

## Componenta chimică a calculilor renali la pacienții cu nefrolitiază recidivantă în Republica Moldova: studiu experimental

Pavel Banov\*<sup>1†</sup>, Emil Ceban<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

### Autor corespondent:

Pavel Banov, doctorand

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: banov.pavel@gmail.com

## Renal calculi chemical composition in patients with recurrent nephrolithiasis in the Republic of Moldova: an experimental study

Pavel Banov\*<sup>1†</sup>, Emil Ceban<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Chair of urology and surgical nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

### Corresponding author:

Pavel Banov, PhD fellow

Chair of urology and surgical nephrology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova

e-mail: banov.pavel@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Litiază renală este o maladie polietologică, care se impune ca o problemă socială și financiară, cauzată de recidivele ei multiple. Impactul maladiei poate fi diminuat prin tratamentul profilactic al pacienților cu urolitiază recidivantă. Cunoașterea particularităților regionale ale componenței chimice a calculilor renali este importantă pentru selectarea tacticii de tratament. Structura componenței chimice a calculilor urinari nu a fost, deocamdată, studiată în Republica Moldova.

### Ipoteza de cercetare

Arealul geografic, susținut de factori de mediu ambiant, obiceiurile alimentare și stilul de viață, ar putea influența componența chimică a calculilor urinari.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Cercetarea actuală este primul studiu al componenței chimice a calculilor urinari recidivanți a populației Republicii Moldova prin metoda chimiei umede și spectroscopiei în infraroșu, cu transformata Fourier. A fost efectuată o estimare mai exactă a componenței chimice a calculilor urinari în Republica Moldova, inclusiv, în funcție de vârstă și pe sexe.

### What is not known yet, about the topic

Nephrolithiasis is a polyetiologic disease, seen as a social and financial problem due to multiple recurrences. Impact of the disease can be reduced by prophylactic treatment of patients with recurrent urolithiasis. Knowledge of regional peculiarities of the chemical composition of renal calculi is important for the treatment strategy selection. Chemical composition of urinary calculi structure has not yet been studied in the Republic of Moldova.

### Research hypothesis

The geographic area, supported by environmental factors, eating habits and lifestyle can influence the chemical composition structure of urinary calculi.

### Article's added novelty on this scientific topic

The current research is the first study of recurrent urinary calculi chemical composition of the Moldovan population using wet chemical methods and infrared spectroscopy with Fourier transformant. There has been a more accurate estimation of the chemical composition structure of urinary calculi in the Republic of Moldova, inclusively, according to age and sex.

### Rezumat

**Introducere.** Litiază renală este o maladie polietologică, care se impune ca o problemă socială și financiară, cauzată de recidivele ei multiple. Impactul maladiei poate fi diminuat prin tratamentul profilactic al pacienților cu urolitiază recidivan-

### Abstract

**Introduction.** Nephrolithiasis is a polyetiologic disease, seen as a social and financial problem due to multiple recurrences. Impact of the disease can be reduced by prophylactic treatment of patients with recurrent urolithiasis. Knowledge

tă. Cunoașterea particularităților regionale ale componenței chimice a calculilor renali este importantă pentru selectarea tacticii de tratament. Scopul lucrării a fost cercetarea componenței chimice a calculilor la pacienți cu urolitiază recidivantă.

**Material și metode.** Au fost analizați 110 calculi renali prin metoda chimică după Hodgkinson, modificată, și prin spectroscopie în infraroșu, cu transformata Fourier.

**Rezultate.** Cel mai frecvent, au fost determinați calculi din oxalat de calciu; total – 43 (39,1%); whewellite – 27 (24,6%); weddelite – 16 (14,5%), urmați, după frecvență, de cei compuși din acid uric – 28 (25,5%). Calculi din fosfați au fost identificați în 23 (20,9%) de cazuri (fosfat de calciu – 9 (8,2%), struvită – 13 (11,8%), brushite – 1 (0,9%) cazuri. În 16 (14,5%) cazuri, au fost depistați calculi de compoziție mixtă (whewellite + carbonat apatită – 3 (2,7%), whitlockite + proteină – 5 (4,5%), whewellite + acid uric – 4 (3,6%) cazuri). Alte compoziții s-au întâlnit rar.

**Concluzii.** Calculii renali din oxalat de calciu, acid uric și cei micști, din oxalat de calciu și acid uric, sunt cel mai frecvent întâlniți în Republica Moldova. Incidența relativ înaltă a calculilor infectați (22,7%) argumentează necesitatea tratamentului antibacterian adecvat în perioada pre- și postoperatorie. Datele obținute ar putea ajuta la țintirea tratamentului și la o metafilaxie mai eficientă.

**Cuvinte cheie:** calculi, componența chimică, urolitiază recidivantă, spectroscopie în infraroșu.

## Introducere

Urolitiază este una dintre cele mai răspândite patologii urologice, care se caracterizează prin formarea calculilor în tractul urinar și reprezintă o problema medicală mondială, cauzată de morbiditatea și recurența înaltă.

Incidența urolitiazăi a crescut în mod constant în majoritatea țărilor pe parcursul ultimilor decenii, iar colica renală este, la moment, cea mai frecventă cauză a spitalizării de urgență în staționar [1]. În Republica Moldova, de asemenea, se atestă creșterea incidenței și prevalenței urolitiazăi, care din anul 2005 și până în prezent, se află pe primul loc în structura bolilor din clinicile urologice, lăsând în urmă patologii inflamatorii și adenomul de prostată [2-4]. În Republica Moldova, prevalența urolitiazăi este de circa 10% din populația țării [5].

În țările industrial dezvoltate, incidența urolitiazăi a crescut semnificativ pe parcursul ultimelor decenii [6]. În 1995, în Statele Unite ale Americii, cheltuielile totale pentru urolitiază au fost estimate la 1,83 miliarde de dolari [7]. Cheltuielile pentru tratamentul urolitiazăi au crescut între anii 1994 și 2000 cu 50% [7]. În Germania, cheltuielile anuale pentru tratamentul urolitiazăi au depășit 1,5 miliarde de euro [8].

Fiind o patologie poli etiologică și multifactorială, dezvoltarea urolitiazăi depinde de factori de risc specifici, care sunt asociați cu o probabilitate crescută de formare a unui calcul urinar. Cu o dominanță masculină, riscul pe parcursul vieții de a deveni un pacient litiazic este de aproximativ 10% [9, 10].

Multipli factori, care includ schimbări în dietă și stil de viață, creșterea incidenței obezității și diabetului zaharat, migra-

of regional peculiarities of the chemical composition of renal calculi is important for the treatment strategy selection. Chemical composition of urinary calculi structure has not yet been studied in the Republic of Moldova.

