Confronto fra urine di 24 ore e urine spot del mattino nella valutazione del rischio litogeno

Articoli Originali

Martino Marangella[1], Michele Petrarulo[2], Pietro Manuel Ferraro[3,4], Roberto Miano[5]

1 Fondazione Scientifica Ospedale Mauriziano Onlus, Torino
2 Laboratorio Calcolosi Renale Ospedale Mauriziano, Torino
3 Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
4 Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
5 Dipartimento di Urologia, Università di Tor Vergata, Roma

Corrispondenza a:
Dr. Martino Marangella
Fondazione Scientifica Ospedale Mauriziano Onlus, Torino
Email: mmarangella@alice.it
Tel: 011 3049977

Martino Marangella

ABSTRACT
La valutazione metabolica, pur essendo consigliata da linee guida nazionali ed internazionali, trova una limitata diffusione fra pazienti con nefrolitiasi a causa delle difficoltà di accesso alle indagini e/o di raccolta urinaria. Per questo, accanto alla classica raccolta di 24 ore, sono state proposte modalità alternative e semplificate. Riportiamo qui i risultati del confronto fra urine di 24 ore in raccolta doppia (Lithotest) e quelle della notte (Test RF). Abbiamo arruolato 54 pazienti litiasici, esclusi quelli con litiasi infetta o cistinica. Per il Lithotest sono stati dosati gli analiti necessari al calcolo dello stato di saturazione (ß), mentre per il test RF sono stati dosati calcio, magnesio, ossalato, citrato, fosfato, solfato, pH e creatinina. Il confronto è stato fatto esprimendo i parametri come rapporto su creatinina. Il calcolo delle ßCaOx, ßbrushite e ßAU è stato fatto mediante Lithorisk.com su urine da Lithotest mentre per le urine RF le ß sono state stimate con algoritmi che utilizzano solo i parametri misurati in RF. Abbiamo trovato correlazioni molto significative per tutti i parametri, pur con medie diverse fra Lithotest ed RF. Buona corrispondenza fra le due serie di misure, valutata mediante test di Bland-Altman, è stata trovata per calciuria, citraturia, ossaluria, solfaturia, uricuria e pH. Tutte le ß erano più elevate sulle urine *overnight* in conseguenza di una maggiore concentrazione delle stesse. In conclusione, il test RF non è sostitutivo del Lithotest, ma può costituire uno strumento semplificato di valutazione preliminare dei pazienti, anche utile nel follow-up.

PAROLE CHIAVE: valutazione metabolica, stato di saturazione, urine di 24 ore, urine *spot*, calcolosi calcica, calcolosi urica

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

Introduzione

La valutazione metabolica nella gestione della nefrolitiasi è consigliata dalla maggior parte degli esperti di questa patologia. Linee guida sia di società scientifiche del nostro paese, che internazionali, concordano nell'indicare lo studio metabolico soprattutto urinario come strumento utile nella definizione diagnostica e nella impostazione dei provvedimenti dietetici e/o farmacologici utili alla prevenzione [1–3].

Mentre vi è un sostanziale accordo rispetto ai parametri di rischio litogeno da inserire nello screening metabolico, è tuttora aperta la discussione relativa alle modalità di raccolta delle urine. La raccolta urinaria di 24 ore, che spesso prevede l'impiego di contenitori preparati con idonei conservanti, è quella utilizzata con più frequenza [4, 5]. Tuttavia, molti ritengono che questa, idonea ad esprimere un andamento medio della giornata, non sia in grado di evidenziare variazioni circadiane del rischio litogeno [6]. Un altro problema concerne l'adeguatezza di una singola raccolta di 24 ore, da alcuni ritenuta insufficiente ad assicurare una corretta gestione medica [7]. Inoltre, una raccolta che comprenda tutte le urine di 24 ore è esposta al rischio di imprecisione per eccesso o per difetto [8], improprio uso dei conservanti, difficoltà logistiche. Questi fattori riducono l'aderenza dei pazienti a sottoporsi ad una valutazione metabolica [9].

