

Alcune buone ragioni per le quali il nefrologo deve occuparsi della calcolosi urinaria

P. Messa

Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Maggiore", Milano

Il nefrologo e la "devoluzione" delle sue specificità

Lil nefrologo è da sempre consapevole che la nefrologia è tenuta a confrontarsi pressoché con tutte le branche della Medicina. George Schreiner riferiva infatti che sulla porta del suo studio era presente una scritta che, pur riferendosi alla cura della sola uremia, recitava pressappoco così: «La cura dell'uremia è l'ultima forma rimasta di pratica di medicina generale» (1).

Nonostante questa vocazione universalistica della nefrologia, si è assistito, in particolare nell'ultimo decennio, a una progressiva tendenza verso la "devoluzione" di numerose specificità e campi di interesse clinico e culturale eminentemente nefrologici a favore di altre figure specialistiche. Il nefrologo si è così rinchiuso sempre di più in nicchie di attività, indirizzate alla diagnosi e cura di patologie sostanzialmente rare o è divenuto il mero collettore della fase uremica terminale dialitica o lo smistatore delle attività diagnostiche e terapeutiche più ricche di

contenuti professionali verso altre figure specialistiche (l'ipertensivologo, il diabetologo, l'urologo, il chirurgo vascolare, il chirurgo del trapianto, il radiologo interventista ecc) (2).

La calcolosi urinaria rappresenta certamente uno dei campi a cui il nefrologo ha in passato prestato interesse, ma spesso in modo occasionale e in alcuni casi più per moda che per vocazione. Questo interesse è andato peraltro sempre più scemando nel tempo e oggi solo pochissimi gruppi, quantomeno in Italia, continuano faticosamente a tenere in vita ambulatori dedicati allo studio e al follow-up dei pazienti con nefrolitiasi. La stragrande maggioranza degli altri nefrologi ha devoluto in modo totale la cura di tali pazienti ai colleghi urologi.

Viene da chiedersi se ciò sia dovuto al fatto che la partecipazione del nefrologo alla gestione di tale patologia possa non essere più che tanto necessaria.

È opinione di chi scrive e spero di chi avrà avuto voglia di finire di leggere i prossimi paragrafi che vi sia invece un forte razionale perché il nefrologo torni ad interessarsi attivamente e in prima linea della calcolosi urinaria.

La nefrolitiasi è patologia frequente e in progressivo aumento di incidenza

La nefrolitiasi rappresenta una delle patologie più comuni, sicuramente la prima in ordine di frequenza per quanto riguarda l'apparato urinario, quantomeno nelle popolazioni occidentali e in Giappone (3-7), con incidenza e prevalenza variabili da 0.1 a 0.5% per anno e dal 4 al 20% rispettivamente.

Malattia dalle origini documentabili sino dall'epoca dell'antico Egitto (8), ha visto modificare nel tempo non solo la sua incidenza e prevalenza, ma anche le caratteristiche anatomo-cliniche. Se infatti sino ai primi anni del Novecento la forma di litiasi prevalente era stata quella vescicale, nei decenni a seguire divenne sempre più frequente il riscontro della litiasi delle alte vie urinarie, con una parallela progressiva riduzione della litiasi vescicale (6). Complessivamente, l'andamento dell'incidenza e prevalenza della nefrolitiasi ha mostrato un progressivo incremento nelle popolazioni occidentali durante il secolo appena passato, con due soli flessi di incidenza nei periodi delle guerre mondiali

(9). Questo incremento è stato particolarmente evidente in quei paesi dell'Occidente con maggior grado di sviluppo socio-economico. Tale aspetto, unitamente alla frequente associazione della nefrolitiasi con altre patologie metaboliche (obesità, ipertensione, dislipidemia ecc.), il cui aumento di incidenza è ritenuto anch'esso almeno in parte secondario alle modificazioni dello stile di vita, suggerisce che vi sono ampi margini di intervento per cercare di modificare l'incidenza della malattia litiasica urinaria.

L'azione dell'urologo ha ridotto l'incidenza della nefrolitiasi?

