

Idiopatická hyperkalciurie v dětském věku

S. SKÁLOVÁ, Š. KUTÍLEK

Dětská klinika FN, Hradec Králové
Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice

SOUHRN

Skálová S., Kutílek Š.: **Idiopatická hyperkalciurie v dětském věku**

O hyperkalciurii hovoříme tehdy, přesáhne-li vylučování vápníku v moči 0,1 mmol/kg/24 hodin. Idiopatická hyperkalciurie (IH) je definována jako hyperkalciurie, která přetrvává i po úpravě dietních odchylek, a která nemá jasnou příčinu. V dětském věku se IH manifestuje hematurií, dysurií, recidivujícími bolestmi břicha a enurézou. IH je rizikovým faktorem urolitiázy a osteoporózy. Patogeneze IH nebyla dosud objasněna a uvažuje se o 3 hlavních mechanismech: 1. zvýšené intestinální absorpci vápníku; 2. snížené tubulární reabsorpci vápníku; 3. zvýšené kostní resorpci. Novější teorie se zabývají zvýšeným obsahem kyseliny arachidonové v buněčných membránách, mutacemi receptoru pro kalcium (calcium-sensing receptor – CaR), zvýšenou tvorbou kalcitriolu, zvýšenou expresí receptoru pro vitamin D, úlohou cytokinů. Léčba IH spočívá především v dietních opatřeních s omezením příjmu sodíku a zvýšením příjmu draslíku. Příjem vápníku by neměl překročit denní doporučené normy pro daný věk. V indikovaných případech (urolitiáza, osteoporóza) je účinná léčba thiazidovými diuretiky.

Klíčová slova: hyperkalciurie – osteoporóza.

SUMMARY

Skálová S., Kutílek Š.: **Idiopathic hypercalciuria in childhood**

Hypercalciuria is defined as urinary excretion of calcium exceeding 0.1 mmol/kg/24 hours in the absence of dietary manipulation. Idiopathic hypercalciuria (IH) is defined as hypercalciuria that persists after correction of dietary imbalances and has no detectable causes. IH in childhood can be manifested by hematuria, dysuria, recurrent abdominal pain and enuresis. Patients with IH are at high risk of urolithiasis and osteoporosis. The pathogenesis of IH has not yet been elucidated, and to date three mechanisms have been proposed: (1) increased intestinal absorption of calcium; (2) defective re-absorption of calcium by the renal tubule; and (3) increased bone resorption. Most recent theories deal with increased concentrations of arachidonic acid, overexpression of the vitamin D receptor, mutations affecting the calcium-sensing receptor, overproduction of calcitriol, overproduction of vitamin D receptor, and an overproduction of cytokines. Therapy of IH rests in dietary restrictions of sodium and in increase of potassium intake. Daily allowances of calcium should not exceed the age-dependent recommended doses. Hydrochlorothiazide therapy is advocated in patients with urolithiasis or in those with osteopenia/osteoporosis and an inadequate response to dietary therapy.

Key words: hypercalciuria – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2005;10(4):87–93

Adresa: MUDr. Sylva Skálová, Dětská klinika FN Hradec Králové, 500 05 Hradec Králové, e-mail: skalova.s@seznam.cz

Došlo do redakce: 30. 11. 2005

Úvod

Idiopatická hyperkalciurie je považována za rizikový faktor osteoporózy, urolitiázy, nefrokalcinózy a nelze vyloučit její vztah k růstové retardaci. V tomto přehledném článku se zabýváme idiopatickou hyperkalciurií v dětském věku, její definicí a diagnostickými a terapeutickými možnostmi.

Vyšetření kalciurie

Vyrovnaná bilance kalcia je udržována tubulární reabsorpcí asi 98 % filtrovaného vápníku. Exkrece kalcia je ovlivňována příjmem minerálů, koncentrací vápníku a fosforu v séru a rovněž působením parathormonu (PTH) a vitaminu D [1]. Močová exkrece kalcia v průběhu dne kolísá a proto je považováno za nejvhodnější vyšetření kalciurie ze vzorku moči nasbírané za 24 hodin (U-Ca/24h) a přepočtení na kg tělesné hmotnosti (U-Ca/kg/24h). Jako fyziologické hodnoty pro dětský věk bývá uváděno rozmezí 0,03–0,09 mmol Ca/kg/24h (průměr 0,06 ± 0,016 mmol Ca/kg/24h). Uvedené hodnoty byly získány vyšetřením 54 dětí ve věku 1–15 let [2]. Obdobné hodnoty uvádějí též novější práce autorů francouzských (0,05 ± 0,05 mmol Ca/kg/24h), získané od 56 dětí ve věku 4–15 let [3] či německých (0,05 ± 0,04 mmol/kg/24h) kdy bylo vyšetřeno 507 dětí ve věku 2,8–18,4 let [4], přičemž byl zjištěn přechodný pokles kalciurie v průběhu puberty na hodnoty 0,04 ± 0,03 mmol/kg/24h [4]. Nižší hodnoty kalciurie byly zjištěny u indické