Per ovviare a queste difficoltà sono state proposte semplificazioni delle raccolte urinarie, confrontando i risultati su raccolte di 24 ore con quelle su urine *fasting* del mattino a digiuno [10], urine *spot* del mattino [11], urine *overnight* di 12 ore [12]. La classica raccolta doppia su urine di 24 ore, con utilizzo di idonei conservanti, è disponibile solo presso pochi centri nel nostro Paese. Da alcuni anni è stato attivato un servizio privato che offre un test di valutazione metabolica su urine di 24 ore, denominato Lithotest. Per agevolare la raccolta, viene recapitato a domicilio ai pazienti un kit completo costituito da doppio contenitore, con due scomparti separati preparati con HCl ed Hibitane, idoneo alla raccolta di urine di 24 ore. A raccolta terminata, le urine convergono tramite corriere ad un unico laboratorio certificato. Nonostante questa semplificazione, alcuni pazienti lamentano difficoltà nella raccolta completa nelle 24 ore e altri il costo dello screening completo, per altro comparabile al costo dei ticket sanitari. Per ovviare a queste difficoltà viene offerta una valutazione semplificata, Risk Factors (RF), che comprende un numero più limitato di esami effettuati sulle urine della prima minzione mattutina e, dunque, da considerarsi *overnight*. Scopo del presente studio è quello di confrontare i risultati delle indagini biochimiche ottenuti con Lithotest e con RF, su urine raccolte nella stessa giornata.

Materiali e metodi

Abbiamo incluso in questo studio un totale di 54 pazienti consecutivi, 15 femmine e 39 maschi, con età media di 44.5 ±12 anni, tutti affetti da nefrolitiasi con esclusione di quelli con calcolosi cistinica o infetta. I pazienti erano stati invitati a mantenere le proprie abitudini dietetiche e di stile di vita al momento della raccolta urinaria. Le raccolte urinarie sono state effettuate fra giugno 2017 e febbraio 2019. I pazienti hanno ricevuto a domicilio il materiale necessario per le raccolte urinarie costituito da un doppio contenitore con aggiunta di Hibitane (Clorexidina gluconato 20%) in uno ed HCL concentrato (10 mL) nell'altro, destinato alla raccolta di urine delle 24 ore (Lithotest). Le urine del primo mattino dovevano essere scartate e la raccolta doveva concludersi con la minzione del mattino successivo alla stessa ora. Da questa ultima minzione veniva separato un campione urinario di circa 20 mL, privo di conservanti, destinato alle analisi del test RF, in pratica le urine della notte.

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

Sulle urine di 24 ore sono stati misurati tutti i parametri necessari al calcolo dello stato di saturazione per il calcio ossalato (CaOx), calcio fosfato (brushite) ed acido urico (AU) mediante il programma Lithorisk [13], oltre al dosaggio dell'urea e della creatinina. Sulle urine per il test RF sono stati dosati: creatinina, calcio, magnesio, ossalato, citrato, fosfato, solfato, acido urico e pH. Tutti i parametri sono stati misurati con metodi routinari già descritti [14]. Non disponendo di tutti i parametri necessari per il calcolo dello stato di saturazione sulle urine del test RF, abbiamo fatto una stima approssimativa delle saturazioni per il calcio ossalato (ßCaOx), calcio fosfato (ßbsh, brushite) ed acido urico (ßAU) mediante l'utilizzo di equazioni ottenute dalla correlazione multipla fra le ß calcolate con Lithorisk e i parametri disponibili con RF. L'analisi statistica è stata fatta confrontando Media ±DS per tutti i parametri compresi in Lithotest e test RF espressi come rapporto con creatinina urinaria, valutando la significatività delle differenze per dati appaiati con test non parametrici (Wilcoxon). Sono state anche fatte le correlazioni fra i parametri ottenuti con le diverse raccolte e la significatività è stata calcolata con il test di Pearson. Tuttavia, per analizzare la concordanza dei risultati ottenuti con le diverse raccolte, è stato impiegato il test di Bland-Altman che consente di stabilire su base clinica se le differenze siano rilevanti o meno [15]. Abbiamo ritenuto concordanti i risultati di Lithotest ed RF laddove le differenze erano contenute entro il 10-15% dei valori medi a seconda dei parametri. Tutti i calcoli sono stati eseguiti utilizzando un software statistico Analyse-it per Microsoft Excel.