**Material and methods.** One hundred and ten kidney calculi were analyzed using chemically modified method by Hodgkinson and infrared spectroscopy with Fourier transformant.

**Results.** The most commonly calcium oxalate calculi (total – 43 (39.1%); whewellites – 27 (24.6%); weddelites – 16 (14.5%)) were determined, being followed in frequency by uric acid – 28 (25.5%). Calculi phosphates have been identified in 23 (20.9%) cases (calcium phosphate – 9 (8.2%), struvites – 13 (11.8%), the brushites – 1 (0.9%) patients). In 16 (14.5%) cases calculi of mixed composition (whewellites + apatite carbonate – 3 (2.7%), whitlockites + protein – 5 (4.5%), whewellites + uric acid – 4 (3.6%) patients) were detected. Other calculi types were rarely found.

**Conclusions.** Kidney calculi from calcium oxalate, uric acid and calcium oxalate and uric acid mixed calculi are the most frequently found in Moldova. Relatively high incidence of infected calculi (22.7%) justifies the necessity of appropriate antibacterial therapy in the pre- and postoperative period. The obtained data could help at treatment precision and efficient metaphylaxis.

**Key words:** chemical composition, recurrent urolithiasis, infrared spectroscopy.

## Introduction

Urolithiasis is one of the most common urological diseases, which is characterized by the formation of calculi in the urinary tract and is a global health problem due to its high morbidity and recurrence.

The incidence of urolithiasis has increased steadily in the majority of countries over the last decades and the renal colic is currently the most common cause of emergency hospitalization [1]. In the Republic of Moldova the incidence increases and prevalence of urolithiasis are also attested, which from 2005 up to the present are on first place concerning the structure of diseases in urological clinics, leaving aside inflammatory pathologies and prostate adenoma [2-4]. Urolithiasis prevalence is about 10% of the country population (National Clinical Protocol, 2009) [5].

In industrialized countries, the incidence of urolithiasis has increased significantly over the last decades [6]. In 1995, in the United States of America the total expenses for urolithiasis were estimated at 1.83 billion dollars [7]. The expenses for the treatment of urolithiasis increased between the years 1994 and 2000 by 50% [7]. In Germany, the annual expenses for the treatment of urolithiasis exceeded 1.5 billion euros [8].

Being a polyetiologic and multifactorial pathology, the development of urolithiasis depends on the specific risk factors that are associated with an increased probability of forming a urinary calculus. With a male dominance, the lifetime risk of becoming a lithiasic patient is approximately 10% [9, 10].

Multiple factors, including changes in diet and lifestyle,

rea populației din zone mai răcoroase rurale în zone mai calde urbane și, posibil, încălzirea globală, pot contribui la creșterea incidenței urolitiazii [11, 12].

Cu toate acestea, există o mare variabilitate în gravitatea maladiei date: unii pacienți sunt afectați de calculi cu o recurență înaltă, iar alții produc doar o singură piatră în timpul vieții. Dintre pacienții care se adresează primar cu urolitiază, aproximativ 30-50% vor forma un al doilea calcul în următorii 5 ani, și 100% – în următorii 25 de ani [13-15]. Pentru pacienții cu urolitiază recidivantă (la momentul adresării), rata recurenței este de aproximativ 75% în următorii 5 ani [16].

Odată ce o persoană s-a prezentat cu un calcul, o identificare corespunzătoare a factorilor de risc ar putea fi utilă pentru tratamentul preventiv al recurențelor, îndeosebi la pacienți cu forme mai complexe și severe ale patologiei.

Există factori de risc ai urolitiazii care nu pot fi modificați; aceștia sunt: sexul, vârsta, bolile tractului gastrointestinal, care afectează balanța lichidelor și electroliților, diferite patologii genetice și congenitale urologice (de ex., rinichiul medular spongios sau rinichiul în potcoavă). Alte patologii endocrine, în special dereglările în metabolismul fosforului și calciului, ca hiperparatiroidismul primar, pot fi corijate și tratate [17].

Factorii independenți de risc, ce pot mări șansa recurenței cu 10% pe an sunt: recidive multiple în anamneză, nivelul crescut al fosfatazei alcaline, localizarea calculului în calicele inferioare, comparativ cu localizarea bazinetală, litiiza multiplă, calculi cu dimensiuni mai mari de 20 mm, vârsta tânără [9, 10].

Metoda de tratament chirurgical a urolitiazii, aplicată anterior, de asemenea, poate influența riscul recurenței maladiei și, la momentul actual, acest indicator este în cercetare [18]. Rata de recidivare este, probabil, mai mare după ESWL [19], care nu este lipsită de efecte secundare [20]. Mai mult decât atât, pacienții cu fragmente restante de calculi în rinichi, au un risc mai mare de recurență [12, 21, 22].

Există mai multe aspecte medicale care argumentează importanța tratamentului medicamentos anti-recidivant în urolitiază. Dintre toți formatorii de calculi de calciu recidivanți, 20% dintre pacienți dezvoltă, în consecință, insuficiența renală [23]. Urolitiază crește riscul de hipertensiune arterială [24, 25]. Calculii renali infectați, în prezența unor comorbidități (dereglare severă a pasajului urinar, diabet zaharat), se pot complica cu urosepsis în 8,5% din cazuri și în alte 0,2% din cazuri duc la deces. În afară de argumentele medicale pentru tratamentul anti-recidivant, un rol important îl joacă perspectiva economică în dezvoltarea strategiilor terapeutice.

Din aceste observații, devine evident faptul că identificarea factorilor de risc trebuie să fie individualizată, iar măsurile de prevenire a recurenței maladiei – adaptate la riscul asumat de către pacient; necesitatea acestor măsuri, fără îndoială, este tot atât de importantă, ca și tratamentul chirurgical al urolitiazii [13-15].

Un indicator de bază în alegerea managementului anti-recidivant al urolitiazii este compoziția chimică a calculilor urinari. Incidența diferitor tipuri chimice ale calculilor urinari depinde de factori geografici, ambianți, socio-economici, precum și de prezența infecției urinare și a dereglărilor cronice a

increasing prevalence of obesity and diabetes, population migration from cool rural areas towards warmer urban areas, and possibly global warming may contribute to the increased incidence of urolithiasis [11, 12].

However, there is great variability in the severity of the disease, and although some patients are affected by calculi with a high recurrence, the others produce only one stone in life. Among the patients who primarily address with urolithiasis, approximately 30-50% will form a second calculus in the next 5 years, and 100% if the surveillance period is of 25 years [13-15]. For patients with recurrent urolithiasis (when addressing), the recurrence rate is about 75% in the next 5 years [16].

Once a person has presented with a calculus, a proper analysis of the risk factors could be useful as a guide for the future risk and could serve as a basis for preventive treatment of recurrences, especially in patients with more complex and severe pathology forms.

