



Composição dos Cálculos Urinários: Variação com o Género e Idade e Evolução nos Últimos 7 Anos

Urinary Stone Composition: Gender and Age Variations, and Evolution in the Last 7 Years

Pedro Valente¹, Hélder Castro¹, Inês Pereira², Fernando Vila¹, Paulo Araújo¹, Cristina Vivas¹, Ana Silva², Ana Oliveira², Joaquim Lindoro¹

Resumo

Introdução: A litíase urinária é uma patologia com uma prevalência crescente e apresenta variações regionais evidentes.

O nosso objectivo foi analisar a composição dos cálculos urinários na nossa instituição incluindo a estratificação por idade, género e a evolução dos últimos sete anos.

Material e Métodos: Os autores reviram todas as análises de cálculos realizadas no Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa-Penafiel, desde Janeiro de 2009 a Setembro de 2015. Os doentes foram estratificados por género e idade. Foi analisada a evolução da composição dos cálculos ao longo dos anos. Os cálculos foram analisados usando espectroscopia de infravermelhos.

Resultados: Das 302 análises válidas, 55,3% dos doentes eram mulheres e 44,7% eram homens. A idade média dos doentes foi 51 ± 14 anos. Foram identificados sete compostos minerais diferentes. Uma percentagem de 51,6% ($n = 156$) continham oxalato de cálcio, 41% ($n = 124$) fosfato de cálcio (33% em forma de apatite), 37,7% ($n = 114$) ácido úrico, 22,1% ($n = 67$) urato de amónio, 9,6% ($n = 29$) fosfato amónio magnésio, 6,3% ($n = 19$) urato de sódio e 1,3% ($n = 4$) continham cistina na sua composição.

Apenas 30,4% dos cálculos eram constituídos por um único componente químico. Destes, 56% eram cálculos puros de oxalato de cálcio e 31% eram cálculos puros de ácido úrico. Os cálculos mistos mais frequentes foram oxalato de cálcio + fosfato de cálcio (apatite) seguido de ácido úrico + urato de amónio compreendendo respectivamente 45% e 27% de todos os cálculos mistos.

Relativamente à etiologia, os cálculos foram divididos em três grupos: não infeccioso, infeccioso e misto (com componente não infeccioso e infeccioso), e a prevalência foi 37,7%, 4,3% e 57,9% respectivamente.

A composição foi semelhante em ambos os géneros, sendo a principal diferença nos cálculos de urato de amónio com uma prevalência de 28% em homens e 17% em mulheres ($p = 0,379$).

Abstract

Introduction: Urinary lithiasis has an increasing prevalence and shows evident regional variations. Our objective was to evaluate urinary stone composition in our institution, its gender and age, including variations and the evolution in the last 7 years.

Material and Methods: The authors reviewed all urinary stone analysis performed since January 2009 to September 2015 in our hospital – Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal. Patients were stratified by gender, age and stone composition analyzing the evolution of stone composition in different years. The stone analysis method was infrared spectroscopy.

Results: From 302 valid stone analysis reports, 55.3% were female and 44.7% were male patients. Mean patient age was 51 ± 14 years old. A total of seven different mineral components were identified. Fifty-one point six percent ($n = 156$) of all the stones had calcium oxalate, 41% ($n = 124$) had calcium phosphate (33% of apatite form), 37.7% ($n = 114$) had uric acid, 22.1% ($n = 67$) had ammonium urate, 9.6% ($n = 29$) had magnesium ammonium phosphate, 6.3% ($n = 19$) had sodium urate, and 1.3% ($n = 4$) had cystine in its composition. Only 30.4% of stones had a single chemical compound. Of these 56% were pure stones of calcium oxalate and 31% were pure stone of uric acid. The most frequent mixed stone was calcium oxalate + calcium phosphate (apatite) followed by uric acid + ammonium urate comprehending 45% and 27% of all mixed stones respectively.

Related to the ethology we divided stones into three groups, pure non-infection, pure infection, and mixed with component of infection, and the prevalence was 37.7%, 4.3% and 57.9% respectively.