Tutti i pazienti hanno accordato consenso informato al trattamento dei dati biochimici emersi.

Risultati

I risultati ottenuti per i singoli parametri su urine di 24 ore e su quelle *overnight* sono inclusi come media ±DS in Tabella I. Tutti i dati biochimici, salvo il pH, sono espressi come rapporto con la creatinina urinaria. Dai dati emergono modeste ma significative differenze per la maggior parte dei parametri, salvo calciuria, ossaluria e rapporto calcio/citrato. I calcoli dello stato di saturazione per i sali di calcio e per l'acido urico sono stati effettuati mediante Lithorisk [13]. Per quanto riguarda le urine di 24 ore, erano disponibili tutti i parametri da inserire nel programma di calcolo mentre, per le urine del test RF, disponevamo di solo una parte di questi. Per ovviare a questo problema e poter effettuare un confronto dei dati abbiamo interpolato equazioni che utilizzassero per il calcolo delle ß solo i parametri disponibili con RF.

Parametro	Unità di misura	Lithotest	RF	P (Wilcoxon)
Calcio	(mg/mg)	0.116 ±0.06	0.135 ±0.09	0.052
Magnesio	(mg/mg)	0.063 ±0.018	0.077 ±0.033	0.0015
Citrato	(mol/mol)	0.219 ±0.011	0.201 ±0.133	0.022
Ossalato	(µmol/mmol)	33.2 ±16.4	29.5 ±24.8	0.164
Fosfato	mol/mol	1.69 ±0.47	2.03 ±0.83	0.009
Solfato	(mol/mol	1.36 ±0.38	1.45 ±0.55	0.04
Calcio/Citrato	(mol/mol)	2.0 ±0.24	2.42 ±0.295	0.12
Urato	(mg/mg)	0.39 ±0.10	0.34 ±0.14	0.022
pH	/	5.99 ±0.52	5.46 ±0.45	<0.0001
ßAU	/	0.64 ±0.59	1.19 ±0.87	<0.0001
ß CaOx	/	5.76 ±4.37	7.98 ±4.90	< 0.001
ßbsh (42 pz)	/	1.44 ±1.52	1.82 ±1.67	0.07

Tabella I: Confronto dei parametri biochimici misurati su urine di 24 ore (Lithotest) e su urine *spot overnight* (Test RF). Tutti i parametri, salvo il pH, espressi come rapporto con creatinina urinaria

Per ßCaOx (Figura 1) abbiamo trovato la seguente correlazione multipla (tutte le variabili sono espresse in mmol/L):

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

Equazione 1.

ß CaOx = 0,86 + 2,12 Ca – 0,79 Mg + 14,8 Ox – 0,09 PO_4 – 0,14 Cit

R^2 = 0.916 p <0.0001

Lo stesso procedimento è stato utilizzato per il calcolo di ßbsh (Figura 2), ottenendo la seguente equazione (tutte le variabili, compreso il pH espresso come concentrazione di H^+, sono in mmol/L):

Equazione 2.

ß bsh = 0,2102 – 249,7 H^+ mmol/L + 0,5131 Ca mmol/L – 0,3075 Cit mmol/L + 0,0671 P mmol/L

R^2 = 0.808 p<0.0001

Infine, per l'acido urico (Figura 3) l'equazione è stata la seguente:

Equazione 3.

