumo de agua de apenas 1 litro por día. Los factores de riesgo identificados en este grupo de pacientes incluyeron hipocitraturia en el 68% (n=13), diuresis inferior a 2 litros en el 47% (n=9), hipercalcia e hiperfosfaturia en el 21% (n=4) e hipomagnesiuria en el 10% (n=2). La frecuencia de estos factores de riesgo en ambos grupos de pacientes se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Frecuencia de alteraciones metabólicas detectadas

	Grupo I * (n=19)	Grupo II ** (n=21)
Hipercalcia ^a	21% (n=4)	19% (n=4)
Hiperfosfaturia ^b	21% (n=4)	0% (n=0)
Hiperuricosuria ^c	5% (n=1)	0% (n=0)
Hipomagnesiuria ^d	10% (n=2)	14% (n=3)
Hipocitraturia ^e	68% (n=13)	33% (n=7)
Diuresis inferior a 2 L	47% (n=9)	90% (n=19)
Diuresis inferior a 1 L	0% (n=0)	38% (n=8)
Diuresis inferior a 0,5 L	0% (n=0)	9,5%(n=2)

* Pacientes adultos

** Pacientes pediátricos (Menores de 15 años)

^a Excreción urinaria de calcio mayor a 200 mg/día en ambos grupos

^b Excreción de fosfato mayor a 1000 mg/día en ambos grupos

^c Excreción de ácido úrico mayor a 750 mg/día en ambos grupos

^d Excreción urinaria de magnesio menor a 50 mg/día en ambos grupos

^e Excreción urinaria de citrato menor a 400 mg/día en el grupo I y menor a 173 mg/día en el grupo II.

DISCUSIÓN

No hubo diferencias en el número de pacientes litiásicos de ambos géneros, en ambos grupos etáreos, a diferencia de diversos estudios que señalan una mayor frecuencia de la patología litiásica en varones (7, 13,21). Estos valores podrían cambiar al analizar un número mayor de pacientes que los reportados en este informe, si bien, otros estudios no

muestran diferencias de frecuencia entre géneros tanto en niños como en adultos (22,23).

Los síntomas más frecuentes en ambos grupos etéreos incluyeron cólico y hematuria, esto coincide con lo reportado en la literatura (3, 21,24). El cólico renal se presentó en 48% de los niños y 87% de los adultos, esta diferencia puede deberse que el dolor de tipo cólico típico de la urolitiasis en el adulto puede no estar presente o tener características diferentes en el niño, sobretodo en los menores de 5 años, lo que dificulta el diagnóstico (22).

Los antecedentes familiares han sido señalados como datos importantes en la investigación etiológica de la litiasis, en nuestro trabajo 1 de cada 2 pacientes en ambos grupos etéreos refirió antecedentes familiares de la patología. Distintos autores resaltan la elevada relevancia de los antecedentes familiares de litiasis renal, situación que parece relacionarse especialmente con causas metabólicas hereditarias (7, 18,22).

El exceso de peso fue frecuente en el grupo de pacientes adultos, correspondiendo a 11 de 19 pacientes (Índice de Masa Corporal- IMC mayor a 25). De este grupo 3 presentaban obesidad ($IMC \geq 30$). Los individuos obesos tienen ingestas excesivas, las cuales llevan al aumento de la excreción urinaria de solutos litogénicos (6,25). Un estudio realizado sobre grandes cohortes de mujeres jóvenes, mayores y hombre mayores demostró que un valor de IMC superior al normal está asociado a un mayor riesgo para la formación de cálculos renales (7,14).

