

ARTÍCULO ORIGINAL

Un nuevo enfoque en el análisis de la litiasis urinaria en función de la combinación de sus componentes: experiencia con 7.949 casos

F. Millán^{a,*}, S. Gracia^b, F.M. Sánchez-Martín^a, O. Angerri^a,
F. Rousaud^a y H. Villavicencio^a

^a Servicio de Urología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^b Servicio de Bioquímica, Fundació Puigvert, Barcelona, España

Recibido el 10 de septiembre de 2010; aceptado el 12 de octubre de 2010

PALABRAS CLAVE

Litiasis;
Análisis de la litiasis;
Epidemiología;
Microscopía
estereoscópica

Resumen

Objetivo: evaluar un nuevo enfoque en el análisis de la litiasis urinaria en función de la combinación de sus componentes.

Material y métodos: se analizaron un total de 7.949 litiasis y sus componentes principales y combinaciones, y se clasificaron en función del sexo y la edad. El análisis estadístico fue mediante el test de ji cuadrado.

Resultados: oxalato cálcico monohidrato (OCM) fue el componente más frecuente en hombres (39%) y mujeres (37,4%), seguido de oxalato cálcico dihidrato (OCD) (28%) y ácido úrico (URI) (14,6%) en hombres y de fosfato (FOS) (22,2%) y OCD (19,6%) en mujeres ($p=0,0001$). En la gente joven OCD y FOS fueron los componentes más frecuentes en hombres y mujeres, respectivamente ($p=0,0001$). En los pacientes mayores OCM y URI (por este orden) fueron los componentes más frecuentes en ambos sexos ($p=0,0001$). OCM es oxalatodependiente y está relacionado con las dietas de alto contenido en oxalato y baja ingesta de agua. El aumento progresivo de URI con la edad se relaciona principalmente con el sobrepeso y el síndrome metabólico. Respecto a la combinación de componentes, las más frecuentes fueron OCM (26,3%), OCD + Apatita (APA) (15,5%), URI (10%) y OCM + OCD (7,5%) ($p=0,0001$).

Conclusiones: este estudio presenta no sólo la composición de las litiasis, sino también las principales combinaciones de componentes en función de la edad y el sexo. Los resultados muestran que la composición de la litiasis está relacionada con los cambios en los hábitos dietéticos y de estilo de vida que ocurren durante la vida, y la estructura morfológica de las litiasis es indicativa de los mecanismos etiopatogénicos.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmillan@fundacio-puigvert.es, fmillan@ono.com (F. Millán).

KEYWORDS

Lithiasis;
Stone analysis;
Epidemiology;
Stereoscopic
microscopy

A New Approach to Urinary Stone Analysis According to the Combination of the Components: Experience With 7949 Cases**Abstract**

Objective: To evaluate a new approach to urinary stone analysis according to the combination of the components.

Materials and methods: A total of 7949 stones were analysed and their main components and combinations of components were classified according to gender and age. Statistical analysis was performed using the chi-square test.

Results: Calcium oxalate monohydrate (COM) was the most frequent component in both males (39%) and females (37.4%), followed by calcium oxalate dihydrate (COD) (28%) and uric acid (URI) (14.6%) in males and by phosphate (PHO) (22.2%) and COD (19.6%) in females ($p=0.0001$). In young people, COD and PHO were the most frequent components in males and females respectively ($p=0.0001$). In older patients, COM and URI (in that order) were the most frequent components in both genders ($p=0.0001$). COM is oxalate dependent and is related to diets with a high oxalate content and low water intake. The progressive increase in URI with age is related mainly to overweight and metabolic syndrome. Regarding the combinations of components, the most frequent were COM (26.3%), COD + Apatite (APA) (15.5%), URI (10%) and COM + COD (7.5%) ($p=0.0001$).