There are urolithiasis risk factors that cannot be modified; they are: sex, age, diseases of the gastrointestinal tract, which affect the fluid and electrolytes' balance, various genetic and congenital urologic diseases, as medullary spongy kidney, or kidneys in a horseshoe. Other endocrine pathologies, especially phosphorus and calcium metabolism disorders, as primary hyperparathyroidism, can be corrected and treated [17].

Other independent risk factors that can increase the chance of recurrence by 10% per year are: multiple recurrences in anamnesis, increased level of alkaline phosphatase, the location calculation in inferior calix compared with the basin location, calculi with greater dimensions more than 20 mm, young age [9, 10].

Surgical treatment method of urolithiasis previously applied can also influence the risk of disease recurrence, and this index is currently in research [18]. The recurrence rate is probably higher after ESWL [19], and ESWL is not without side effects [20]. Moreover, patients with kidney calculi remaining fragments have a higher risk of recurrence [12, 21, 22].

There are several medical issues that argue the importance of drug anti-recurrent treatment in urolithiasis. Of all recurrent calcium calculi producers, 20% of patients develop in consequence, renal insufficiency [23]. Urolithiasis increases the risk of arterial hypertension [24, 25]. Kidney infected calculi, in the presence of some comorbidities (severe disorder of the urinary passage, diabetes), can be complicated by urosepsis in 8.5% of cases, and in 0.2% lead to death. Besides medical arguments concerning the anti-recurrent treatment, an important role has the economic perspective in the development of therapeutic strategies.

From these observations, it is clear that the search of risk factors should be individualized and the measures to prevent recurrence of the disease adapted to the risk assumed by the patient and the need for these measures, undoubtedly, is as important, as the surgical treatment of urolithiasis [13-15].

A base index choosing anti-recurrent management of urolithiasis is the chemical composition of urinary calculi. The incidence of urinary calculi different chemical types of depends on geographical factors, the environment, socio-economic, and the presence of urinary infection and chronic disorders of the

pasajului urinar [27]. Importanța analizei chimice a calculilor urinari nu poate fi supraestimată. Cunoașterea componenței chimice a calculilor urinari este importantă atât în managementul medico-chirurgical, cât și pentru înțelegerea mai aprofundată a proceselor fizico-chimice, care stau la baza formării lor. De exemplu, whewellite și carbonit-apatita sunt foarte dure, cea ce determină eșecul tratamentului prin litotriție extracorporală, iar struvita indică la calculi cauzati de infecția bacteriană. Cunoașterea acestor detalii ar putea ajuta în prevenirea și reducerea riscului de prevalență și recurență a urolitiazii de cauză respectivă [9, 10].

La cunoaștința noastră, particularitatea componenței chimice a calculilor urinari în Republica Moldova nu a fost, deocamdată, estimată și raportată în literatură. Drept urmare, scopul lucrării a fost cercetarea componenței chimice a calculilor la pacienți cu urolitiază recidivantă.

### Material și metode

Studiul a fost realizat în Clinica de urologie a Spitalului Clinic Republican, Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”. Protocolul de cercetare a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică al Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 45 din 09.04.2013). Toți participanții la studiu au dat consimțământul informat în formă scrisă.

Au fost analizați 110 calculi renali și ureterali, obținuți după intervenții chirurgicale la pacienți cu urolitiază. Parametrii necesari au fost înregistrați într-un formular tipizat, după care – numerizați într-o bază de date electronică.

Calculii urinari au fost spălați cu apă distilată pentru înlăturarea detritus-ului și a rămășițelor de sânge, ulterior fiind complet uscați cu hârtie de filtru. Calculii au fost zdrobiți până la pulbere fină, care, ulterior, a fost analizată chimic. Pentru aprecierea componenței chimice a calculilor, a fost folosită metoda chimică conform protocolului descris de Gh. Nuță și C. Bușneag [28] (metoda calitativă Hodgkinson, modificată [29]) și prin spectroscopie în infraroșu cu transformata Fourier (în colaborare cu Institutul de chimie al AȘM).

Rezultatele studiului sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat softul *Epi InfoTM, version 7* (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, United States of America).

### Rezultate

Datele demografice ale pacienților cu urolitiază sunt prezentate în Tabelul 1, iar spectrul comorbidităților este reflectat în Tabelul 2.

Vârsta medie a pacienților cu urolitiază a constituit  $49,7 \pm 13,9$  ani (extreme, 18 și 78 de ani). Doar o mică parte dintre pacienții investigați au avut vârsta de 18-30 de ani (12 persoane, 10,9% din pacienți). Majoritatea pacienților investigați au avut de la 31 până la 60 de ani – 74 (67,3%) de persoane. Numărul pacienților în vârstă de peste 60 de ani a fost relativ mic – 13 (21,8%). Dintre cei 110 pacienți evaluați, 77 (70%) au fost de gen feminin.

Litiază urinară pe dreapta a fost diagnosticată la 65 (59,1%) de pacienți, litiază urinară pe stânga – la 40 (36,4%)

urinary passage [27]. The importance of chemical analysis of urinary calculi cannot be overestimated. To know the chemical composition of urinary calculi is important both in medical surgical management (whewellite and carbonate apatite are very tough, that predict treatment failure through extracorporeal lithotripsy, struvite – calculi caused by bacterial infection) and for a deeper understanding of physical chemical processes, that stand for basic calculus formation. This information can help in providing recommendations and suggestions for patients and people as urolithiasis prevention measures reducing the risk of prevalence and recurrence in the respective region [9, 10].

So far, information about the characteristics of the chemical composition of urinary calculi in the Republic of Moldova is missing. Therefore, the aim of the study was to research the chemical composition of calculi in patients with recurrent urolithiasis.

### Material and methods

The study was realized in the Urology Clinic of the Republican Clinical Hospital, Chair of urology and surgical nephrology, *Nicolae Testemitanu* SPhU. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* SUMPh (minutes no. 45, meeting from 09.04.2013). From all the participants of the study written informed consent was obtained.

There were analyzed 110 renal and ureteral calculi obtained after surgery in patients with urolithiasis. Clinical data of patients with urolithiasis were collected according to standardized questionnaire, structured in an electronic format.

The urinary calculi were washed with distilled water to remove detritus and blood remnants, subsequently completely dried using filter paper. The stones were cut and ground to a fine powder, which was later analyzed chemically. In order to assess the chemical composition of the calculi chemical methods were used according to the protocol described by Gh. Nuta and C. Busneag [28] (qualitative modified method after Hodgkinson [29]) and using infrared spectroscopy with Fourier transformant (in collaboration with Chemistry Institute of Academy of Science of Moldova).