ß AU = -0,334 + 0,2687 UA mmol/L + 251,2 H^+ mmol/L

R^2 = 0.887 p <0.0001

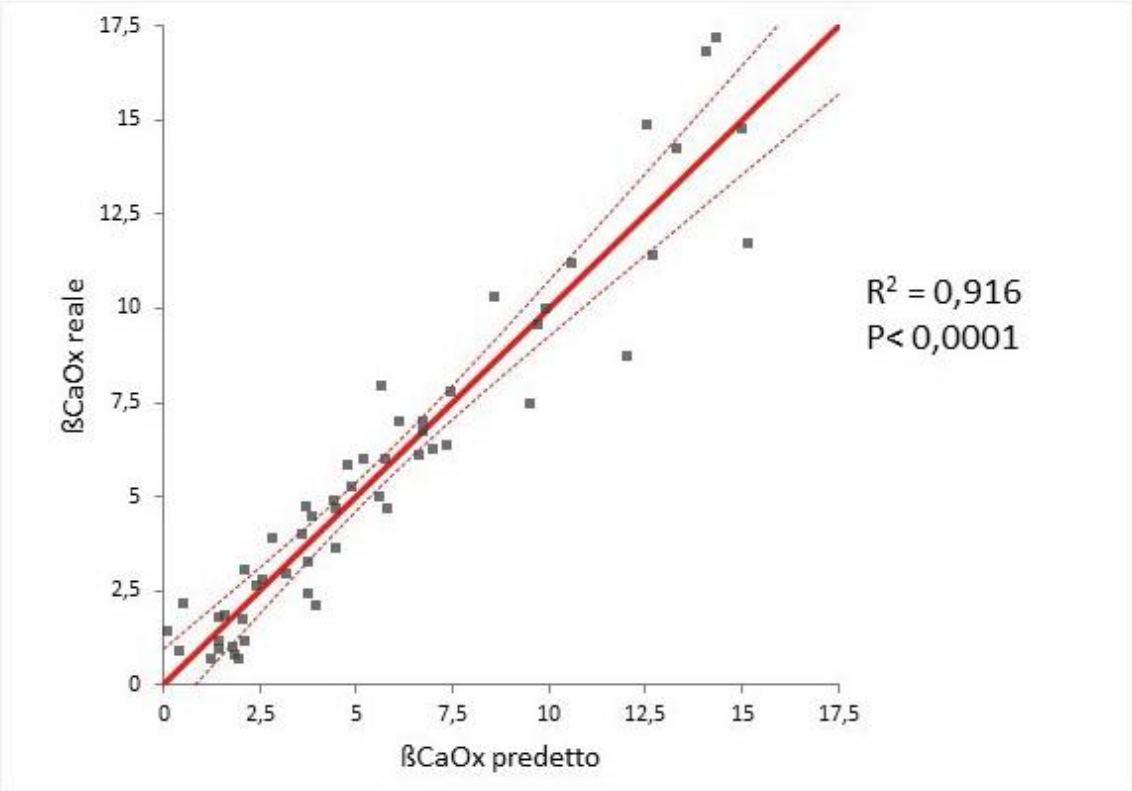

Figura 1: Correlazione fra ßCaOx reale e ßCaOx predetta dalla equazione 1

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

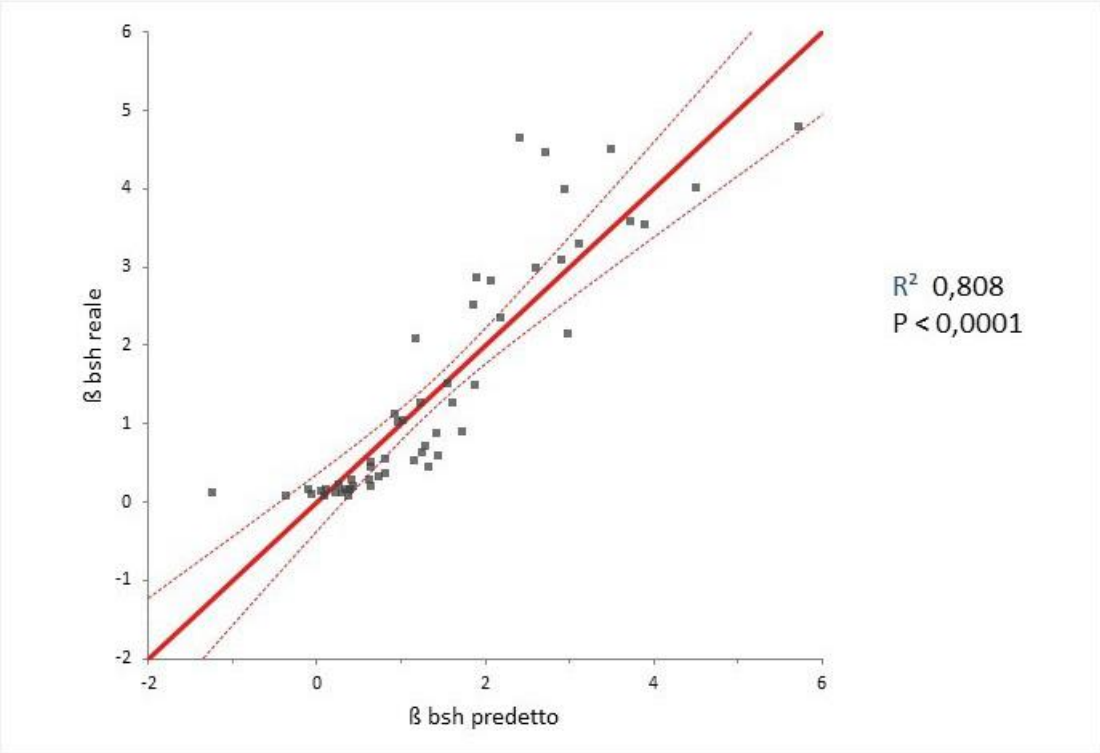

Figura 2: Correlazione fra ßbrushite reale e ßbrushite predetta dalla equazione 2