Un factor de riesgo importante es la diuresis insuficiente, que conlleva la posibilidad de sobresaturación de la orina. Una diuresis inferior a 2 litros por día se registró en 90% de los niños y 47% de los adultos. En el caso de los niños se registraron diuresis inferiores a 1 y 0,5 litros respectivamente en el 38% y 10% de los pacientes. Estos datos coincidieron con ingesta de agua inferior a 2 litros por día registrada dentro del cuestionario de hábitos alimenticios y con los valores de densidad media de las muestras de la primera orina de la mañana que en ambos grupos se aproximó al valor de 1,020 g/mL. El porcentaje de recidivas es considerablemente mayor en pacientes litiásicos cuya diuresis de 1,2 L por día. Volúmenes de diuresis disminuidos son importantes factores de riesgo para la formación de cálculos renales. Un estudio sobre 75 sujetos litiásicos adultos determinó que la diuresis disminuida era el factor de riesgo aislado más prevalente. La diuresis disminuida es uno de los factores más importantes a corregir para evitar recidivas, así el aumento de este parámetro ayuda a reducir la sobresaturación relativa de los componentes litogénicos (5, 20,24).

El estudio metabólico detectó alteraciones en 48% de los niños y 84% de los adultos participantes. En ambos grupos etéreos la presencia de hipocitraturia e hipercalcia fueron las alteraciones principales, siendo la frecuencia respectiva en niños de 33 y 21% y en adultos de 68 y 21%. En los adultos además de los desórdenes metabólicos anteriormente citados se suman hiperfosfaturia, hipomagnesiuria e hiperuricosuria en 21, 10,5 y 5% respectivamente. Estos resultados son similares a los reportados por Hess y colaboradores, quienes encontraron 85% de anormalidades metabólicas en adultos: 29% de hipocitraturia, 23% de hipomagnesiuria (5). La hipocitraturia puede estar asociada a acidosis tubulares renales, hipocalemia, infecciones urinarias, consumo de tiazidas o bien dietas ricas en proteínas de origen animal (26,27). Análisis multivariado señalan al citrato como un potente inhibidor de cristalización de sales de calcio (26). La frecuencia de hipercalcia que encontramos en este estudio es menor que lo reportado por varios autores que citan valores de 40 a 50% de hipercalcia en diversas poblaciones de sujetos litiásicos (12, 20,24), esta tendencia podría variar al incluir más sujetos al proyecto de investigación. Es importante tener en cuenta que la falta de detección de alteraciones metabólicas, no descarta el rol de estos factores como el origen de la formación de los cálculos, ya que los desarreglos metabólicos frecuentemente son de naturaleza intermitente (25,28).

Aunque en Europa y Norteamérica se conocen mejor las características de esta patología, en Paraguay la investigación en esta área es todavía escasa. Nuestros resultados ponen de manifiesto que la identificación de factores de riesgo modificables puede resultar en mejoras de las estrategias de tratamiento y prevención. Es un hecho mundialmente reconocido, que la detección del desarreglo metabólico es benéfico porque puede identificar litiasis metabólicas más severas, con el doble de riesgo de producir cálculos bilaterales que aquellos de causas infecciosas (7, 21,25).

CONCLUSIONES

La frecuencia de la urolitiasis ha sido similar en ambos géneros, tanto en niños o adultos. En los niños con urolitiasis es llamativa la ingesta reducida de líquido que se refleja en diuresis menores a 2 litros por día en el 90% de los pacientes, lo que podría conllevar a la concentración de la orina y el aumento del riesgo de cristalización de compuestos litogénicos. Así mismo el 48% de ellos presenta al menos una alteración metabólica, siendo la hipercalciuria y la hipocitraturia, las más frecuentes.