The results are presented as absolute and relative values. For statistical processing *Epi-InfoTM version 7* software was used (*Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, United States of America*).

### Results

The demographic data of patients with urolithiasis are shown in Table 1, and comorbidities are shown in Table 2.

The average age of patients with urolithiasis was  $49.7 \pm 13.9$  years and ranged between 18 and 78 years. The minority of patients investigated were aged 18-30 years (12 people, 10.9% patients). The majority of investigated patients were from 31 to 60 years – 74 people (67.3%). The number of patients aged over 60 years was relatively small and constituted 13 (21.8%). Out of 110 evaluated patients, 77 (70%) were female and 33 (30%) were male.

Right kidney lithiasis was diagnosed in 65 (59.1%) pa-

**Tabelul 1**  
Datele demografice ale pacienților cu urolitiază

Indicatori	Pacienți (n=110)
Vârsta, ani*	49,7 (20,3-71,5)
Grupuri de vârstă:	
18-30 ani, n (%)	12 (10,9%)
31-60 ani, n (%)	74 (67,3%)
≥60 ani, n (%)	24 (21,8%)
Repartizare pe sexe:	
Bărbați, n (%)	33 (30,0%)
Femei, n (%)	77 (70,0%)
Reședință:	
Rurală, n (%)	63 (57,3%)
Urbană, n (%)	47 (42,7%)
Zonă geografică:	
Nord, n (%)	39 (35,5%)
Centru, n (%)	48 (43,6%)
Sud, n (%)	23 (20,9%)
Tratament aplicat:	
ESWL#, n (%)	42 (38,2%)
Pielolitotomie, n (%)	46 (41,8%)
Ureteroscopie, n (%)	22 (20,0%)
Patologii concomitente:	
Pielonefrită cronică, n (%)	40 (36,3%)
în acutizare, n (%)	15 (13,6%)
latentă, n (%)	25 (22,7%)
Diabet zaharat, n (%)	12 (10,9%)
Obezitate (BMI <sup>§</sup> >30), n (%)	24 (21,8%)
Patologii cardiovasculare, n (%)	31 (28,2%)
Statut urologic:	
Anomalii, n (%)	14 (12,7%)
Rinichi unic, n (%)	2 (1,8%)
nr. de calculi:	
unul, n (%)	102 (92,7%)
doi, n (%)	7 (6,4%)
>2, n (%)	1 (0,9%)
Localizarea calculului:	
pe stânga, n (%)	40 (36,4%)
pe dreapta, n (%)	65 (59,1%)
bilateral, n (%)	5 (4,5%)

Notă: \*- datele sunt prezentate drept medie și interval de confidență de 95%; # - litotriție extracorporală (l. engl.: *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*); § - indexul masei corporale (l. engl.: *Body Mass Index*).

de pacienți și litiaza bilaterală – în 5 (4,5%) cazuri. În majoritatea covârșitoare a cazurilor (92,7%), la pacienți a fost diagnosticat și înlăturat doar un singur calcul.

Pacienții incluși în studiu au beneficiat de diferite metode de tratament (Tabelul 1). Majoritatea au fost tratați prin pielolitotomie – 46 (41,8%); restul intervențiilor au inclus: ESWL

**Table 1**  
Demographic data of patients with urolithiasis

Index	Patients (n=110)
Age*	49.7 (20.3-71.5)
Age group:	
18-30 years, n (%)	12 (10.9%)
31-60 years, n (%)	74 (67.3%)
≥60 years, n (%)	24 (21.8%)
Gender:	
Males, n (%)	33 (30.0%)
Females, n (%)	77 (70.0%)
Rural/Urban:	
Rural, n (%)	63 (57.3%)
Urban, n (%)	47 (42.7%)
Geographical area:	
North, n (%)	39 (35.5%)
Centre, n (%)	48 (43.6%)
South, n (%)	23 (20.9%)
Applied treatment:	
ESWL#, n (%)	42 (38.2%)
Pyelolithotomy, n (%)	46 (41.8%)
Ureteroscopy, n (%)	22 (20.0%)
Concomitant pathologies:	
Chronic pyelonephritis, n (%)	40 (36.3%)
acute exacerbation, n (%)	15 (13.6%)
latency, n (%)	25 (22.7%)
Diabetes mellitus, n (%)	12 (10.9%)
Obesity (BMI <sup>§</sup> >30), n (%)	24 (21.8%)
Cardiovascular pathologies, n (%)	31 (28.2%)
Urologic status:	
Anomalies, n (%)	14 (12.7%)
Unique kidney, n (%)	2 (1.8%)
no. of calculi:	
one, n (%)	102 (92.7%)
two, n (%)	7 (6.4%)
>2, n (%)	1 (0.9%)
Calculus location:	
left, n (%)	40 (36.4%)
right, n (%)	65 (59.1%)
bilateral, n (%)	5 (4.5%)

Note: \*- data are presented as average values and a confidence interval of 95%; # - Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy; § - Body Mass Index.

tients, the left kidney lithiasis – 40 (36.4%) patients and bilateral lithiasis – only in 5 (4.5%) cases (Table 1). In most cases in patients only one calculus was diagnosed and removed (92.7%).

The patients included in the study were administered different methods of treatment (Table 1). Most patients were

– 42 (38,2%) de pacienți, ureteroscopie – 22 (20,0%) de pacienți.

Distribuția pacienților conform zonelor geografice ale Republicii Moldova a fost următoarea: 39 (35,5%) de pacienți au fost din nordul Republicii, 48 (43,6%) – din centru și 23 (20,9%) – din sudul Republicii. Locuitorii rurali au fost 63 (57,3%), urbani – 47 (42,7%) de pacienți.

Din patologii concomitente, pielonefrita cronică a fost diagnosticată la 40 (36,3%) dintre pacienți, diabetul zaharat – la 12 (10,9%), obezitatea – la 24 (21,8%), patologii ale sistemului cardio-vascular – la 31 (28,2%) dintre pacienți.

Anomalii ale sistemului urinar (bazinet și/sau ureter dublat, sindrom Froyley etc.) au fost depistate la 14 (12,7%) pacienți cu urolitiază. Rinichi unic a fost la 2 (1,8%) pacienți.

Cel mai frecvent, au fost determinați calculi din oxalat de calciu – în 43 (39,1%) de cazuri, dintre care, formați din oxalat de calciu monohidrat (whewellite) – în 27 (24,6%) de cazuri și din oxalat de calciu dihidrat (weddelite) – în 16 (14,5%) cazuri (Tabelul 2). Calculi din acid uric au fost depistați în 28 (25,5%) de cazuri. Calculi fosfați au fost identificați în 23 (20,9%) de cazuri, fiind formați din hidroxilapatită în 9 (8,2%) cazuri, din magneziu-amoniac-fosfat (struvită) – în 13 (11,8%) cazuri și brushite – în 1 (0,9%) cazuri.