Non vi è dubbio che le tecniche urologiche sviluppatesi negli ultimi tre decenni hanno rivoluzionato l'approccio al trattamento chirurgico della calcolosi urinaria, riducendo notevolmente l'impatto clinico di tali trattamenti sul paziente, con una riduzione sostanziale del numero di interventi chirurgici necessari a rimuovere un calcolo e la notevole riduzione del numero e delle giornate di ricovero utilizzate per la soluzione del problema litiasico (9).

Questo avanzamento delle tecniche interventistiche ha certamente rappresentato una delle principali cause del calo di interesse verso i protocolli di studio e profilassi della patologia litiasica. Di fatto però tale strategia non ha pagato in termini epidemiologici: l'incidenza della litiasi ha infatti continuato ad aumentare e ancor più si è registrato un ulteriore incremento della frequenza delle recidive dopo i trattamenti extracorporei, superando in un follow-up di 9 anni il 70% (10-12). L'incremento delle recidive è stato in parte spiegato con la non completa eliminazione dei frammenti dei calcoli, che costituirebbero il nido per successive recidive, specialmente in presenza di alterazioni anatomiche delle vie urinarie. D'altro canto, non può essere escluso che il danno renale conseguente all'applicazione stessa di queste tecniche possa essere una delle

cause che determinano l'incremento della frequenza delle recidive.

Inoltre, a prescindere da qualsiasi ruolo di queste nuove tecniche sulle recidive litiasiche, è tuttora aperto il dibattito sulla loro possibile nefroesività nel breve e ancor più nel lungo termine. Infatti, oltre a studi sperimentali che dimostrano inequivocabili danni strutturali e funzionali nei reni di animali sottoposti a ESWL (13), esistono segnalazioni di danni funzionali renali rilevabili con tecniche di tomografia computerizzata ad emissione fotonica (SPECT) e di una elevata incidenza di ipertensione che in alcune casistiche superava il 30% a 4 anni dall'esecuzione di tali tecniche (14, 15).

È inoltre plausibile supporre che tali danni possano essere ancora più rilevanti nel caso di trattamenti ripetuti o nel caso di reni con riserva funzionale ridotta, come nel paziente anziano (16).

Da quanto detto, risulta evidente che l'introduzione delle nuove tecniche urologiche non può rappresentare un motivo razionale per ritenere superfluo un approccio preventivo al problema della nefrolitiasi.

Motivi che giustificano lo studio metabolico e il follow-up dei pazienti con nefrolitiasi

I vantaggi di uno studio dei fattori di rischio litogeno e dell'assetto metabolico dei pazienti con calcolosi urinaria sono molteplici. Elencherò in breve quelli di maggior peso.

Litiasi come sintomo di stati morbosi generali

Un episodio anche unico di litiasi urinaria può essere l'evento che rende più probabile una diagnosi di una pa-

Tabella I - PRINCIPALI CONDIZIONI MORBOSE CHE POSSONO COMPLICARSI CON CALCOLOSI URINARIA

Iperparatiroidismo primitivo
Sarcoidosi
Fibrosi cistica
Malattia di Crohn
Interventi che modificano la normale canalizzazione enterica
Diatesi gottosa
Malattie mieloproliferative
Immobilizzazione prolungata
Abuso di lassativi
Uso prolungato di antibiotici

Tabella II - PRINCIPALI FORME DI LITIASI SOSTENUTE DA PATOLOGIE GENETICAMENTE TRASMESSE

Cistinuria
Iperossalurie primitiva
Iperuricuria geneticamente determinata (deficit di G-6-P, S. di Lesch-Nyhan)
Acidosi tubulare distale
Ipercalciurie geneticamente trasmesse (S. di Dent e patologie associate trasmesse con il cromosoma X)
Rene a spugna midollare

tologia internistica subclinica o in fase iniziale. La Tabella I elenca le più frequenti patologie generali che possono associarsi a nefrolitiasi. Un'accurata anamnesi e pochi esami ematologici (assetto elettrolitico ematico, ACE, dosaggio dell'acido urico, esame emocromo-citometrico) possono indirizzare verso una corretta diagnosi e un'appropriata terapia, spesso risolutiva (17-20).