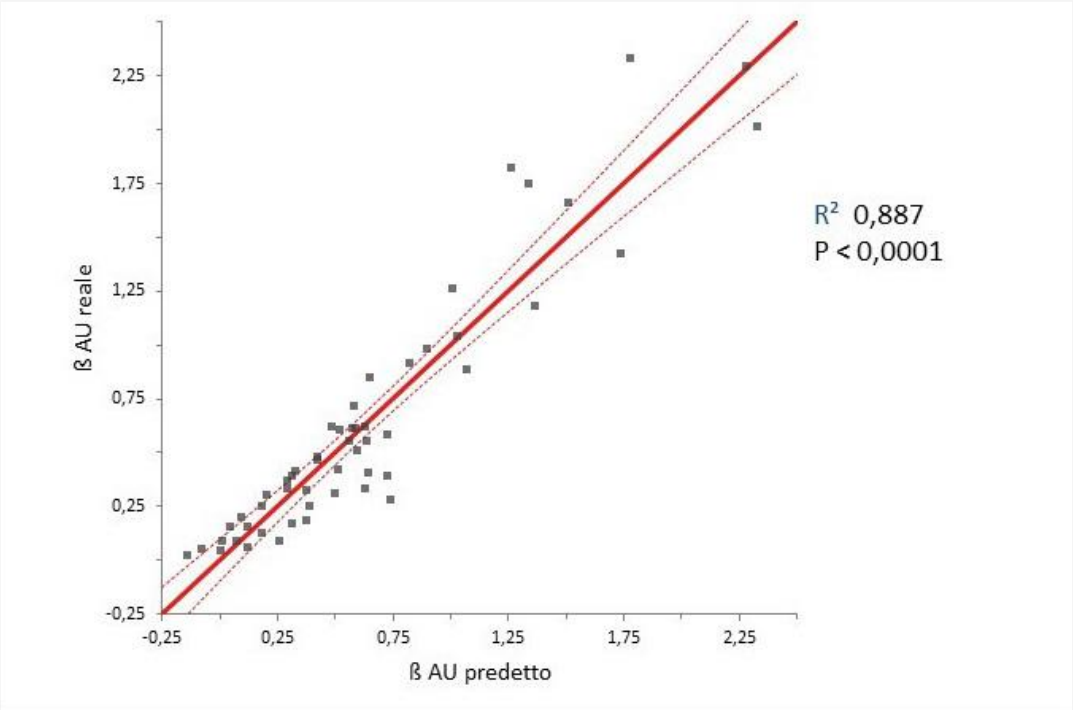

Figura 3: Correlazione fra ßAU reale e ßAU predetta dalla equazione 3

Attraverso l'utilizzo delle suddette equazioni abbiamo ottenuto una stima delle ß anche sulle urine RF, come da risultati riportati in Tabella I, da cui si notano valori statisticamente più elevati per le ß del calcio ossalato e dell'acido urico, più elevati ma non significativi, per la brushite.