The distribution between genders was similar and the highest difference was in the ammonium urate compound with 28% prevalence in male and 17% in women. ($p = 0.379$) Patients after 50 years old had more prevalence of uric acid component accounting for 49% of their stones ($p < 0.001$).

¹Serviço de Urologia do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal.

²Unidade de Saúde Familiar Terras de Souza, Paredes, Portugal



Os doentes com mais de 50 anos apresentaram uma maior prevalência de cálculos com ácido úrico que correspondeu a 49% dos seus cálculos ($p < 0,001$).

Ao longo dos sete anos do estudo verificou-se uma redução da prevalência de cálculos mistos com componente de infecção com uma diminuição gradual desde 89,6% em 2009 para 27% em 2015.

Conclusão: Os cálculos de oxalato de cálcio foram os mais prevalentes, no entanto esta diferença não foi tão significativa como em outros estudos.

Este estudo realça a existência de diferenças regionais significativas na composição dos cálculos e aponta para a importância do desenvolvimento de registos nacionais e internacionais de composição dos cálculos urinários.

Palavras-chave: Cálculos Urinários/química; Espectrofotometria de Infravermelhos; Factores de Género; Factores de Idade; Urolitíase.

Introdução

A litíase urinária é uma patologia com uma prevalência crescente e apresenta variações regionais evidentes. Estima-se que a sua prevalência seja 1% - 5% na Ásia, 5% - 9% na Europa (Portugal: 7%), 13% na América do Norte e 20% na Arábia Saudita.¹⁻³

A litíase urinária é também uma patologia com uma elevada taxa de recidiva, podendo chegar a 50% num período de seguimento de 10 anos.⁴

O conhecimento da composição dos cálculos é muito importante para o diagnóstico da etiologia e para decisão da melhor abordagem preventiva e terapêutica.⁵

Existem diversos estudos internacionais que reportam as características químicas dos cálculos urinários. Na sua grande maioria, os cálculos mais frequentes são os de oxalato de cálcio, existindo contudo uma grande variação regional. A variação entre géneros e a variação etária encontram-se também descritos e bem patentes nas diversas séries internacionais.⁶⁻¹⁰

Existem poucos dados relativamente à composição dos cálculos urinários na população portuguesa, existindo apenas dois estudos publicados na forma de resumo que reportam a análise de cálculos urinários de pacientes oriundos da área de referência de Lisboa, tornando limitada a extrapolação a nível nacional.^{11,12}

Este estudo tem como objectivo a caracterização da composição química dos cálculos urinários dos doentes da região do Tâmega e Sousa, sendo ainda o primeiro estudo publicado que inclui indivíduos residentes na região Norte.

Material e Métodos

Os autores fazem uma análise retrospectiva de todas os cálculos urinários analisados no Centro Hospitalar do Tâmega e

Along the seven years of study we identified a significant reduction in the prevalence of mixed stones with component of infection, gradually decreasing from 89.6% in 2009 to 27% in 2015.

Conclusion: *Calcium oxalate calculi were the most prevalent, but this difference was not as important as in other studies worldwide.*

This study highlights the importance of the development of National and European database to report all regional stone composition variations.

Keywords: *Age Factors; Sex Factors; Spectrophotometry, Infrared; Urinary Calculi/chemistry; Urolithiasis.*

Sousa desde Janeiro de 2009 a Setembro de 2015. Os doentes foram estratificados por género e idade (< 50 anos *versus* \geq 50 anos). Foi analisada a evolução da composição dos cálculos ao longo dos anos.

Quanto à composição, os cálculos foram classificados como puros quando continham apenas um componente e mistos quando continham mais de um composto na sua composição química.

Os cálculos foram estratificados quanto à sua etiologia de acordo com a classificação apresentada nas *guidelines* da Associação Europeia de Urologia⁵ (Tabela 1), e foram divididos em três grupos: não infeccioso; infeccioso; misto (com componente não infeccioso e infeccioso).

Os cálculos foram analisados pela técnica de espectroscopia de infravermelhos (*Nicolet iS FT-IR spectrometer*[®], *Nicolet Instruments, USA*)

A análise estatística foi efectuada com o programa *Statistical Package for Social Sciences - IBM SPSS Statistics Data Editor 20.0*.