populace 208 dětí ve věku 8–15 let (0,02 ± 0,02 mmol/kg/24h), což je vysvětlováno nedostatečným příjmem vápníku 200–400 mg denně oproti doporučené denní dávce 800–1 200 mg [5].

Další možností je vyjádření kalciurie za pomocí indexu kalcium/kreatinin (U-Ca/U-Cr) v druhém vzorku ranní moči [5–14]. Tato metoda je vhodnější zvláště u kojenců a batolat, kde sběr moči po dobu 24 hodin představuje technický problém. Mezi hodnotami U-Ca/24h a U-Ca/U-Cr byly zjištěny korelační koeficienty v rozmezí 0,67–0,90, $p < 0,01$ [3,7,13]. Obdobně jako u vyšetření kalciurie za 24 hodin, i zde existují práce od řady autorů týkajících se různých etnik. Pro středoevropskou populaci lze považovat za vhodné normy publikované Jandou [7] (*tabulka 1*). Hodnoty Sargenta (*tabulka 2*) týkající se severoamerické populace jsou oproti hodnotám evropským vyšší [8], což je vysvětlováno zvýšeným obsahem vápníku ve stravě dětí v USA [4,8]. Existují též pediatrické hodnoty U-Ca/U-Cr od populačních vzorků z Indie, Švédska, USA, Číny, Íránu či Thajska [5,6,8–17]. U Asijců, konkrétně u Číňanů, u populace indického subkontinentu a u Íránců byly prokázány nižší hodnoty U-Ca/U-Cr oproti populacím evropským a severoamerickým [5,12–14]. Kupř. u indických dětí školního věku je 95. percentil představován hodnotou 0,42 mmol/l:mmol/l [5], v dřívější práci týkající se rovněž indické školní populace ($n = 352$), ale z odlišného regionu, se jednalo o hodnotu 0,82 mmol/l:mmol/l [10]. U thajských dětí se získané hodnoty U-Ca/U-Cr nelišily od hodnot

evropské populace [13]. Uvedené rozdíly se opět přisuzují rozdílu v denním příjmu vápníku [4,5,13]. Podle některých autorů je kalcie u dívek vyšší než u chlapců stejného věku [6,12]. U dětí afro-amerického původu byla prokázána signifikantně nižší močová exkrece kalcia oproti kavkazské populaci [9,15]. Byla rovněž zjištěna závislost na množství vylučovaného sodíku [13,16]. Vyšší referenční hodnoty U-Ca/U-Cr u kojenců a batolat lze vysvětlit nižší koncentrací kreatininu v moči u těchto věkových skupin [7,8].

Hyperkalciurie

O hyperkalciurii hovoříme tehdy, přesáhne-li vylučování vápníku v moči 0,1 mmol/kg/24h, tj 4mg/kg/24h [17–20]. Uvedené hodnoty jsou přítomny u cca 4–10 % populace [4,10,13,15]. Otázkou zůstává, zda jako horní hranici kalcie lze u dětí použít 90. či 95. percentil referenčních hodnot, nebo průměr + 2 směrodatné odchylky, nebo lze stanovit hodnotu, která představuje signifikantně vyšší riziko komplikací? V současné době se za horní hranici kalcie spojenou s vyšším výskytem komplikací považuje 0,1 mmol/kg/24h nebo u dětí starších 6 let poměr U-Ca/U-Cr (mmol/l:mmol/l) 0,6 [17]. Hyperkalciurii lze rozdělit dle hodnoty sérového kalcia na **hyperkalciurii normokalcemickou, hyperkalcemickou a hypokalcemickou** [19]. Jako sekundární příčiny hyperkalciurie se uvádějí **dietní vlivy, patologické stavy se zvýšenou střevní absorpcí kalcia, patologické stavy se zvýšenou kostní resorpcí a patologické stavy se sníženou tubulární reabsorpcí vápníku** [19,20].