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

Nonostante le differenze nei valori medi, abbiamo studiato l'andamento delle correlazioni fra Lithotest e test RF per tutti i parametri, come evidenziato in Tabella II. Abbiamo applicato il test di Bland-Altman per valutare la concordanza dei valori fra le due serie di misure. In Tabella III sono riportate le differenze espresse come media e come intervallo di confidenza al 95% in relazione alla media della somma dei valori di Lithotest ed RF diviso 2. Si rileva che le differenze, in relazione ai valori medi, sono accettabili per calcio, citrati, ossalati, solfati, acido urico. Per tutti gli altri parametri le differenze fra Lithotest ed RF hanno un'ampiezza non accettabile rispetto ai valori medi. Per quanto riguarda il pH urinario, pur essendo contenuta entro il 10%, la differenza media può essere clinicamente rilevante per il suo impatto sulla saturazione dell'acido urico. Infine, per tutte le ß la differenza è clinicamente importante e qui gioca, ovviamente, il fattore concentrazione delle urine.

Parametro	Pearson's r	p
Calcio	0.620	<0.0001
Magnesio	0.370	0.005
Citrato	0.811	<0.0001
Ossalato	0.629	<0.0001
Fosfato	0.372	0.013
Solfato	0.34	<0.001
Acido urico	0.377	0.004
Calcio/Citrato	0.524	<0.0001
pH	0.574	<0.0001
ßCaOx	0.514	<0.0001
ßbsh	0.651	<0.0001
ßAU	0.467	0.0003

Tabella II: Coefficienti di correlazione calcolati con il test di Pearson per tutti i parametri elencati in Tabella I. Le correlazioni sono statisticamente significative per tutti, con livelli di significatività meno evidenti per Fosfato, acido urico e magnesio

Parametro	(Lithotest + RF) /2	Differenza RF-Lithotest	IC 95%	%
Calcio	0.125	0.019	0.001 – 0.038	15.2
Magnesio	0.07	0.014	0.01 – 0.02	20
Citrato	0.208	-0.018	-0.039 – 0.002	8.7
Ossalato	31.2	-3.47	-8.55 – 1.60	11.1
Fosfato	1.86	0.40	0.18 – 0.62	21.6
Solfato	1.41	0.09	-0.04 – 0.22	6.4
Acido urico	0.358	0.04	0.18 – 0.70	12.3
Calcio/Citrato	2.28	0.42	-0.09 – 0.93	18.4
pH	5.73	-0.53	-0.66 – -0.41	9.2
ßCaOx	6.83	2.19	0.39 – 0.68	32
ßbsh	1.63	0.38	1.01 – 3.38	23.3
ßAU	0.91	0.38	-0.02 – 0.78	41.8

Tabella III: Test di Bland-Altman per la verifica di concordanza fra il Lithotest ed il test RF

Discussione

Nonostante la riconosciuta importanza della valutazione metabolica nella gestione dei pazienti con calcolosi renale, questa pratica ha una insufficiente diffusione a causa di alcune problematiche: scomodità di una raccolta che comprenda tutte le urine di 24 ore, costo degli esami anche in termini di ticket sanitari, indisponibilità delle analisi pertinenti in molti laboratori, difficoltà di interpretazione da parte dei destinatari. In una indagine su quasi 29000 pazienti con calcolosi recidivante, solo il 7.9% era stato sottoposto ad analisi su urine di 24 ore nel 2006, con frequenza 3

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

volte maggiore per quelli visti da nefrologi o urologi [9]. In una indagine condotta su oltre 130.000 pazienti della Veterans Health Administration con calcolosi renale, solo il 14.8 aveva eseguito una valutazione metabolica sulle urine di 24 ore [16]. In un'altra indagine svolta fra urologi americani, interpellati per posta elettronica, è emerso che una richiesta di analisi su urine di 24 ore veniva fatta nel 48% dei pazienti al primo episodio e nel 73% di quelli con calcolosi recidivante [17]. Si noti tuttavia che solo il 9.2% dei 2686 interpellati aveva risposto al questionario. A questo si aggiunga il fatto che una raccolta su 24 ore, o comunque temporizzata, comporta il rischio di imprecisione o di incompletezza, rilevato ad esempio in oltre il 50% delle raccolte urinarie [8, 11]. Precisione ed affidabilità dei risultati su raccolte di 24 ore possono essere comunque migliorati somministrando istruzioni precise e comprensibili, meglio se utilizzando idonei contenitori preparati con opportuni conservanti.