Resultados

Foram identificadas 304 análises de cálculo, das quais foram excluídas duas que foram inconclusivas.

Relativamente às 302 análises válidas, 55,3% dos casos pertence a doentes do sexo feminino e 44,7% pertencem a doentes do sexo masculino. A idade média (\pm desvio padrão) dos doentes foi 51 ± 14 anos. A idade média foi de 49,6 anos no grupo das mulheres e 52,7 anos no grupo dos homens ($p = 0,058$).

Foram identificados sete compostos minerais diferentes (Fig. 1).

De todos os cálculos analisados, 51,6% ($n = 156$) continham

Tabela 1: Classificação dos cálculos urinários de acordo com a etiologia

Cálculos não infecciosos	
Oxalato de cálcio	
Fosfato de cálcio	
Ácido úrico	
Cálculos infecciosos	
Fosfato amônio magnésio	
Apatite	
Urato de amônio	
Causas genéticas	
Cistina	
Xantina	
2,8 – Dihydroxyadenina	
Causas farmacológicas	

oxalato de cálcio, 41% (n = 124) fosfato de cálcio (33% em forma de apatite), 37,7% (n = 114) ácido úrico, 22,1% (n = 67) urato de amônio, 9,6% (n = 29) fosfato amônio magnésio, 6,3% (n = 19) urato de sódio e 1,3% (n = 4) continham cistina na sua composição. Cerca de 61% de todos os cálculos apresentavam cálcio na sua composição.

Apenas 30,4% dos cálculos eram constituídos por um único componente químico. Destes, 56% eram cálculos de oxalato de cálcio, 31% eram cálculos de ácido úrico, 10% eram cálculos de fosfato de cálcio, 2% de urato de amônio e 1% de fosfato amônio magnésio. Dos 69,6% cálculos mistos, os mais prevalentes foram os de oxalato de cálcio + fosfato de cálcio (apatite) seguidos dos cálculos de ácido úrico + urato de amônio compreendendo respectivamente 45% e 27% de todos os cálculos mistos.

A composição foi semelhante em ambos os géneros, sendo a principal diferença nos cálculos de urato de amônio com uma prevalência de 27% em homens e 17% em mulheres ($p = 0,379$) (Fig. 2).

Os indivíduos com menos de 50 anos, comparativamente aos indivíduos com ≥ 50 anos, apresentaram maior prevalência dos cálculos de oxalato de cálcio (64% vs 40%) e fosfato de cálcio (52% vs 31%), $p < 0,001$. Os doentes com mais de 50 anos apresentaram uma maior prevalência de cálculos com ácido úrico (52% vs 12%) e urato de amônio (33% vs 10%), ($p < 0,001$) (Fig. 3).

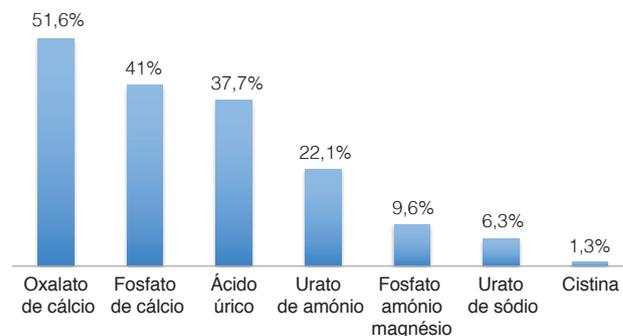


Figura 1: Prevalência dos componentes químicos.

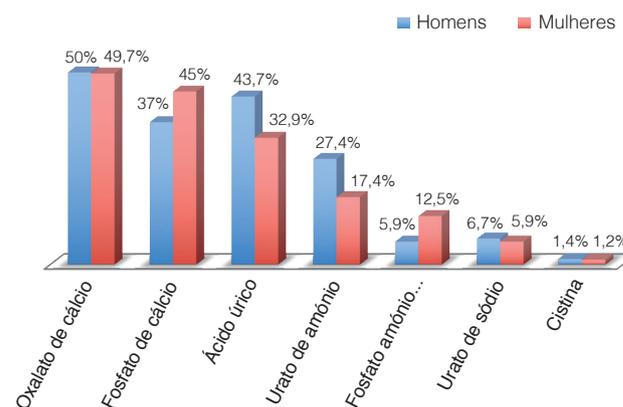


Figura 2: Prevalência dos compostos químicos por género.