En los adultos resalta el rol de la obesidad como predisponente de alteraciones metabólicas ya que el 58% de estos pacientes presenta sobrepeso. La diuresis inferior a 2 litros se presentó en la mitad de los adultos. Las alteraciones metabólicas se detectaron con mayor frecuencia que en niños (84%). Además de la hipocitraturia e hipercalciuria como factores litogénicos más frecuentes en el caso de los adultos se suman la hiperfosfaturia, hipomagnesiuria e hiperuricosuria. Estos resultados ponen en relieve la importancia de realizar una evaluación metabólica en pacientes con urolitiasis para iniciar el tratamiento preventivo de recidivas. En el caso de los adultos resulta esencial una modificación de los hábitos alimenticios tendientes a controlar el sobrepeso y los desórdenes metabólicos detectados.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio fue financiado con fondos del Rectorado de la Universidad Nacional de Asunción, en su programa de incentivo a la investigación. Agradecemos la respuesta de los profesionales médicos que han depositado su confianza en nosotros y la colaboración de todos los miembros del Dpto. de Análisis Clínicos del IICS: Dra. Gloria Echagüe, Dra. Valentina Díaz, Dr. Jorge Zenteno, Stella Vázquez, Diana Ortiz y Ramona Pesoa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grases F, Conte A, Costa-Bauzá A, Ramis M. Tipo de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. Arch Esp de Urol 2001; 54(9):861-71.
2. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. Pediatr Nephrol 2010;25(5):831-41.
3. Hampton T. Kidney Stones. JAMA 2008; 299(13):1533.
4. Reynolds TM. Best Practice No 181: Chemical pathology clinical investigation and management of nephrolithiasis. J Clin Pathol 2005; 58(2):134-40.
5. Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger P. Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. Nephrol Dial Transplant 1997; 12(7):1362-8.
6. Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 Diabetes Increases the Risk for Uric Acid Stones. J Am Soc Nephrol 2006; 17(7):2026-33.
7. Jungers P, Daudon M. Démarche diagnostique devant une lithiase rénale. Médecine Thérapeutique 1999; 5(10):785-90.
8. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 1997; 8(10):1568-73.
9. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 1998; 9(9):1645-52.
10. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Younger Women: Nurses' Health Study II. Arch Intern Med 2004; 164(8):885-91.

11. Frey J, Daudon M, Raby N, Augereau C, Dechaux M, Diehl J et al. Valeur sémiologique des paramètres biochimiques urinaires. *Ann Biol Clinique* 2001; 59(1):13-25.
12. Liebman S, Jeremy G, Taylor M, Bushinsky D. Idiopathic Hypercalciuria. *Current Rheumatology* 2006; 8:70-5.
13. Perucca J, Bouby N, Valeix P, Bankir L. Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(2):R700-R705.
14. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, Weight Gain, and the Risk of Kidney Stones. *JAMA* 2005; 293(4):455-462.
15. Mente A, Honey RJD, McLaughlin JM, Bull SB, Logan AG. High Urinary Calcium Excretion and Genetic Susceptibility to Hypertension and Kidney Stone Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9):2567-2575.
16. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Men: New Insights after 14 Years of Follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(12):3225-3232.
17. Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *BMJ* 2007; 334(7591):468-472.
18. Areses R, Urbietta G, Ubetagoyena M, Mingo T, Arruebarrena D. Evaluación de la enfermedad renal litiasica. Estudio metabólico. *An Pediatr* 2004; 61(5):418-427.
19. Marickar F, Salim A. Temporary risk identification in urolithiasis. *Urol Res* 2009; 37 (6): 377-380.
20. Morton AR, Iliescu EA, Wilson JW. Nephrology: 1. Investigation and treatment of recurrent kidney stones. *CMAJ* 2002; 166(2):213-218.
21. Coward RJM, Peters CJ, Duffy PG, Corry D, Kellett MJ, Choong S et al. Epidemiology of paediatric renal stone disease in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88(11):962-965.
22. Lagomarsino E, Avila D, Baquedano P, Cavagnaro F, Céspedes P. Litiasis urinaria en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74(4):383-388.
23. Guillén R, Pistilli N, Ramírez A, Echagüe G. Estudio morfológico de cálculos urinarios de pacientes que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el 2007. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2008; 4(2):11-17.
24. Parmar MS. Kidney stones. *BMJ* 2004; 328(7453):1420-1424.
25. Jungers P, Daudon M, Le Duc A. Lithiase urinaire. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1989; Cap. 1: 3-15.
26. Goldberg H, Grass L, Vogl R, Rapoport A, Oreopoulos DG. Urine citrate and renal stone disease. *CMAJ* 1989; 141(3):217-221.
27. Bouzidi H, Daudon M, Najjar M. Acidose tubulaire rénale distale primitive. *Annales de Biologie Clinique* 2009; 67(2):135-140.
28. Jungers P, Daudon M. Démarche diagnostique devant une lithiase rénale. *Médecine Thérapeutique* 1999; 5(10):785-790.