In alternativa, sono state fin qui proposte diverse procedure semplificate con risultati non sempre convincenti. Il confronto fra urine di 24 ore ed urine *fasting* ha evidenziato una maggiore affidabilità per le prime [10]. Urine *spot* dalla prima minzione del mattino si sono dimostrate del pari inadeguate rispetto a quelle di 24 ore [11]. Uno studio ha confrontato le urine delle 12 ore notturne con quelle di 12 ore diurne e delle 24 ore e ha definito attendibili i risultati sulle urine della notte. Tuttavia, mantenendo una raccolta temporizzata, non ha ovviato al rischio di incompletezza [12].

Riportiamo qui i risultati di uno studio comparativo fra urine di 24 ore (Lithotest) e urine *overnight* (Test RF). È da segnalare che la gestione dei parametri misurati con Lithotest è stata ora resa più agevole dalla disponibilità di un software dedicato, utilizzabile su qualsiasi strumento informatico e sistema operativo [18].

Per quanto attiene le urine *spot*, le prime del mattino (prese dall'ultima minzione della raccolta di 24 ore), queste rappresentano una proposta di ulteriore semplificazione dello studio metabolico. I risultati vengono espressi come rapporto con la creatinina e pertanto non vi è il problema della completezza della raccolta. Non è necessario l'uso di conservanti. Il numero degli analiti è stato ridotto, con vantaggi sul costo, senza rinunciare al calcolo della saturazione, grazie all'uso di opportuni algoritmi.

Il confronto ha evidenziato che i risultati sulle urine RF sono in parte diversi rispetto a quelli del Lithotest, con tendenza ad aumento per alcuni ed a diminuzione per altri. Ad esempio, vi è un aumento ben significativo per il rapporto calcio/citrato, ritenuto da Parks e Coe critico per la litogenesi calcica [19]. Poiché i risultati sono espressi come rapporto con la creatinina, sono indipendenti dalla maggiore concentrazione tipica delle urine della notte. A dimostrazione di una maggiore concentrazione delle urine della notte vi è il risultato del rapporto di concentrazione della creatinina, con uCr RF / uCr Lithotest = 1.53 ±0.52 mg/mg. Il fattore concentrazione/diluizione ha effetti sia sui promotori che sugli inibitori della litogenesi, tuttavia l'effetto finale sullo stato di saturazione è quello di un aumento significativo sulle urine della notte per tutti i sali litogeni. Si conferma da questi dati la criticità delle ore notturne nel favorire la litogenesi e questo dato potrà pertanto condizionare tempi e modi della adozione di misure di prevenzione.

Le scelte terapeutiche sono anche dettate dal rilievo di eventuali alterazioni metaboliche. Esiste dunque la problematica relativa alla capacità di diagnosi da parte del test RF ed alla concordanza con il Lithotest. A questo proposito abbiamo classificato i pazienti sulla base di presenza o assenza di anomalie metaboliche, utilizzando soglie arbitrarie ma in genere accettate [20–23]. Il confronto ha evidenziato una concordanza fra RF e Lithotest, compresa fra il 70 e l'83% dei pazienti, per ipercalciuria (Ca/Cr >0.15 mg/mg), ipocitraturia (Cit/Cr <2.0 mol/mol), iperossaluria (>45 µmol/mmol), ossia i principali fattori metabolici di rischio di litogenesi calcica.