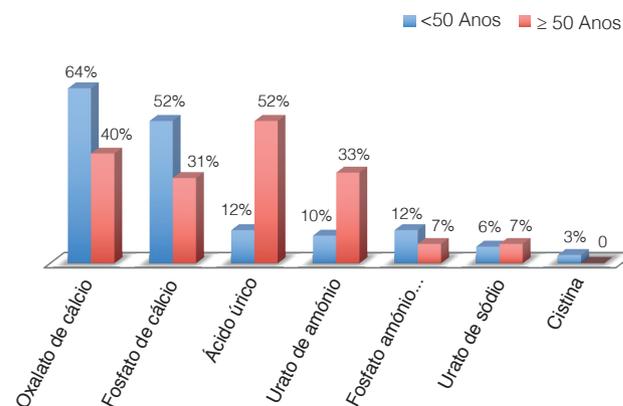


Figura 3: Prevalência dos compostos químicos por faixa etária.

A evolução da prevalência dos diferentes componentes químicos ao longo dos sete anos do estudo é apresentada na Fig. 4.

O oxalato de cálcio manteve-se como o componente mais prevalente ao longo dos anos com excepção do ano de 2010 em que o fosfato de cálcio se revelou mais prevalente. No ano de 2011 o oxalato de cálcio, o fosfato de cálcio, o ácido úrico e o urato de amônio apresentaram prevalências sobreponíveis. A partir do ano de 2011 o urato de amônio sofreu uma queda acentuada e em 2013 ocupava a sexta posição na ordem de

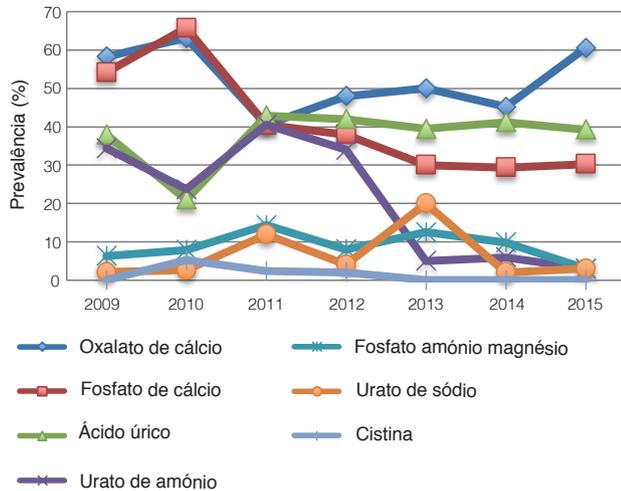


Figura 4: Evolução da prevalência dos compostos químicos ao longo de 7 anos.

prevalência. Além desta exceção, os restantes componentes mantiveram-se estáveis na posição relativa de prevalência. Assim o oxalato de cálcio manteve-se como o mais prevalente, seguido do ácido úrico em segundo lugar e do fosfato de cálcio em terceiro lugar.

De todos os cálculos analisados a maioria correspondeu a cálculos com componente misto infeccioso e não infeccioso (58%), 38% eram cálculos não infecciosos e apenas 4% eram cálculos puramente infecciosos. Analisando a evolução destes tipos de cálculos ao longo dos sete anos do estudo verifica-se que a proporção de cálculos infecciosos manteve-se estável mas os cálculos com composição mista infecciosa e não infecciosa sofreram uma diminuição gradual muito significativa de cerca de 90% em 2009 para 27% em 2015. Os cálculos não infecciosos sofreram um aumento gradual de cerca de 10% em 2009 até cerca de 68% em 2015 (Fig. 5).