Conclusions: This study reports not only the composition of stones but also the main combinations of components according to age and gender. The results prove that stone composition is related to the changes in dietary habits and life-style that occur over a lifetime, and the morphological structure of stones is indicative of the aetiopathogenic mechanisms.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En décadas recientes la prevalencia de la litiasis urinaria en Europa y Estados Unidos ha aumentado del 3,5 -7% al 10-17%¹⁻¹¹. Además, al igual que en otros países industrializados, ha aumentado el porcentaje de las litiasis renales y de oxalato cálcico¹², por lo que el oxalato cálcico es ahora la litiasis más común en los estudios epidemiológicos. Sin embargo, muchas litiasis tienen una composición heterogénea; incluso, según Daudon, el 90-95% tienen una composición mixta¹³. No obstante, la mayoría de los estudios publicados ofrece únicamente la frecuencia de sus principales componentes, sin aportar información de las diferentes combinaciones. Por todo ello consideramos que un estudio que analizara los diferentes componentes y combinaciones de los cálculos urinarios ayudaría a conocer los posibles mecanismos etiopatogénicos de la litiasis. Así, el objetivo de este estudio fue identificar los principales componentes de la litiasis urinaria y sus combinaciones en nuestra población, que es representativa de un país industrializado.

Material y métodos

De toda nuestra colección histórica, de casi 60.000 litiasis urinarias, se analizaron las obtenidas en nuestra Unidad de Litiasis de 1995 a 2005. El primer paso del análisis fue la microscopía estereoscópica a 60 aumentos. Primero se inspeccionó la superficie de la litiasis para discernir si la litiasis era completa o un fragmento, y para determinar si era una verdadera o falsa litiasis. Al mismo tiempo se determinó su posible origen papilar, su estructura (morulada, especulada, lisa o rugosa, pulimentada o cuarteada), su color, su

heterogeneidad y las características de los cristales (tamaño, opacidad, brillo, características de los ángulos y aristas). En segundo lugar, con objeto de conocer la estructura interna del cálculo, se fragmentó la litiasis mediante una hoja de bisturí, un pequeño martillo de joyero y una base dura de granito. Debe prestarse una especial atención al núcleo, ya que nos informa sobre el mecanismo inicial de formación del cálculo. Algunas veces se encuentra una cavidad en el núcleo como resultado del secado de proteínas, material orgánico o coágulos. El examen interior del cálculo ofrece también información sobre los fragmentos que actúan como elementos de nucleación y sobre el posible origen papilar del mismo. Finalmente, se analizó la estructura (organizada o no, granular, porosa, estratificada, pseudoestratificada) y el color de la litiasis que proporcionan pistas sobre sus componentes y su antigüedad. Todas estas observaciones permiten la diferenciación de varias capas, cuya homogeneidad morfológica está relacionada con diferentes factores involucrados en la formación del cálculo. Así, estos elementos pueden ayudar a identificar los posibles mecanismos etiopatogénicos de la litiasis.

El segundo paso del análisis fue la realización de espectrometría por infrarrojos para identificar y cuantificar los componentes de la litiasis de una forma objetiva. Primero se escogieron componentes de muestras seleccionadas identificadas por microscopía, y luego se analizaron muestras representativas para conocer las proporciones de los diferentes componentes.

Como resultado de la combinación de los dos métodos las litiasis se clasificaron en 7 grupos y 21 subgrupos. Los grupos principales fueron: OCM (oxalato cálcico monohidrato), OCD (oxalato cálcico dihidrato), URI (ácido úrico), FOS (fosfato), EST (estruvita), CIS (cistina) y OTR (otras). Dado que

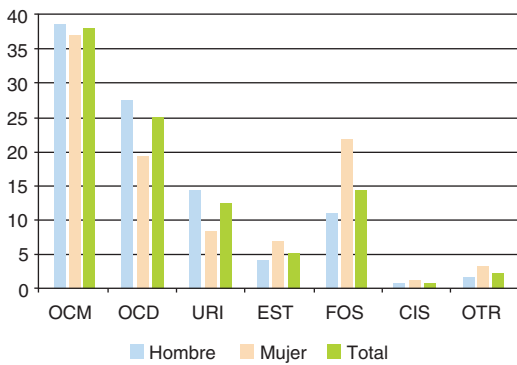


Figura 1 Componente principal de la litiasis según el sexo (%).

muchas de las piedras no eran puras se analizaron también sus combinaciones principales. Todos los resultados fueron analizados en función del sexo y la edad en percentiles (< 30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 y > 69 años). El análisis estadístico se realizó mediante el test de ji cuadrado y los resultados se ofrecieron en porcentajes.