Dietní vlivy představují zvýšený příjem kalcia, soli, bílkovin, cukrů a snížený příjem draslíku či fosfátů [19,20].

Mezi **patologické stavy se zvýšenou střevní absorpcí kalcia** počítáme primární hyperparatyreózu, sarkoidózu, tuberkulózu a jiná granulomatózní onemocnění se zvýšenou tvorbou vitamínu D, maligní onemocnění, depleci fosfátů, depleci kalcia či intoxikaci vitamínem D [19,20].

Patologické stavy se zvýšenou kostní resorpcí zahrnují hyperparatyreózu, hypertyreózu, Cushingův syndrom, léčbu steroidy, Pagetovu chorobu, imobilizaci, metabolickou acidózu a maligní one-

mocnění (kostní metastázy, myelom) [19,20].

Za **patologické stavy se sníženou tubulární reabsorpcí kalcia** považujeme tubulopatie, Cushingův syndrom včetně podávání vysokých dávek glukokortikoidů, předávkování kličkovými diuretiky, hyperkalciurickou nefrolitiázu (mutace chloridového kanálu CLCN5 vázanou na X-chromozóm), Bartterův syndrom, familiární hypomagnezemickou hyperkalciurii a familiární hypokalcemické syndromy (mutace calcium sensing receptoru – CaSR) [19–24].

Idiopatická hyperkalciurie (IH)

IH je definována jako normokalcemická hyperkalciurie bez přítomnosti jiného systémového onemocnění, která přetrvává i po úpravě dietních odchylek, a která nemá jasnou příčinu [18–20, 23–28]. U IH se předpokládá autozomálně dominantní dědičnost [27,29,30].

Pro klasifikaci IH se používá klasické dělení dle Paka [23] na **IH absorpční (typu I, II, III)** a **IH renální**.

Absorpční IH I. typu má příčinu v primárním zvýšení intestinální absorpce kalcia [19, 23,24].

Absorpční IH II. typu je vyvolána dietními vlivy, zvláště nadměrným přísunem kalcia v potravě [19,20,23].

Absorpční IH III. typu je charakterizována vzestupem intestinální absorpce kalcia v důsledku nadprodukce kalcitriolu při nadměrné depleci fosfátů [19,23].

IH renální byla definována jako primární zvýšený odpad vápníku v ledvinách tubulech, který vede k vzestupu produkce parathormonu a kalcitriolu a následnému zvýšení intestinální absorpce kalcia [23,24]. Dělení dle Paka představuje podle některých autorů relativně jednoduchou klasifikaci IH, avšak nezohledňuje nově získané poznatky a je poněkud zavádějící [18–20,25,26], kupříkladu navzdory skutečnosti, že IH je definována přítomností hyperkalciurie i po vyloučení dietních vlivů, absorpční IH II. typu je vysvětlována zvýšeným přísunem kalcia [18–20]. Většina pacientů s absorpční IH má negativní kalciovou bilanci, což znamená, že zvýšená intestinální absorpce vápníku zde není jedinou odchylkou [19,20]. Sérové koncentrace kalcitriolu bývají zvýšené u absorpční IH I. a III. typu [19]. Pacienti mohou splňovat kritéria pro renální

Tabulka 1
Referenční hodnoty U-Ca/U-Cr (mmol/l:mmol/l) dle Jandy et al, 1992 [7]

věk (měsíce)	0–1	1–12	12–36	36–72	> 72
počet vyšetřených	13	23	16	15	40
průměrná hodnota	0,62	0,62	0,44	0,399	0,21
medián	0,46	0,57	0,4	0,35	0,15
směrodatná odchylka	0,44	0,25	0,34	0,23	0,17
95. percentil	1,38	1,025	1,26	0,835	0,599

Tabulka 2
Referenční hodnoty U-Ca/U-Cr (mmol/l:mmol/l) dle Sargenta et al, 1993 [8]

věk (měsíce)	0–7	7–18	19–36	dospělý
počet vyšetřených	103	40	41	31
průměrná hodnota	0,67	0,56	0,30	0,27
medián	0,83	0,58	0,35	0,32
směrodatná odchylka	0,24	0,20	0,11	0,10
95. percentil	2,42	1,69	1,18	0,61

i absorpční IH, navíc byly popsány případy, kdy se absorpční hyperkalciurie v průběhu 3–7 let změnila v IH renální a obráceně [20,28]. Naskytá se otázka, zdali se nejedná pouze o přesun výsledků laboratorního vyšetření. Uvádí se, že zhruba 50 % pacientů s IH nemůže být jednoznačně zařazeno dle Pakových kritérií [18–20].