Discussão

Encontram-se descritos na literatura até cerca de 90 compostos químicos diferentes como constituintes dos cálculos urinários. No nosso estudo foram identificados sete compostos diferentes, um número bastante inferior ao citado previamente mas muito aproximado da maioria dos estudos publicados nesta temática, e verificou-se que esta estratificação permite a identificação e divisão dos cálculos nos principais grupos etiológicos conhecidos.¹³

O composto químico mais prevalente foi o oxalato de cálcio que se encontrava presente em 51% de todos os cálculos. A literatura é unânime, indicando, também, este composto como o mais prevalente, no entanto os valores apresentados noutras séries são francamente superiores variando de 64% a 97%. Dado que os cálculos com oxalato de cálcio são mais frequentes na população masculina, esta diferença poderá dever-se

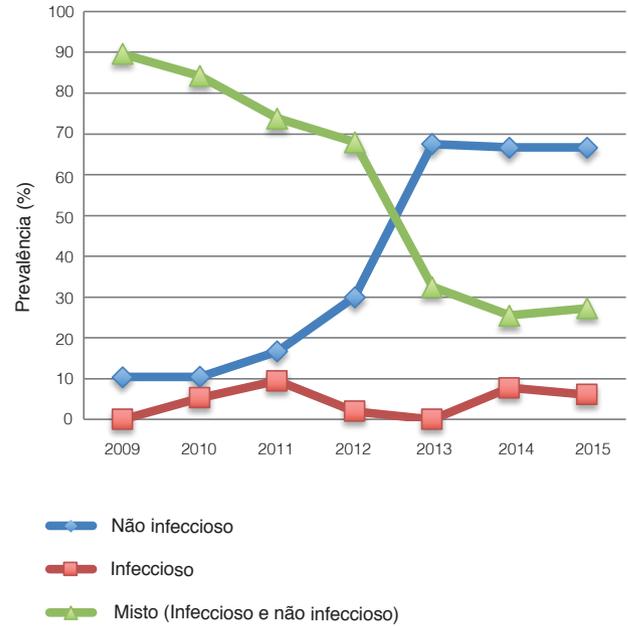


Figura 5: Evolução da prevalência dos compostos químicos ao longo de 7 anos de acordo com a etiologia.

ao facto da nossa amostra ser constituída por uma maior proporção de mulheres, ao contrário de outros estudos onde a população masculina é a mais frequente, em alguns casos numa proporção de 2:1.^{14,15}

O segundo componente mais prevalente é o fosfato de cálcio compreendendo 41% dos cálculos. Este valor é distinto da literatura internacional existente que apresenta valores que variam de 5,4% na Alemanha até 22% na China.^{16,17}

Os dois estudos portugueses realizados na área de referência Lisboa revelam valores díspares (11% e 60%).^{11,12}

Os cálculos com ácido úrico ocupam a terceira posição, constituindo 37,7% dos cálculos, Na generalidade dos estudos internacionais os cálculos com ácido úrico ocupam a segunda ou terceira posição no entanto as percentagens de prevalência são mais baixas, variando de 4,8% a 21,4%. É sabido que os cálculos de ácido úrico se inter-relacionam com factores de ordem metabólica como a obesidade, a diabetes, hipertensão arterial e a síndrome metabólica ou factores dietéticos como o elevado consumo proteico. Este estudo não nos permite inferir uma relação causal mas chama a atenção para a possibilidade de estes factores envolverem esta população em estudo de uma forma significativa. De acordo com Fiuza *et al* a prevalência de síndrome metabólica na região Norte é cerca de 28%, valor superior à média nacional.¹⁸

Este estudo revelou que apenas 30% dos cálculos eram puros (um único componente), sendo que nestes o principal tipo de cálculo era o de oxalato de cálcio, seguido do cálculo de ácido úrico. A literatura apresenta uma grande variabilidade de proporção de cálculos puros, variando de 14% a 73%.^{11,15}



As combinações mais frequentes foram oxalato de cálcio + fosfato de cálcio (apatite) seguidos dos cálculos de ácido úrico + urato de amônio compreendendo respectivamente 45% e 27% de todos os cálculos mistos, corroborando com dados internacionais.^{13,15}