Litiasi sostenuta da patologie geneticamente trasmesse e con potenzialità evolutiva verso l'IRC

Sebbene un substrato poligenico venga riconosciuto come fattore concausale per una larga percentuale delle forme di litiasi, in una minoranza dei casi è riconoscibile un difetto monogenico ben definito che può determinare una sindrome clinica nella quale la litiasi urinaria rappresenta un sintomo spesso precoce e che, qualora non riconosciuto e trattato con la terapia specifica, conduce con elevata frequenza verso l'insufficienza renale. La Tabella II elenca le più note forme di patologia litiasica geneticamente trasmessa. L'importanza di una diagnosi precoce e corretta di tali forme ha implicazioni non solo terapeutiche, ma anche di consulenza genetica familiare (21-24).

Patologie associate alla nefrolitiasi

In aggiunta alle patologie generali a cui la calcolosi urinaria è secondaria, numerose altre condizioni morbose sono state descritte nei pazienti con nefrolitiasi, con una frequenza superiore a quella presente nella popolazione di controllo.

Numerose segnalazioni hanno messo in evidenza una prevalenza di ipertensione arteriosa nei pazienti calcolotici, significativamente più elevata rispetto a quella attesa (25-27). Inoltre, alcuni autori hanno riportato un'incidenza superiore alla norma sia di obesità (28) che di una ridotta sensibilità all'insulina (29) nei pazienti calcolotici. Tali reperti, unitamente alla già segnalata associazione con l'ipertensione, suggeriscono che la nefrolitiasi

può essere iscritta a buon diritto nella sindrome plurimetabolica.

È stata inoltre riportata un'associazione tra nefrolitiasi e malattia microematurica familiare (malattia delle membrane sottili), con un nesso etiopatogenetico non ancora chiaro (30). Tale riscontro sottolinea ancora una volta che la nefrolitiasi deve essere considerata una patologia parenchimale, più di quanto sino a ora ritenuto (vedi il prossimo paragrafo).

Queste considerazioni sottolineano quanto lo studio dei pazienti con litiasi renale abbia aspetti clinici che richiedono un approccio internistico-nefrologico e non semplicemente meccanicistico.

Non va poi sottaciuto come sia stato proprio l'approccio internistico-nefrologico allo studio della calcolosi che ha fatto porre l'attenzione sull'associazione tra alcune forme di ipercalciuria e la patologia ossea osteopenica-osteoporotica. Questi studi hanno dato il via a una nuova corrente interpretativa che ha portato a un ribaltamento dell'indirizzo dietetico di alcune forme di calcolosi. In un passato recente tali forme venivano sistematicamente trattate con dieta ipocalcica che conduceva spesso a un peggioramento sia della malattia litiasica, per un conseguente incremento dell'ossaluria, sia della patologia ossea, per un incremento del riassorbimento osseo secondario alla deplezione di calcio (31-36).

La litiasi come patologia parenchimale

È stata a lungo opinione diffusa che la formazione del calcolo fosse il portato di una serie di eventi che iniziano e si concludono nell'apparato escretore renale.

Una serie di studi sintetizzati in una review di Lieske e Toback hanno messo in evidenza come l'evento iniziale della formazione del calcolo abbia alla sua origine un'interazione tra cellula e cristallo, con una serie di effetti a cascata che possono esitare in vari risultati (formazione di un nido di cristallizzazione, l'internalizzazione e digestione del cristallo, secrezione del cristallo nell'interstizio con variabili fenomeni infiammatori di ri-

sposta ecc.). Tali differenze potrebbero essere determinate dalla differente entità e qualità di tali eventi, in parte geneticamente definite (37).

Più recentemente, alcuni autori californiani, basandosi su osservazioni epidemiologiche e anatomico-cliniche, si sono spinti ancora più in là ipotizzando che la nefrolitiasi possa trovare il suo evento iniziale a livello vascolare renale (38). Tale ipotesi avrebbe come osservazioni di sostegno, oltre alla già citata associazione con la patologia vascolare, diabetica e dismetabolica in generale, anche il riscontro di colesterolo in oltre il 75% dei calcoli.