În 16 (14,5%) dintre cazuri au fost depistați calculi de compoziție mixtă, care au conținut whewellite și carbonat-apatită – 3 (2,7%) cazuri; whitlockite și proteină – 5 (4,5%) cazuri, whewellite și acid uric – 4 (3,6%) cazuri. Alte tipuri de calculi micști s-au întâlnit rar (Tabelul 2).

**Tabelul 2**

Compoziția chimică a calculilor urinari în funcție de tipul de formare

Tipul de formare a calculilor	n (%)	Compoziția chimică a calculilor	n (%)
Calciu oxalic	43 (39,1%)	whewellite	27 (24,6%)
		weddelite	16 (14,5%)
Fosfatic	23 (20,9%)	hidroxilapatită	9 (8,2%)
		struviți	13 (11,8%)
		brushită	1 (0,9%)
Uric	28 (25,5%)	acid uric	28 (25,5%)
Mixt	16 (14,5%)	whewellite + carbonat-apatită	3 (2,7%)
		whitlockite + proteină	5 (4,5%)
		whewellite + struvită	4 (3,6%)
		whewellite + acid uric	4 (3,6%)
Total	110 (100%)		110 (100%)

## Discuții

Determinarea compoziției chimice a calculilor urinari este o parte importantă în managementul pacienților cu urolitiază. Sunt cunoscute mai multe metode de determinare a compoziției chimice a calculilor urinari. Schneider și coaut. (1977) [30] au comparat metodele chimică, difracția cu raze Roentgen, spectroscopia în infraroșu și procedurile termooanalitice în determinarea compoziției calculilor urinari și au

tratați utilizând pirolitolitomi – 46 (41,8%). Restul intervențiilor incluse: ESWL 42 (38,2%) pacienți, ureteroscopie – 22 (20,0%) pacienți.

Distribuția pacienților conform zonelor geografice ale Republicii Moldova a fost următoarea: 39 (35,5%) pacienți au fost din nordul Republicii, 48 (43,6%) – din centru, și 23 (20,9%) din sudul Republicii. Locuitorii rurali au fost 63 (57,3%), urbani – 47 (42,7%) pacienți.

Din patologii concomitente, pielonefrita cronică a fost diagnosticată în 40 (36,3%) pacienți, diabetul – 12 (10,9%), obezitatea – 24 (21,8%), bolile ale sistemului cardio-vascular – în 31 (28,2%) pacienți.

Anomalii ale sistemului urinar (pelvis și/sau ureter dublat, sindrom Froyley etc.) au fost depistate în 14 (12,7%) pacienți cu urolitiază. Rinichi unic a fost în 2 (1,8%) pacienți.

Cel mai frecvent au fost determinați calculi din oxalat de calciu – în 43 (39,1%) cazuri, formați din oxalat de calciu monohidrat (whewellite) în 27 (24,6%) și din oxalat de calciu dihidrat (weddelite) în 16 (14,5%) cazuri (Tabelul 2). Calculi din acid uric au fost depistați în 28 (25,5%) cazuri. Calculi fosfați au fost identificați în 23 (20,9%) cazuri, fiind formați din hidroxilapatită în 9 (8,2%) cazuri, din magneziu-amoniac-fosfat (struvite) 13 (11,8%) cazuri, și brushite – 1 (0,9%) cazuri.

În 16 (14,5%) cazuri calculi de compoziție mixtă au fost depistați, care au conținut whewellite și carbonat-apatită – 3 (2,7%) cazuri, whitlockite și proteină – 5 (4,5%) cazuri, whewellite și acid uric – 4 (3,6%) pacienți. Alte tipuri de calculi micști au fost găsite rar (Tabelul 2).

**Table 2**

Chemical composition of urinary calculi depending on the type of formation

Type of calculi formation	n (%)	Calculi chemical composition	n (%)
Oxalic calcium	43 (39,1%)	whewellite	27 (24,6%)
		weddelite	16 (14,5%)
Phosphatic	23 (20,9%)	hydroxylapatitis	9 (8,2%)
		struvites	13 (11,8%)
		brushitis	1 (0,9%)
Uric	28 (25,5%)	uric acid	28 (25,5%)
Mixt	16 (14,5%)	whewellite + apatite carbonate	3 (2,7%)
		whitlockite + protein	5 (4,5%)
		whewellite + struvitis	4 (3,6%)
		whewellite + uric acid	4 (3,6%)
Total	110 (100%)		110 (100%)

## Discussions

The analysis of chemical composition of urinary calculi is an important part in the management of patients with urolithiasis. There are several known methods for analyzing the chemical composition of urinary calculi. Schneider and coauthors [30] compared chemical, diffraction methods with X-rays, infrared spectroscopy and thermoanalytic procedures in

conchis că toate sunt suficient de exacte. În Republica Moldova, pentru determinarea compoziției chimice a calculilor urinari sunt disponibile metoda chimică umedă și spectroscopia în infraroșu, cu transformata Fourier.

În studiul efectuat, a fost demonstrată o prevalență majoră a urolitiazii la pacienții grupului de vârstă cuprins între 30 și 60 de ani (67,3%), cea ce corespunde datelor raportate de alți autori [7, 8, 11-13, 31]; de asemenea, a fost constatat că urolitiază afectează în 93,8% dintre cazuri persoane cu vârsta de la 20 până la 65 de ani, care este profesional activ.

Prevalența calculilor urinari, constatată în studiul actual, a fost de două ori mai mare la femei (70%), comparativ cu bărbații (30%), fapt ce contrazice indicatorii similari de prevalență a urolitiazii, raportați de Pearle și coaut. (2005) [7], sau de Stamatelou și coaut. (2003) [32], unde repartizarea pe sexe a avut un raport de 2-3:1, în favoarea bărbaților. Deoarece toți pacienții din studiu au necesitat tratament în staționar din cauza prezenței formelor de urolitiază complicată, datele obținute coincid cu datele raportate de Sammon și coaut. (2013) [26], care au studiat urolitiază infectată. Deși majoritatea pacienților cu urolitiază simptomatică au fost bărbați, femeile au prezentat urolitiază asociată cu infecția de două ori mai des, cu o incidență anuală de 22,3 vs. 10,2 la 100.000 femei și, respectiv, bărbați [26]. Studiile în care a fost comparată prevalența compoziției chimice a calculilor urinari între sexe, de asemenea confirmă datele obținute în cercetarea de față [33]. În special, s-a demonstrat că, calculii renali infecțioși din struvită (magneziu-amoniac-fosfat) sunt mult mai frecvent întâlniți la femei decât la bărbați [33].