Diversos estudos internacionais referem que a composição dos cálculos apresentam uma variação de gênero no entanto os resultados são diversos e com variações regionais significativas. O nosso estudo não revelou diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres ainda que revele uma tendência para que os cálculos com ácido úrico ou urato de amônio sejam mais frequentes em homens e os com fosfato de cálcio ou fosfato amônio magnésio sejam mais frequentes em mulheres.^{10,14,15}

A variação etária foi mais evidente e, corroborando com outros estudos, revelou que nos indivíduos com < 50 anos apresentam significativamente mais cálculos com componente cálcico e os indivíduos mais velhos apresentam uma maior proporção de cálculos com ácido úrico. A deficiência de vitamina D e a diminuição da capacidade de absorção do cálcio ingerido é mais prevalente nos idosos, o que permite uma disponibilidade de cálcio intestinal para se ligar ao oxalato e assim reduzir a sua absorção e conseqüentemente levar à diminuição da excreção urinária de oxalato.¹⁹

Com a idade diminui a capacidade de produção urinária de amônio o que diminui o pH urinário, factor importante na formação de cálculos de ácido úrico. Além disto a prevalência de doenças metabólicas como a diabetes e a obesidade também se encontram associadas ao aumento de prevalência deste tipo de cálculos.²⁰

Vários estudos demonstram uma alteração da composição dos cálculos ao longo da última década, sendo que nos países desenvolvidos verifica-se um aumento da proporção de cálculos de oxalato de cálcio e uma diminuição da proporção dos cálculos de fosfato de cálcio e fosfato amônio magnésio. A evolução dos cálculos de ácido úrico é mais variável entre os diversos países verificando-se por exemplo um aumento da sua prevalência em França, enquanto que na Alemanha manteve-se estável.

Na nossa série não verificamos um aumento significativo da proporção de cálculos de oxalato de cálcio, ainda que este se tenha mantido como o componente mais prevalente ao longo dos anos com exceção do ano de 2010 em que o fosfato de cálcio se revelou mais prevalente.

A presença de grande prevalência de cálculos com componentes de etiologia infecciosa assume um papel de destaque neste estudo, correspondendo a 58% de todos os cálculos analisados. No entanto esta percentagem não é uniforme ao longo dos anos. Verificou-se uma diminuição acentuada dos cálculos com componente infeccioso que representavam cerca de 90% dos cálculos em 2007 e apenas 30% em 2015,

uma evolução semelhante a outros países desenvolvidos e que é apontada como um indicador de melhoria nos cuidados de saúde. Apesar desta diminuição abrupta, a proporção de cálculos com componente infeccioso ainda representa uma percentagem relativamente elevada quando comparada com outros países desenvolvidos que apresentam prevalências inferiores a 15%.^{13,21}

A interpretação dos resultados do presente estudo deve manter a ressalva das limitações inerentes à sua índole retrospectiva como o possível erro de amostragem.

Conclusão

O componente químico mais prevalente nos cálculos da população estudada é o oxalato de cálcio. Contudo esta preponderância não é tão evidente como na maioria dos estudos internacionais, em parte devido à elevada prevalência no nosso estudo de cálculos de fosfato de cálcio e de ácido úrico. A grande maioria dos cálculos apresentam mais do que um composto químico.

Verificou-se uma tendência para uma maior prevalência de cálculos com ácido úrico e com urato de amônio nos homens e uma maior prevalência de cálculos de fosfato de cálcio e de fosfato amônio magnésio nas mulheres.

Os indivíduos com menos de 50 anos apresentaram significativamente maior prevalência dos cálculos de oxalato de cálcio e fosfato de cálcio e os doentes com mais de 50 anos apresentaram uma maior prevalência de cálculos com ácido úrico e urato de amônio. Tal como referenciado na literatura internacional identificou-se uma diminuição acentuada dos cálculos com componente infeccioso ao longo dos sete anos do estudo, no entanto, ao contrário das descrições da maioria dos países europeus, na nossa população estes ainda constituem uma proporção significativa de todos os cálculos.