Resultados

Se obtuvieron 7.949 litiasis urinarias de 5.538 varones (69,7%) y 2.411 mujeres (30,3%).

La edad media de los pacientes fue de 51,5 años (IC 95%: 51,2-51,9) y el rango de edad más frecuente fue el de 50-59 años (20,8%), seguido de 40-49 y 60-69 años (ambos 20,2%), 30-39 años (15,5%), > 69 años (12,8%) y < 30 (10,5%).

El componente más frecuente fue OCM (38,5%), seguido de OCD (25,4%), FOS (14,7%), URI (12,8%), EST (5,2%), OTR (2,3%) y CIS (1%) (fig. 1). Al analizarse estos datos en función del sexo, el OCM siguió siendo el componente más frecuente (39% en varones y 37,4% en mujeres); el segundo más frecuente fue OCD en varones (28%) y FOS en mujeres (22,2%) y el tercero, URI en varones (14,6%) y OCD en mujeres (19,6%) (fig. 1). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p = 0,0001).

Se estudió también la frecuencia de los componentes principales en función de la edad (fig. 2). OCD fue la litiasis

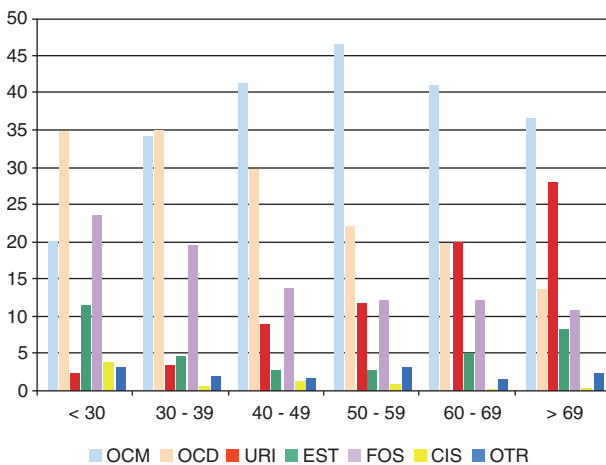


Figura 2 Componente principal de la litiasis según la edad (%).

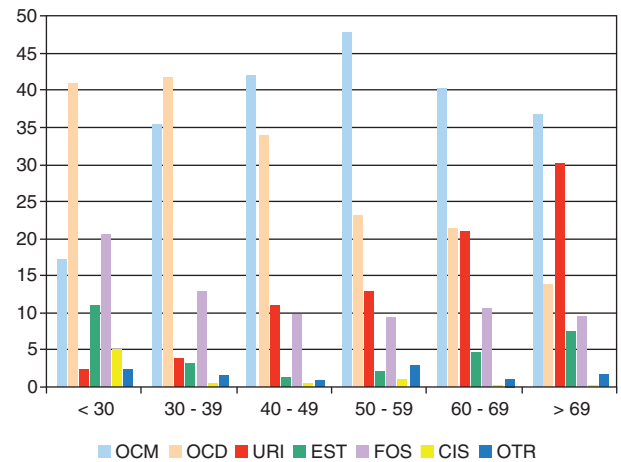


Figura 3 Componente principal de la litiasis según la edad en varones (%).

más frecuente en pacientes jóvenes (34,9% en los menores de 30 años y 35,2% en los de 30-39 años), pero posteriormente la frecuencia descendió progresivamente. Las litiasis de FOS mostraron un patrón decreciente similar, con los menores porcentajes en los de mayor edad (la frecuencia cayó del 23,7% en los pacientes menores de 30 años hasta el 10,9% en los mayores de 69 años). Por el contrario, OCM y URI mostraron un patrón mixto y creciente, respectivamente. Las litiasis de OCM mostraron un incremento progresivo hasta alcanzar un pico a los 50-59 años (46,5%), con un suave descenso posterior. Por otro lado, las litiasis URI evidenciaron un incremento progresivo y constante con la edad, alcanzando el segundo puesto en la gente mayor (20% en pacientes de 60-69 años y 28,2% en los mayores de 69 años). El resto de litiasis tuvieron bajos porcentajes. Entre ellos, las litiasis de EST describieron un patrón en "U", con los mayores porcentajes en los extremos de edad (11,6 y 8,1% respectivamente), mientras que el mayor porcentaje de CIS se encontró en la gente joven.