Colectarea minuțioasă a anamnezei poate identifica factori de risc care determină un anumit tip de urolitiază. De exemplu, infecțiile urinare recurente pot sugera prezența calculilor urinari din struvită [34]. De asemenea, a fost demonstrat faptul că sindromul metabolic, care se caracterizează prin dislipidemie, rezistență la insulină, hipertensiune arterială și obezitate abdominală, este asociat cu urolitiază acido-urică, ca rezultat al dereglării amoniogenezei renale [35].

Folosirea diureticilor tiazide cauzează hipopotasemie și acidoză intracelulară, care, la rândul lor, induc hipocitraturie. Citratul este un inhibitor al formării calculilor din calciu, iar hipocitraturia duce la scăderea activității inhibitoare a urinei și la creșterea riscului de formare a calculilor urinari. Acetazolamida, un inhibitor al carbanhidrazei, alcalinizează urina și induce hipocitraturie. Triamterenul, indinavirul [36], efedrina și guaifenazina [37], duc la formarea calculilor urinari ca rezultat al precipitării metaboliților acestor medicamente, care sunt puțin solubili în urină.

Compoziția chimică a calculilor urinari în alte țări diferă de cea constatată în Republica Moldova (Tabelul 3). Calciul a fost elementul de bază al calculilor analizați. La majoritatea pacienților cu urolitiază, au fost depistați calculi din oxalat de calciu. Calculii urinari din oxalat de calciu sunt cei mai răspândiți dintre calculi în Statele Unite ale Americii (58,8%) [38], în Marea Britanie (39%) [39]. În România, oxalații (34,7%) sunt pe locul doi după fosfați (38,4%). Trebuie de menționat, că în studiul lui Gurău Gh. (2014), fosfații de calciu nu sunt diferen-

urinary calculi analysis and concluded that all these methods are accurate in determining the chemical composition of kidney calculi. The methods including wet chemistry and infrared spectroscopy with Fourier transformant are available in the Republic of Moldova.

In this study, was demonstrated the major predominance of urolithiasis prevalence in patients from the age group between 30 and 60 years (67.3%), that corresponds to the data obtained by other authors [7, 8, 11-13, 31] that urolithiasis affects in 93.8% patients aged 20 to 65 years, active working age group.

The prevalence of urinary calculi in the current study was two times higher in women (70%) than men (30%), that contradicts the prevalence indices of urolithiasis according to sex, reported by Pearle *et al.* (2005) [7] and Stamatelou *et al.* (2003) [32], where the prevalence ratio male/female is 2-3:1 with men major predominance. Considering that all patients in the study required inpatient treatment because of the presence of urolithiasis complicated forms, the data coincides with data reported by Sammon *et al.* (2013) [26], who studied infected urolithiasis. Although most patients with symptomatic urolithiasis are men, women present associated urolithiasis with infection twice more often, with average annual incidence of 22.3 per 100,000 compared with 10.2 per 100 000 population for men [26]. The studies where the prevalence of urinary calculi chemical composition was compared between sexes also confirm the demonstrated data in this research [33]. Particularly it was demonstrated that, infectious kidney calculi from struvite (magnesium-ammonia-phosphate) are more common in women than in men [33].

Anamnesis thorough collection may reveal risk factors that predispose certain type of urolithiasis development. Recurrent urinary infections in anamnesis may suggest the composition of urinary calculi from struvite [34]. It has also been shown that the metabolic syndrome that is characterized by dyslipidemia, insulin resistance, arterial hypertension, and abdominal obesity, is associated with uric acid urolithiasis, as a result of the renal amoniogenesis disorder [35].

The use of thiazide diuretics cause hypopotassemia and intracellular acidosis, which in turn lead to hypocitraturia. Citrate is an inhibitor of calcium stone formation and hypocitraturia leads to decrease of urine inhibitory activity and to increased risk of urinary calculi formation. Acetazolamide, a carboanhydrase inhibitor (carbonic anhydrase) lead to urine alkalinisation and hypocitraturia. Triamterene, indinavir [36], ephedrine and guaiphenasine [37] lead to the formation of urinary calculi as a result, of the metabolites precipitation of these drugs that are poorly soluble in urine.

Chemical composition of urinary calculi in other countries differ from ours (Table 3). Calcium was the basic substance of analyzed calculi. In most patients with urolithiasis calcium oxalate calculi were found. Urinary calcium oxalate calculi are the most widespread calculi in the United States (58.8%) [38], in UK (39%) [39]. In Romania oxalates (34.7%) are on second place after phosphates (38.4%). It should be noted that

țiați de fosfații amoniaco-magnezici (struviți), fiind luați în calcul împreună [31].

**Tabelul 3**

Compoziția chimică a calculilor urinari în Republica Moldova, comparativ cu alte țări

Compoziția chimică	Studiul actual	UK [38]	SUA [39]	România* [31]
Oxalat de calciu	39,1%	39%	58,8%	34,7%
Fosfat de calciu	9,1%	13%	8,9%	38,4% <sup>†</sup>
Urați	25,5%	8%	10,1%	25,6%
Struvită	11,8	15%	9,3%	? <sup>†</sup>
Cistină	0%	3%	0,7%	1,3%
Calciu oxalat + acid uric	3,6%	-	-	?
Calciu oxalat + fosfat	2,7%	14%	11,4%	?
Calciu oxalat + struvită	3,6%	-	-	?
Alte	4,5%	6%	0,8%	?

Notă: \* – date referitoare la incidența compoziției chimice a calculilor, calculată în raport cu 90,2% calculi micști; <sup>†</sup> – nu a fost diferențiată struvita din calculii din fosfați.

Următorii după frecvență, în Statele Unite ale Americii și Marea Britanie, sunt calculii micști, compuși din oxalat de calciu și fosfat de calciu (Tabelul 3) – 11,4% și, respectiv, 14%. În România, calculii de compoziție mixtă au fost raportați în 90,2% dintre cazuri [31]. În studiul nostru, calculii de compoziție mixtă au fost depistați în 14,5% din cazuri. Formarea calculilor din calciu poate fi asociată obiceiurilor alimentare, prin consumul excesiv de lactate, promovat în aceste regiuni.

Calculii urinari din acid uric au reprezentat 10,1% în Statele Unite ale Americii și 16,8% – în Marea Britanie. În studiul nostru, calculii din urați s-au depistat în 25,5% dintre cazuri, practic, în proporție similară cu România – 25,6%. Trei factori, considerați principalii responsabili de formarea calculilor urați sunt:

- (1) pH-ul urinar acid, persistent;
- (2) hiperuricosuria;
- (3) volumul urinar redus.