Al di là delle possibili interpretazioni patogenetiche, la patologia litiasica è verosimilmente connessa in qualche modo ad eventi che vedono le cellule parenchimali e stromali coinvolte sia in un ruolo causale che in processi riparativi.

Il ripetersi di questi eventi potrebbe portare a un danno parenchimale stabile, che non sempre può essere fatto risalire a un episodio di litiasi clinicamente evidenziato.

Di fatto, sebbene la nefrolitiasi sia una causa riconosciuta di insufficienza renale solo in un numero relativamente basso di casi (39), non si può escludere che eventi legati alla formazione di cristalli e/o microcalcoli possano condurre a un danno tubulo-interstiziale cronico, non facilmente riconducibile a un'etiopatogenesi litiasica.

Comunque le si legga, queste considerazioni rinforzano ancora più la convinzione che la nefrolitiasi è una patologia medica del parenchima renale e che pertanto meriterebbe le attenzioni di chi per cultura specifica e dovere istituzionale si occupa di nefropatie.

Impatto del follow-up e dell'intervento medico sull'evoluzione della litiasi

Un altro aspetto che ha fatto a lungo discutere è stato quello di definire se vi fosse utilità a sottoporre il paziente con litiasi urinaria sia a un intervento terapeutico continuato che a un follow-up clinico.

È ormai acquisito che i trattamenti medici attualmente disponibili sono



efficaci nel ridurre l'attività della malattia litiasica (40-42).

D'altra parte alcuni anni or sono, Parks e Coe pubblicarono uno studio sul costo-efficacia dell'attività medica di prevenzione sulla nefrolitiasi, dimostrandone un'inequivocabile convenienza oltre che clinica anche economica (43).

Anche queste considerazioni spingono a ritenere che lo studio e l'approccio terapeutico internistico a questi pazienti non sia solo consigliabile, ma debba essere fortemente raccomandato.

Quali pazienti studiare, con quale protocollo e con quali modalità organizzative

Una volta raggiunta la convinzione che è conveniente che il nefrologo torni a studiare, trattare e seguire nel tempo i pazienti con calcolosi urinaria, rimane il problema non secondario di come organizzare tutto ciò nel contesto sanitario attuale.

Il primo problema che si pone è quello di identificare le risorse umane per iniziare tale attività, in un momento di ristrettezze di finanziamenti, di riduzione di organici e di impoverimento delle "missioni" assegnate alle varie Unità Operative Nefrologiche. Non nascondendo che tale problema è in alcune realtà insormontabile, l'unico mezzo è quello che ha caratterizzato gli inizi dell'attività nefrologica nel nostro Paese: reclutare le energie di quei volenterosi, entusiasti e consapevoli del difficile momento attraversato dalla nostra specialità. In questa attività di reclutamento non bisogna dimenticare che un ruolo importante dovranno averlo i colleghi del Laboratorio, che dovranno essere coinvolti non solo nella messa a punto delle metodiche di dosaggio necessarie a una diagnostica affidabile ma anche in tutte le attività di progettazione e analisi dei risultati, compresa la partecipazione agli eventuali traguardi scientifici ottenuti con tale attività. È superfluo ricordare che la collaborazione con i colleghi urologi sarà necessariamente da consolidare, strutturando dei percorsi clinici in comune

che vedano tempistiche di intervento interconnesse e sequenziali.

Una volta reperite le risorse umane, strutturate le attività laboratoristiche necessarie e consolidate le collaborazioni, dovranno essere definiti i protocolli di studio. Il primo punto da affrontare è quale paziente studiare e sottoporre a follow-up. È evidente che, vista l'elevata possibilità che chi ha fatto un solo calcolo possa prima o poi recidivare e visto il peggioramento prognostico della patologia litiasica con l'aumento del numero delle recidive litiasiche (44), tutti i pazienti con un episodio litiasico meriterebbero una valutazione ed eventualmente l'inizio di una profilassi. D'altra parte, per una serie di considerazioni cliniche e organizzative, si conviene che valga la pena studiare solo quei pazienti che abbiano avuto una storia di calcolosi recidivata e/o complicata o i pazienti con esordio in estreme (età pediatrica o molto avanzata).