Quando el análisis por edad se repitió en función del sexo se encontró que la distribución en los varones (p = 0,0001 [fig. 3]) fue similar a la de la serie total, pero la distribución en mujeres mostró algunas diferencias (p = 0.0001 [fig. 4]):

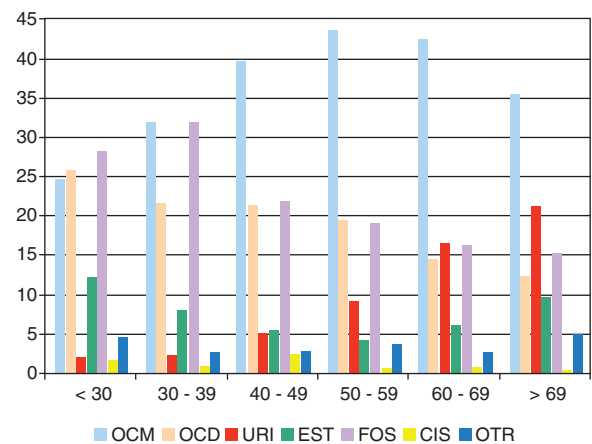


Figura 4 Componente principal de la litiasis según la edad en mujeres (%).

Tabla 1 Edad media (años) según los componentes de la litiasis

	Total	Hombre	Mujer
OCM	53,5	54,6	50,9
OCD	47,1	47,6	45,7
URI	61,9	62,4	59,9
EST	49,2	51,7	45,7
FOS	47,3	49	45,5
CIS	36,5	31,9	45
OTR	49,4	51,4	47
TOTAL	51,5	52,7	48,9

APA: apatita; CIS: cistina; EST: estruvita; FOS: fosfato; OCD: oxalato cálcico dihidrato; OCM: oxalato cálcico monohidrato; OTR: otras; URI: ácido úrico.

así, mientras OCD fue la litiasis más frecuente en varones jóvenes, FOS fue la más frecuente en mujeres menores de 40 (28,4% en las menores de 30 años y 32% de 30 a 39 años) y la segunda más común en mujeres de 40-49 años. Al igual que en los hombres OCM fue la litiasis más frecuente en mujeres mayores de 40 años, y la frecuencia de las litiasis URI aumentó con la edad; sin embargo, en ambos casos los porcentajes fueron inferiores. La edad media para cada tipo de litiasis se muestra en la **tabla 1**.

Hasta ahora se han presentado los resultados de los principales grupos de litiasis. Las **figuras 5-7** muestran las combinaciones más frecuentes. Por esta razón se usa el término APA (apatita) en vez de FOS, ya que es la litiasis de fosfato más frecuente. Los 3 primeros grupos (OCM, COD + APA, URI) representaron la mitad de todas las combinaciones (51,8%) (**fig. 5**). Las **figuras 6 y 7** muestran las combinaciones en función de la edad en hombres y mujeres, respectivamente. Los datos de estas figuras, cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,0001$), son de utilidad para predecir las combinaciones de litiasis más comunes en función de la edad y el sexo.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio, con 7.949 casos, son perfectamente comparables a otros publicados, incluido el estudio más grande con 51.747 casos en Francia¹⁴. Si se compara nuestro estudio con el francés se observa que en la

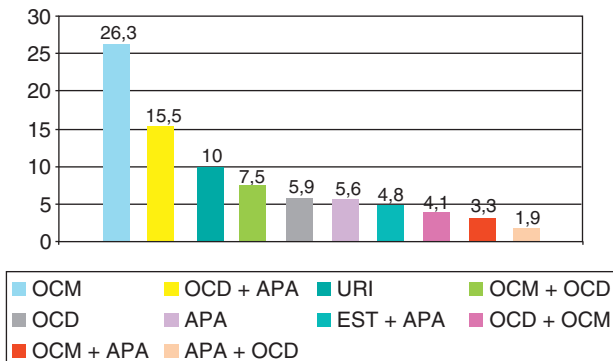


Figura 5 Combinaciones de componentes (%).