Este estudo realça a existência de diferenças regionais significativas na composição dos cálculos e aponta para a importância do desenvolvimento de registos nacionais e internacionais de composição dos cálculos urinários. ●

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.



Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Autor Correspondente/Corresponding Author

Pedro Valente - pedrovalente.md@gmail.com
Rua Eng. Machado Vaz, N 200, Hab 1.2, 4250-271 Porto
Tel: 00351 933 655 006

Recebido/Received: 2017-03-27

Aceite/Accepted: 2017-09-04

REFERÊNCIAS

1. Romero V, Akpinar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol*. 2010;12:e86-e96.
2. Amato M, Lusini ML, Nelli F. Epidemiology of nephrolithiasis today. *Urol Int*. 2004;72 (Suppl 1):1-5.
3. Domingos F, Serra A. Nephrolithiasis is associated with an increased prevalence of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:864-8.
4. Daudon M, Traxer O, Lechevallier E, Saussine C. Épidémiologie des lithiases urinaires. *Prog Urol*. 2008;18:802-14.
5. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. Guidelines on diagnosis and conservative management of urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69:468-74.
6. Daudon M, Donsimoni R, Hennequin C, Fellahi S, Le Moel G, Paris M, et al. Sex- and age-related composition of 10,617 calculi analyzed by infrared spectroscopy. *Urol Res*. 1995;23:319-26.
7. Daudon M, Bounxouei B, Santa Cruz F, Leite da Silva S, Diuf B, Angwafo III FF, et al. Composition des calculs observés aujourd'hui dans les pays non industrialisés. *Prog Urol*. 2004;14:1151-61.
8. Ribeiro da Silva SV, Cordeiro de Matos D, Leite da Silva S, De Francesco Daher E, Campos HH, Bruno da Silva CA. Chemical and morphological analysis of kidney stones. A double-blind comparative study. *Acta Cir Bras*. 2010;25:444-8.
9. Costa-Bauzá A, Ramis M, Montesinos V, Conde A, Pizá P, Pieras E, et al. Type of renal calculi: variation with age and sex. *World J Urol*. 2007;25:415-21.
10. Alaya A, Nouri A, Belgith M, Saad H, Hell I, Hellara W, et al. Changes in kidney stones type according to sex and age in Tunisian patients. *Actas Urol Esp*. 2012; 36:171-7.
11. Nunes A, Pereira S, Sandul A, Garcia R, Ramos R, Silva R, et al. Urinary stone composition analysis – five-year experience of a major Portuguese urological center. *Eur Urol Suppl*. 2013; 12: 83.
12. Baltazar PM, Meirinha A, Patena-Forte JP, Severo LA, Campos-Pinheiro L. Urinary stone composition analysis in a representative sample of Portuguese population. *Eur Urol Suppl*. 2015; 14: 50.
13. 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.
14. Bouatia M, Benramdane L, Idrissi M, Draoui M. An epidemiological study on the composition of urinary stones in Morocco in relation to age and sex. *Afr J Urol*. 2015;21:194-7.
15. Karabacak O, Dilli A, Saltas H, Yalçinkaya F, Yorukoglu A, Sertçelik M. Stone compositions in Turkey: An analysis according to Gender and Region. *Urology*. 2013; 82:532-8.
16. Hesse A, Brandleb E, Wilberte D, Kohrmand 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.
17. Sun X, Shen L, Cong X, Zhu H, He L, Lu J. Infrared spectroscopic analysis of 5,248 urinary stones from Chinese patients presenting with first stone episode. *Urol Res*. 2011; 39: 339-43.
18. Fiúza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A. Síndrome metabólica em Portugal: prevalência e implicações no risco cardiovascular - resultados do estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1495-529.
19. Siener R, Ebert D, Nicolay C, Hesse A. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. *Kidney Int*. 2003;63:1037-43.
20. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies on pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones. *Kidney Int*. 2002;61:988-94.
21. Knoll T, Schubert AB, Fahlenkamp D, Leusmann DB, Wendt-Nordahl G, Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol*. 2011;185:1304-11.