Putem presupune, că obiceiurile alimentare, dieta bogată în purine (carne și pește), cauzează hiperuricosuria. Volumul urinar redus, de asemenea, este considerat ca un factor de risc independent în această regiune. Corectarea dietei și educația pacienților, utilizând această informație, ar putea îmbunătăți rezultatele măsurilor de profilaxie primară și de prevenire a recurenței urolitiazii.

În studiul nostru, calculii din cistină nu au fost depistați, însă aceștia au constituit 3% – în Marea Britanie, 0,7% – în Statele Unite ale Americii și 1,3% – în România [31, 38, 39].

Calculii infectați, ce conțin struvită, au avut o prevalență sporită la pacienții suferinzi de urolitiază în Republica Moldova (15,4%); aceștia sunt asociați cu infecția urinară sau pielonefrita cronică, întâlnită în 36,3% dintre cazuri, și cu alcalinizarea urinei, care, ulterior, induce precipitarea fosfaților.

Studiul nostru a prezentat rezultate neraportate anterior,

in the study of Gurau Gh. (2014), calcium phosphates are not distinguished from amonia-magnesium-phosphates (struvite) being taken into account together [31].

**Table 3**

Comparison of chemical composition of urinary calculi in the Republic of Moldova with other countries

Renal calculi composition	Current study	UK [38]	USA [39]	Romania* [31]
Calcium oxalate	39.1%	39%	58.8%	34.7%
Calcium phosphate	9.1%	13%	8.9%	38.4% <sup>†</sup>
Urates	25.5%	8%	10.1%	25.6%
Struvitis	11.8	15%	9.3%	? <sup>†</sup>
Cistine	0%	3%	0.7%	1.3%
Calcium oxalate + uric acid	3.6%	-	-	?
Calcium oxalate + phosphate	2.7%	14%	11.4%	?
Calcium oxalate + struvite	3.6%	-	-	?
Other	4.5%	6%	0.8%	?

Note: \* – data referred to the incidence of calculi chemical composition calculated related to the 90.2% mixed calculi; <sup>†</sup> – struvite was not differentiated from phosphate calculi.

The following according to frequency in the United States and Great Britain are mixed stones, composed of calcium oxalate and calcium phosphate (Table 3) in 11.4% and 14%, respectively. In Romania mixed composition calculi have been reported in 90.2% of cases [31]. In the current study mixed composition calculi were detected in 14.5% of cases.

Urinary calculi from uric acid were 10.1% in the USA and 16.8% in the UK. In the current study urate calculi were detected in 25.5% of cases, practically the same prevalence – 25.6%, as in Romania. Three factors to be primarily responsible for urate calculi are:

- (1) persistent acid urinary pH;
- (2) hyperuricosuria;
- (3) reduced urinary volume.

We can assume that, eating habits, purine-rich diet – meat and fish, cause hyperuricosuria. Reduced urinary volume is also considered as an independent factor in this region. Diet correction and patient education using this information could improve results of primary prophylaxis and prevention of recurrent urolithiasis.

Cystine calculi were not detected in the current study, but they constituted 3% in the UK, 0.7% in the USA and 1.3% in Romania [31, 38, 39].

The data about the chemical composition of kidney calculi evaluated in cases of urolithiasis Moldovan population showed a relative predominance of infected calculi containing struvite (15.4%). The study findings highlight factors of urinary calculi formation from struvite, which are associated with urinary infection or chronic pyelonephritis, found in 36.3% cases by urinary alkalization and subsequent precipitation of phosphates.

The present study demonstrates results that differ from all the previous similar studies and highlights the need for more

care diferă de studii similare precedente și evidențiază necesitatea efectuării cercetărilor mai extinse. O cunoaștere mai exactă a compoziției chimice a calculilor urinari la locuitorii Republicii Moldova ar putea îmbunătăți managementul pacienților cu urolitiază recidivantă.

### Concluzii

Calculii renali din oxalat de calciu, acid uric și cei micști, din oxalat de calciu și acid uric, sunt cel mai frecvent întâlniți în Republica Moldova. Incidența relativ înaltă a calculilor infectați (22,7%) argumentează necesitatea tratamentului antibacterian adecvat în perioada pre- și postoperatorie.

Luarea în considerație a compoziției chimice a calculilor urinari, ai factorilor de risc caracteristici populației din Republica Moldova la elaborarea metodelor de profilaxie primară și secundară, ar putea reduce incidența crescută a maladiei date și reduce ratele de recurență.

Ar fi recomandabil, ca analiza chimică a calculilor urinari să fie efectuată la fiecare pacient, suferind de urolitiază.

### Conflict de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

PB a contribuit la design-ul studiului, la colectarea și procesarea datelor, a efectuat analiza statistică, scrierea articolului. EC a conceput studiul, a participat la realizarea design-ului studiului, la colectarea datelor și a contribuit la redactarea manuscrisului. Materialul a fost citit și aprobat de către ambii autori.

### Mulțumiri

Aducem sincere mulțumiri dnei Șepeli Diana, dr. șt. chim., cercetător științific superior la Institutul de Chimie al AȘM, care a efectuat analiza chimică a calculilor urinari prin metoda spectroscopiei în infraroșu cu transformata Fourier.

Aducem sincere mulțumiri dlui Stoica Bogdan, dr. șt. med., șef de lucrări la Catedra de biochimie a UMF „Gh. T. Popa”, Iași, România, care a contribuit la implementarea protocolului de analiză chimică a calculilor urinari și la efectuarea analizei prin metoda chimiei umede.

### Referințe / references

1. Robertson W. The medical management of urinary stone disease. *Eur Urol Update Ser*, 1998; 7: 139-44.
2. Ceban E. Urolitiază. Indicații metodice. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina. Chișinău, 2013, 30 p.
3. Ceban E. Aspecte contemporane ale tratamentului modern al litiazei renale complicate. *Curierul Medical*, 2012; 6 (330): 64-74.
4. Ceban E. The treatment of the reno-ureteral calculi by extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). *J Med Life*, 2012; 5(2): 133-138.
5. Tănase A., Ceban E., Oprea A., Cepoia P., Maximenco E. Urolitiază la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2009.
6. Hess B. Nutritional aspects of stone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002; 31: 1017-30.

extensive research so the right incidence of urinary calculi chemical composition will be presented to our beneficiaries who, at the moment, have current information available only for other countries. A more precise knowledge of the chemical composition of urinary calculi will also improve the management and outcomes of patients with recurrent urolithiasis.

### Conclusions

Renal calculi composed of calcium oxalate, uric acid, and mixed (calcium oxalate and uric acid) are the most frequent in Republic of Moldova. The high incidence of infected calculi (22.7%) suggests the need of adequate antibacterial treatment in the pre- and postoperative period.