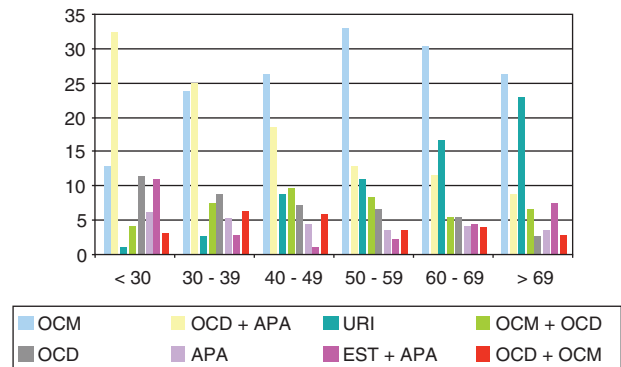


Figura 6 Combinaciones de componentes según la edad en hombres (%).

serie total los porcentajes de FOS (14,7 vs 13,6%), URI (12,8 vs 10,8%) y CIS/OTR (3,3 vs 2,6%) son similares, mientras que en nuestro estudio el porcentaje de OCM/OCD es menor (63,9 vs 71,8%) y el de EST mayor (5,2 vs 1,3%). El motivo de las anteriores diferencias puede ser el diferente origen de las litiasis: en el estudio francés las muestras se analizaron en varios laboratorios de hospitales generales, mientras que en el nuestro se realizó en un único laboratorio de un hospital monográfico urológico. Por esta razón se recibieron casos más complejos, como coraliformes y litiasis infecciosas, y en consecuencia el porcentaje de EST fue superior. Este es un aspecto importante que puede producir un sesgo en la epidemiología de la litiasis urinaria: cuanto más especializado en litiasis está un hospital, menor porcentaje de litiasis de oxalato tendrá, porque el porcentaje de casos complejos y recurrentes es mayor. Probablemente el porcentaje de las litiasis de oxalato en la población general es superior al publicado en los estudios epidemiológicos, porque muchos de estos pacientes tienen solo uno o dos episodios litiasicos en su vida¹⁵, o no son muy dolorosos o sin complicaciones, por lo que muchos de estos pacientes no son derivados a un urólogo. Por otro lado, otro factor que puede haber dificultado el análisis del cálculo en los últimos años es el pequeño tamaño de los fragmentos debido a las técnicas de litotricia. Por ello, en muchos casos no es posible encontrar el núcleo inicial ni las capas de la piedra.

La relación hombre/mujer en nuestro estudio fue 2,3/1. Scales et al¹⁶ encontraron una relación inferior y

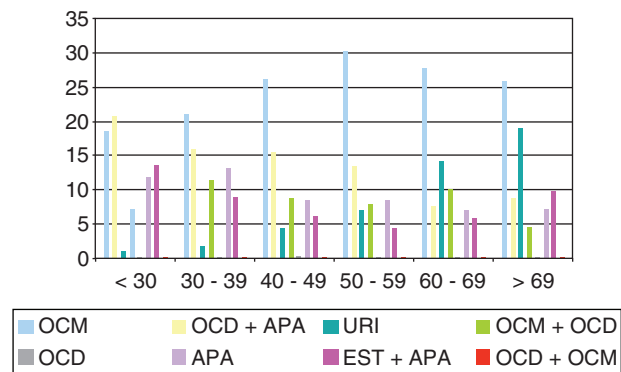


Figura 7 Combinaciones de componentes según la edad en mujeres (%).

progresivamente decreciente (de 1,7 a 1,3/1) desde 1997 a 2002 en Estados Unidos. Estos autores propusieron que los factores relacionados con un incremento del riesgo litiasico en mujeres fueron el sobrepeso y la obesidad. No obstante, la relación hombre/mujer publicada por Daudon¹³ fue similar a la nuestra, con un leve incremento en los últimos años. Además, encontró una relación hombre/mujer superior entre pacientes recurrentes en comparación con pacientes en su primer episodio litiasico.

El aspecto más original del presente estudio, en comparación con los publicados previamente, es ofrecer una clasificación en función de las diferentes combinaciones de sus componentes. Esto es de interés porque las litiasis urinarias tienen típicamente una composición heterogénea, ya que según diferentes autores, un 62-95% de las litiasis urinarias tiene una composición mixta^{13,17}. En consecuencia, este análisis basado en las combinaciones ofrece más información que un análisis basado sólo en el componente más importante. El presente estudio confirmó la frecuente heterogeneidad de la litiasis urinaria, ya que sólo un 47,8% de las litiasis tenían un componente único (OCM 26,3%, URI 10%, OCD 5,9% y APA 5,6%) (fig. 5).