Il mio personale comportamento è quello di consigliare a tutti i pazienti anche con un singolo episodio litiasico uno screening minimale (calcio, fosforo, acido urico, creatinina e acido urico nel siero, esame urine).

Non è lo scopo del presente editoriale quello di definire i protocolli di studio in atto per la calcolosi urinaria. Questi sono peraltro differenti da Centro a Centro in rapporto alle disponibilità laboratoristiche, alle capacità organizzative e agli indirizzi di interesse culturale specifici. In ogni caso esiste una base comune di tali protocolli, descritta nei numerosi studi prodotti sull'argomento. Una valutazione di alcuni di questi protocolli è stata effettuata circa 10 anni fa dal gruppo di Pak e può essere considerata una buona base di inizio (45).

Definito il protocollo, rimane un problema sostanziale da risolvere: come studiare tali pazienti? In altre parole, in quali condizioni effettuare gli esami?

A tale cruciale problema non vi è una risposta che possa valere per tutte le realtà. Nella mia esperienza personale, in realtà regionali differenti, lo stesso protocollo era possibile effettuarlo in alcuni casi solo ambulatorialmente, mentre in altri era consen-

tito eseguirlo in regime di Day Hospital. La regionalizzazione della sanità renderà ulteriormente variegata tale realtà.

Ancora una volta ritengo che il coinvolgimento di più figure professionali, la prospettiva di un ritorno fortemente positivo nell'immagine della sanità locale su una fetta di popolazione ampia com'è quella dei pazienti con calcolosi urinaria possano essere utilizzate come leve per cooptare gli organi dirigenziali delle singole ASL o Direzioni di Ospedale in un programma, anche finalizzato, di cura e prevenzione di una malattia sociale sul territorio.

Il compito di questo editoriale come di quelli prodotti dagli altri colleghi era quello di trasmettere il messaggio del «si può e, probabilmente, si deve fare».

Sul "come farlo" sicuramente penso che varrà più di ogni altra considerazione, la fantasia e la determinazione di ognuno di noi, sostenute dalla consapevolezza che la nefrologia del prossimo decennio si consoliderà solo se tutti noi nefrologi riprenderemo ad occupare tutti quei campi di interesse che inopportuno abbiamo progressivamente abbandonato.