The information obtained about the chemical composition of urinary calculi, identifying the risk factors characteristic for the Republic of Moldova can be used by healthcare professionals in planning preventive measures to reduce the high incidence of urolithiasis in this region and for more a evident recommendation elaboration in order to prevent pathology recurrence in patients with recurrent urolithiasis.

It is advisable to chemically analyze urinary calculi in all patients with urolithiasis.

### Conflict of interests

Nothing to declare.

### Authors' contribution

PB contributed to the study design, data collection and processing, performed the statistical analysis, writing the article. EC conceived the study, participated in study design, data collection and contributed to the manuscript elaboration. The material was read and approved by all the authors.

### Acknowledgements

Șepeli Diana, PhD in chemistry, Senior scientific researcher, Institute of Chemistry of ASM, performed the analysis of urinary calculi using infrared spectroscopy method with Fourier transformant.

Bogdan Stoica, PhD in medicine, chief scientist at Department of Biochemistry, UMPH “Gh. T. Popa” Iasi, Romania, participated in familiarization and implementation of chemical analysis protocol of urinary calculi, and performing the wet chemical analysis method.

7. Pearle M., Calhoun E., Curhan G. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol*, 2005; 173: 848-57.
8. Hesse A., Brändle E., Wilbert D., Köhrmann K.-U., Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*, 2003; 44: 709-713.
9. Knoll T., Pearle M. Clinical management of urolithiasis. *Springer Heidelberg*, 2013, 225 p.
10. Pearle M., Goldfarb D., Assimos D. et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. *J Urol*, 2014; 192 (2): 316-324.
11. Scales C., Smith A., Hanley J., Saigal C. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*, 2012; 62: 160-165.
12. Brikowski T., Lotan Y., Pearle M. Climate-related increase in the

- prevalence of urolithiasis in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105: 9841-6.
13. Neisius A., Preminger G. Stones in 2012: epidemiology, prevention and redefining therapeutic standards. *Nature Reviews Urology*, 2013; 10 (2): 75-77.
  14. Penniston K., Nakada S. Diet and alternative therapies in the management of stone disease. *Urol Clin North Am*, 2013; 40: 31-46.
  15. Fink H., Wilt T., Eidman K. *et al.* Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 535-543.
  16. Ahlstrand C., Tiselius H. Recurrences during a 10-year follow-up after first renal stone episode. *Urol Res*, 1990; 18: 397-9.
  17. Worcester E., Coe L. Clinical practice. Calcium kidney stones. *N Engl J Med*, 2010; 363: 954-63.
  18. Chongruksut W., Lojanapiwat B., Tawichasri C. *et al.* Predictors for kidney stones recurrence following extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) or percutaneous nephrolithotomy (PCNL). *J Med Assoc Thai*, 2012; 95 (3): 342-8.
  19. Carr L., D'A H., Jewett M/, Ibanez D., Ryan M., Bombardier C. New stone formation: a comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. *J Urol*, 1996; 155: 1565-7.
  20. Strohmaier W. Potential deleterious effects of shockwave lithotripsy. *Curr Opin Urol*, 1995; 5: 198-201.
  21. Grabe M. The estimated cost of treatment of urinary tract stones in a Swedish municipal hospital 1991-1993. In: Tiselius H.G. (ed). *Renal Stones*. Edsbruk: Akademityck AB, 1996; 17-20.
  22. Chandhoke P. When is medical prophylaxis cost-effective for recurrent calcium stones? *J Urol*, 2002; 168: 937-40.
  23. Marangella M., Bruno M., Vitalo C., Cosseddu D., Trinchieri A. *et al.* The occurrence of chronic renal insufficiency in calcium nephrolithiasis. In: Vahlensieck W., Gasser G., Schoneich G. (eds). *Urolithiasis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990. p. 46-9.
  24. Madore F., Stampfer M., Rimm E., Curhan G. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am. J. Hypertens*, 1998; 11: 46-53.
  25. Strohmaier W., Schmidt J., Lahme S., Bichler K. Arterial blood pressure following different types of urinary stone therapy. *Eur Urol*, 2000; 38: 753-7.
  26. Sammon J., Ghani K., Karakiewicz P., Bhojani N. *et al.* Temporal trends, practice patterns, and treatment outcomes for infected upper urinary tract stones in the United States. *Eur Urol*, 2013; 64 (1): 85-92.
  27. Abdel Goad E., Bereczky Z. Metabolic risk factors in patients with renal stone in Kwa Zulu Natal: an inter-racial study (Asians and whites). *BJU Int*, 2004; 93: 120-3.
  28. Nuță Gh., Bușneag C. Investigații biochimice. *Editura didactică și pedagogică*. București, 1977; pp. 381-384.
  29. Hodgkinson A. A combined qualitative and quantitative procedure for the chemical analysis of urinary calculi. *J Clin Path*, 1971; 24: 147-151.
  30. Schnieder H., Berenvi M., Hesse A. *et al.* Comparative urinary stone analysis. Quantitative chemical, X-Ray diffraction, infrared spectroscopy and thermoanalytical procedures. *Int Urol Nephrol*, 1973; 5: 9-17.
  31. Gurau Gh., Dobre M., Popa P. *et al.* Evaluation of the chemical composition of renal stones. *Analele Universității „Dunărea de Jos”*. Galați, Medicină, Fascicula XVII, nr. 1, 2014. p. 111-118.
  32. Stamatelou K., Francis M., Jones C. *et al.* Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney International*, 2003; 63 (5):1817-1823.
  33. Knoll T., Schubert A., Fahlenkamp D., Leusmann D., Wendt-Nordahl G., Schubert G. Urolithiasis through the ages: data on more than 200,000 urinary stone analyses. *J Urol*, 2011; 185: 1304-11.
  34. Rahman N., Meng M., Stoller M. Infections and urinary stone disease. *Curr Pharm Des*, 2003; 9: 975.
  35. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A. (Jr.) *et al.* The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int*, 2004; 65: 386.
  36. Gentle D., Stoller M., Jarrett T. *et al.* Protease inhibitor-induced urolithiasis. *Urology*, 1997; 50: 508.
  37. Assimos D., Langenstroer P., Leinbach R. *et al.* Guaifenesin and ephedrine induced stones. *J Endourol*, 1999; 13: 665.
  38. Watts R. Biochemical aspects and investigation of urinary stone disease. In: Whitfield F. Hendry W (eds). *Textbook of genitourinary surgery* (1<sup>st</sup> ed). Edinburgh (UK): Churchill Livingstone, 1985; pp. 614-27.
  39. Smith L. Urolithiasis. In: Schrier R., Gottschelk C. (eds). *Diseases of the kidney* (4<sup>th</sup> ed). Boston: Little Brown, 1988; pp. 785-813.