La litiasis más importante en ambos sexos fue OCM, sola (26,3%) o combinada con OCD (7,5%) o APA (3,3%) (fig. 5). OCM sola fue la presentación más frecuente en varones mayores de 40 años (fig. 6) y en mujeres mayores de 30 años (fig. 7), con un incremento progresivo hasta un pico de 50-59 años, y un progresivo descenso posterior en ambos sexos. Mientras que OCM es oxalato dependiente, OCD es calciodependiente^{18,19}. El alto porcentaje de OCM en ambos sexos en los países industrializados puede estar relacionado con factores nutricionales, como las dietas en alto contenido de oxalatos y la poca ingesta de agua. El progresivo incremento en OCM con la edad apoya esta teoría basada en la nutrición y el estilo de vida. Además, el leve descenso de OCM después de los 60 años no refuta esta teoría, ya que la causa de este descenso no es un cambio en los hábitos del paciente, sino un incremento de la relevancia de las litiasis de URI. La combinación de OCM y OCD se encontró en el 11,6% de los casos. El origen de estas litiasis puede deberse a una hipercalciuria con hiperoxaluria intermitente, o a una progresiva conversión de OCD a OCM. Tanto OCM como OCD pueden ser el componente principal (7,5 y 4,1% de todos los casos, respectivamente). La combinación de OCM y APA no es muy frecuente (3,3%) y se puede encontrar en el síndrome de Cacchi-Ricci y en casos de hiperoxaluria intermitente asociada a infecciones no productoras de ureasa.

El segundo tipo más frecuente de litiasis fue OCD, combinada con APA (15,5%), sola (5,9%) o combinada con OCM (4,1%) (fig. 5). OCD fue el tipo más frecuente de litiasis urinaria en los menores de 40 años debido a la gran prevalencia en varones; el pico de incidencia fue en los menores de 30 años, habiendo después un progresivo descenso con la edad (figs. 6 y 7). Dado que OCD es calciodependiente, el progresivo descenso con la edad de las litiasis que contienen OCD (más pronunciado en las mujeres) puede considerarse una consecuencia de la insuficiente ingesta de calcio (más evidente en las mujeres mayores). Sin embargo, se encontró un mayor porcentaje de litiasis calciodependientes en mujeres mayores en los años 1999-2001 en comparación con 1978-1984, atribuyéndose a una mayor ingesta de calcio y

vitamina D para prevenir la osteoporosis postmenopáusica¹³. Por otro lado, OCD puro (5,9%) es la forma menos frecuente, siendo más frecuentes las combinaciones con APA (15,5%) y OCM (11,6%). APA promueve una nucleación heterogénea de las litiasis de OCD y la combinación con OCM dependerá del nivel de hiperoxaluria asociada o del porcentaje de conversión de OCD a OCM (ver arriba). No obstante, debe investigarse la presencia de un hiperparatiroidismo primario en los pacientes con la combinación OCD + APA.

El tercer grupo más frecuente fue el de las litiasis de fosfato (12,3%): APA (5,6%), EST + APA (4,8%), APA + OCD (1,9%) (fig. 5). Si se consideran juntas, las litiasis de fosfato fueron el tipo más frecuente en mujeres menores de 30 años; después de esta edad, al igual que en los varones, hubo un descenso progresivo con un repunte de EST + APA en los pacientes mayores de 69 años (figs. 5-7). Dado que la combinación EST + APA es la típica de la infección productora de ureasa, el porcentaje total es bajo comparado con los países no industrializados, y el riesgo aumenta en personas más mayores. APA sola no es muy frecuente (5,6%), y debe sospecharse una acidosis tubular renal. Como se comentó antes, APA en combinación con OCM es la forma más frecuente (15,5%). Otro tipo de litiasis de fosfato es la de brushita, habiendo de investigarse en su presencia un hiperparatiroidismo primario o una fuga renal de fosfato.