BIBLIOGRAFIA

- Schreiner GE. Uremia. In: Textbook of Nephrology, ed. Massry SG and Glassock RJ. Williams & Wilkins, Baltimore/London. 1983; 4.52-4.58.
- Charles O'Neill W. The new nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2000; 5: 978-97.
- Sierakowski R, Finlayson B, Landes RR, Finlayson CD, Sierakowski N. The frequency of urolithiasis in hospital discharge diagnoses in the United States. *Invest Urol* 1978; 15: 438-41.
- Serio A, Fraioli A. Epidemiology of Nephrolithiasis. *Nephron* 1999; 81 (suppl): S26-30.
- Yoshida O, Terai A, Ohkawa T, Okada Y. National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney Int.*
- Trinchieri A. Epidemiology of Urolithiasis. *Arch It Urol* 1996; 68: 203-49.
- Borghi L, Ferretti P, Elia GF, et al. Epidemiological study of urinary tract stones in a northern Italian city. *Brit J Urol* 1990; 65: 231-5.
- Desnos E. The history of urology to the nineteenth century. In: *The History of Urology*, Murphy LJT, ed, Thomas Springfield, Illinois 1972.
- Hesse A, Siener R. Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stone disease. *World J Urol* 1997, 15: 165-71.
- Strem SB. Long-term incidence and risks factors for recurrent stones following percutaneous nephrostolithotomy or percutaneous nephrostolithotomy/extracorporeal shock wave lithotripsy for infection related calculi. *J Urol* 1995; 153: 584-7.
- Sun BYC, Lee YH, Jiaan BP, Chen KK, Chang LS, Chen KT. Recurrence rate and risk factors of urinary calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1996; 156: 903-6.
- Kamihiara O, Ono Y, Katoh N, Yamada S, Mizutani K, Ohshima S. Long-term stone recurrence rate after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Urol* 1996; 156: 1267-371.
- Evan AP, Willis LR, Connors BA, McAteer JA, Lingerman JE. Renal injury by extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Endourol* 1991; 5: 25-35.
- Lechevallier E, Siles S, Ortega JC, Coulange C. Comparison by SPECT of renal scars after extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 1993; 7: 465-7.
- Williams CM, Thomas WC. Permanently decreased renal blood flow and hypertension after lithotripsy. *N Eng J Med* 1989; 321: 1269-70.
- Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk of renal failure in Nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 233-43.
- Saklayen MG. Medical management of nephrolithiasis. *Med Clin North Am* 1997; 81: 785-99.
- Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1-11.
- Shekarriz B, Stoller ML. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. *J Urol* 2002; 168: 1307-14.
- Stewart CS, Duncan SH, Cave DR. Oxalobacter formigenes and its role in oxalate metabolism in the human gut. *FEMS Microbiol Letters* 2004; 230: 1-7.
- Scheinman SJ. Nephrolithiasis. *Seminars in Nephrol* 1999; 19: 381-8.
- Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Stampfer MJ. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1568-73.
- Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000; 57: 787-93.
- Yagisawa T, Kobayashi C, Hayashi T, Yoshida A, Toma H. Contributory metabolic factors in the development of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1140-3.
- Tisler A, Pierratos A, Honey J D'Arcy, Bull SB, Logan AG. Hypertension aggregates in families of kidney stone patients with high urinary excretion of uric acid. *J Hypertens* 1999; 17: 1853-8.
- Madore F, Stampfer MJ, Willet WC, Speizer FE, Crhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 802-7.
- Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Scianchi T, Allegri F, Novarini A. Essential arterial hypertension and stone disease.
- Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1645-52.
- Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Wipplinger J. Postprandial hyperinsulinemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal. *Urol Res* 1997; 25: 49-58.
- Praga M, Alegre R, Hernandez E, Morales E, Dominguez-Gil B, Carreno A, Andres A. Familial microscopic ematuria caused by hypercalciuria and hyperuricosuria. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 141-5.
- Messa P, Mioni G. L'ipercalciuria a digiuno: teorie e mode. *Giorn Ital Nefrol* 1985; 2: 147-52.
- Messa P, Mioni G, Montanaro D, et al. About a primitive osseous origin of the so-called renal hypercalciuria. *Contr Nephrol* 1987; 58: 106-10.



33. Bataille P, Achard JM, Fournier A, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39: 1193-205.
34. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Eng J Med* 1993; 328: 833-8.
35. Messa P, Marangella M, Paganin L, et al. Different dietary calcium intake and relative supersaturation of calcium oxalate in the urine of patients forming renal stones. *Clin Sci* 1997; 93: 257-63.
36. Melton LJ, Crowson CS, Khosla S, Wilson DM, O'Fallon WM. Fracture risk among patients with urolithiasis: a population-based cohort study. *Kidney Int* 1998; 53: 459-64.
37. Lieske JC, Toback FG. Renal cell-urinary crystal interactions. *Current Opin Nephrol Hypert* 2000; 9: 349-55.
38. Stoller ML, Meng MV, Abrahams HM, Kane JP. The primary stone event: a new hypothesis involving a vascular etiology. *J Urol* 2004; 171: 1920-4.
39. Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 233-43.
40. Ruml LA, Pearle MS, Pak CYC. Medical therapy: calcium oxalate urolithiasis. *Urol Clin N Am* 1997; 24: 117-33.
41. Lingeman J, Mardis H, Kahnoski R, et al. Medical reduction of stone risk in a network of treatment centers compared to a research clinic. *J Urol* 1998; 160: 1629-34.
42. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 651-6.
43. Parks JH, Coe FL. The financial effects of kidney stone prevention. *Kidney Int* 1996; 50: 1706-12.
44. Parks JH, Coe FL. An increasing number of calcium oxalate stone events worsens treatment outcome. *Kidney Int* 1994; 45: 1722-30.
45. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; 98: 50-9.