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

Conclusioni

Il test RF non può essere considerato alternativo alle 24 ore. Ovviamente, non può fornire valori di escrezione e pertanto non consente alcuna valutazione di bilancio relativa ai parametri di metabolismo minerale, né a quelli dieta-correlati. Tuttavia, la misurazione dei parametri su urine *spot* è in grado di fornire informazioni utili alla gestione medica dei pazienti, ove si considerino i vantaggi in termini di costo e di praticità della raccolta. Il test RF può essere impiegato come indagine di prima istanza vista anche la concordanza delle indicazioni relative a parametri chiave del rischio litogeno, quali calcio, ossalato e citrato. Del pari utile può rivelarsi nel follow-up del paziente per verificarne l'aderenza alle indicazioni terapeutiche. Infine, le urine riferite alle ore notturne analizzano un periodo della giornata in cui il rischio litogeno si conferma aumentato e consentono di adeguare ed attivare i provvedimenti di prevenzione nei momenti di maggior rischio.

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941

BIBLIOGRAFIA

1. Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. J Urol 2014; 192:316-24.
2. Croppi E, Cupisti A, Lombardi M, et al. Gruppo di Studio Multidisciplinare per la Calcolosi Renale. Diagnostic and therapeutic approach in patients with urinary calculi. G Ital Nefrol 2010; 27:282-9. https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2010/3/282-289.pdf
3. Gambaro G, Croppi E, Coe F, et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. J Nephrol 2016; 29:715-34.
4. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, et al. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. Kidney Int 2001; 59:2290.
5. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update from 1980. Am J Med 1995; 98:50-9.
6. Robert M, Roux JO, Bourelly F, et al. Circadian variations in the risk of urinary calcium oxalate stone formation. Br J Urol 1994; 74:294-7.
7. Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, et al. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. J Urol 2002; 167:1607-12.
8. McGuire BB, Bhanji Y, Sharma V, et al. Predicting Patients with Inadequate 24- or 48-hour urine collections at time of metabolic stone evaluation. J Endourol 2015; 29:730-5.
9. Brent K, Hollenbeck BK, Wolf JS Jr, Hollingsworth JM. Prevalence of 24-hour urine collection in high-risk stone formers. J Urol 2014; 191:376-80.
10. Capolongo G, Sakhaee K, Pak CYC, Maalouf NM. Fasting versus 24-h urine pH in the evaluation of nephrolithiasis. Urol Res 2011; 39:367-72.
11. Hong YH, Dublin N, Razack AH, et al. Twenty-four hour and *spot* urine metabolic evaluations: correlations versus agreements. Urology 2010; 75:1294-8.
12. Hinck BD, Ganesan V, Tarplin S, et al. Can a Simplified 12-hour night-time urine collection predict urinary stone risk? Urology 2017; 108:40-5.
13. Marangella M, Petrarulo M, Daniele PG, Sammartano S. LithoRisk: A software for calculating and visualising nephrolithiasis risk profiles. G Ital Nefrol 2002; 19:693-8. https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/storico/2002/gin_6_2002/693-698-Marangella.pdf
14. Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, et al. Effects of mineral composition of drinking water on risk for stone formation and bone metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. Clin Sci 1996; 91:313-8.
15. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Int J Nursing Studies 2010; 47:931-6.
16. Ganesan C, Thomas IC, Song S, et al. Prevalence of twenty-four-hour urine testing in Veterans with urinary stone disease. PLoS One 2019; e0220768. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220768
17. McGuire BB, Matulewicz RS, Zuccarino-Crowe R, et al. Contemporary Attitudes and Practice Patterns of North American Urologists in Investigating Stone-Forming Patients-A Survey of Endourological Society Members. J Endourol 2016; 30:460-4.
18. Marangella M, Petrarulo M, Vitale C, et al. LITHORISK.COM: the novel version of a software for calculating and visualizing the risk of renal stone. Urolithiasis 2020. https://doi.org/10.1007/s00240-020-01228-0
19. Parks JH, Coe FL. A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis Kidney Int 1986; 30:85-90.
20. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 1992; 327:1141-52.
21. Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W. The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. J Clin Invest 1974; 54:387-400.
22. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:1847-60.
23. Williams JC Jr, Gambaro G, Rodgers A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. Urolithiasis 2020. https://doi.org/10.1007/s00240-020-01217-3

Ogni riproduzione del presente documento, anche parziale, è vietata senza la preventiva autorizzazione della Società Italiana di Nefrologia ai sensi della L. n.633/1941