El último grupo fue URI (10%), que mostró un progresivo ascenso con la edad, con la máxima incidencia en los varones mayores de 69 años (figs. 5-7). Estos resultados coinciden con un análisis multivariante previo que encontró que las dos variables significativas asociadas con el riesgo de tener litiasis URI fueron el índice de masa corporal y la edad; además, el riesgo fue mayor en los hombres que en las mujeres²⁰.

Para ser más precisos, los principales factores de riesgo fueron el sobrepeso y la edad en la gente joven y en los mayores de 59 años, respectivamente. La relación entre sobrepeso y litiasis URI se debe a un doble mecanismo. Primero, el pH urinario está relacionado de forma inversa con el peso corporal²¹; como resultado, cuanto más obeso es un paciente más ácida es su orina, con el consiguiente mayor riesgo de desarrollar litiasis URI. Segundo, el sobrepeso se asocia con la resistencia a la insulina y también con la hiperuricemia (síndrome metabólico). Por otro lado, la relación entre litiasis URI y edad puede ser explicada por el hecho de que la amoniogénesis se altera con la edad, por lo que la orina es más ácida en la gente mayor. Algunos autores^{13,22,23} han establecido también que la diabetes es un factor de riesgo de litiasis URI, principalmente en mujeres¹³.

Conclusiones

Este estudio muestra que no sólo es relevante conocer el componente principal de las litiasis urinarias, sino también la combinación de sus componentes. Además, el análisis en función de la edad y el sexo prueba que la composición está relacionada con los cambios en los hábitos dietéticos y el estilo de vida, y la estructura morfológica de las litiasis puede explicar los posibles mecanismos etiopatogénicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int.* 2003;63:1817–23.
2. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol.* 2005;173:848–57.
3. Barker DJ, Donnan SP. Regional variations in incidence of urinary stones. *Br Med J.* 1978;1:508.
4. Norlin A, Lindell B, Granberg PO, Lindvall N. Urolithiasis. A study of its frequency. *Scand J Urol Nephrol.* 1976;10:150–3.
5. Ljunghall S, Hedstrand H. Epidemiology of renal stones in a middle-aged male population. *Acta Med Scand.* 1975;197:439–45.
6. Hesse A, Brande E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs 2000. *Eur Urol.* 2003;44:709–13.
7. Serio A, Fraioli A. Epidemiology of nephrolithiasis. *Nephron.* 1999;81 Suppl 1:26–30.
8. Scott R, Freeland R, Mowat W, Gardiner M, Hawthorne V, Marshall RM. The prevalence of calcified upper urinary tract stone disease in a random population – Cumberland Health. *Br J Urol.* 1977;49:589–605.
9. Sánchez-Martín FM, Millán-Rodríguez F, Esquena-Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R, et al. Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review. *Actas Urol Esp.* 2007;31: 511–20.
10. Trinchieri A, Coppi F, Montanari E, Del Nero A, Zanetti G, Pisani E. Increase in the prevalence of symptomatic upper urinary tract stones during the last ten years. *Eur Urol.* 2000;37: 23–5.
11. Vahlensieck EW, Bach D, Hesse A. Incidence, prevalence and mortality of urolithiasis in the German Federal Republic. *Urol Res.* 1982;10:161–4.
12. Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F. Composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés. *Prog Urol.* 2004;14:1151–61.
13. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol.* 2005;39:209–31.
14. Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Epidemiology of urolithiasis. *Prog Urol.* 2008;18:802–14.
15. Strohmaier WL. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? *Eur Urol.* 2000;37:339–44.
16. Scales CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol.* 2007;177:979–82.
17. Jing Z, GuoZeng W, Ning J, JiaWei Y, Yan G, Fang Y. Analysis of urinary calculi composition by infrared spectroscopy: a prospective study of 625 patients in eastern China. *Urol Res.* 2010;38:111–5.
18. Daudon M, Réveillaud RJ. Whewellite et weddellite: vers des étiopathogénies différentes. Intérêt du typage morphologique des calculs. *Néphrologie.* 1984;5:195–201.
19. Daudon M, Bader CA, Jungers P. Urinary calculi: review of classification methods and correlations with etiology. *Scanning Microsc.* 1993;7:1081–104.
20. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res.* 2006;34:193–9.
21. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004;65:1422–5.
22. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology.* 2003;61:523–7.
23. Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol.* 2003;37:64–70.