Patogeneze IH

Patogeneze IH nebyla dosud objasněna a uvažuje se o třech hlavních mechanismech, které se částečně překrývají s Pakovými kritérii [18–20,23–25]: **Zvýšené intestinální absorpci vápníku, snížené renální tubulární reabsorpci kalcia a zvýšené kostní resorpci.**

Zvýšená intestinální absorpce vápníku

U pacientů s IH byla oproti kontrolám popsána dvojnásobně vyšší intestinální absorpce kalcia a byla též zjištěna zvýšená sérová koncentrace kalcitriolu [19]. Nelze vyloučit vysokou aktivitu enzymu 1-alfa-hydroxylázy v důsledku její zvýšené exprese nebo též hypersenzitivitu vůči uvedenému enzymu [19,20]. Uvažuje se rovněž o zvýšené expresi receptoru pro vitamin D (VDR) v buňkách střevní stěny nebo o polymorfismech/mutacích genu pro VDR [31–41]. U krys s IH byl zjištěn vyšší počet VDR v intestinálních a ledvinových buňkách při normálních hodnotách sérové koncentrace kalcitriolu (S-1,25(OH)2D3), aniž by byly přítomny mutace VDR či změna jeho afinity vůči kalcitriolu [31,32]. Obdobně byla zjištěna vyšší koncentrace VDR v tkáňových kulturách kostních buněk krys s IH [33]. Podání kalcitriolu vedlo u krys s IH ke zvýšené expresi genu pro VDR v duodenu a ledvinách a k prodloužení poločasu informační ribonukleové kyseliny (mRNA) pro VDR [34]. V tkáňových kulturách kožních fibroblastů získaných od pacientů s IH však nebyla zjištěna zvýšená koncentrace VDR, ani jeho zvýšená produkce po podání kalcitriolu [40]. U pacientů s IH bylo uvažováno o přítomnosti genu pro IH v těsném sousedství lokusu VDR na 12q12 [35] a s rozporuplnými výsledky též o mutacích/polymorfismech genu pro VDR [36–41].

Snížená tubulární reabsorpce vápníku

U pacientů s IH je za jeden z hlavních mechanismů považována významně snížená tubulární reabsorpce kalcia [18–20,25–28,42–45]. Důležitý vliv na pokles tubulární reabsorpce vápníku má zvýšené vylučování sodíku močí [18,25,28,43–46]. Mezi kalcirií a natriurií existuje pozitivní a významná korelace [13,15,16,18,44], u pacientů s IH byl opakovaně zjištěn zvýšený odpad sodíku [25,43–46]. U pacientů s IH byla rovněž hledána analogie s renální tubulární acidózou, u dětí s IH (n = 36) však nebyla zjištěna porucha renální acidifikační kapacity [47].

U pacientů s IH byla opakovaně vyšetřována tubulární funkce pomocí aktivity enzymu N-acetyl-beta-D-glukosaminidázy v moči (U-NAG) [48–53]. Vyšší aktivita uvedeného enzymu byla pozorována u dětských pacientů s IH [48,50,53] a zvláště pak u jedinců s urolitiázou či nefrokalcinózou [52]. Vyšší U-NAG byla též zaznamenána v experimentu u králků s hyperkalciurií [49]. Nebyla zjištěna korelace mezi hodnotami kalcie a U-NAG [48–53]. Nejspíše se nejedná o primární tubulární defekt, jehož důsledkem by byla zvýšená močová exkrece kalcia, nýbrž jde o sekundární poruchu tubulární funkce, vyvolanou poškozením tubulárních buněk krystaly vápníku [52,53]. U některých souborů dětí s IH ovšem nebyl zjištěn vzestup U-NAG [51].

V souvislosti se sníženou tubulární reabsorpcí vápníku se rovněž uvažovalo o snížené sekreci PTH, nejspíše v důsledku mutace receptoru pro kalcium (calcium-sensing receptor – CaR) (54). Aktivační mutace CaR vedou ke snížené sekreci PTH, poklesu tubulární reabsorpce vápníku a zvýšené kalcirii při normální či mírně snížené kalcémii [54,55]. U pacientů s IH však nebyly zatím zjištěny aktivační mutace CaR [54,55].

Novější teorie se zabývají zvýšeným obsahem kyseliny arachi-

donové v buněčných membránách, zvýšenou syntézou prostaglandinu E₂ (PGE₂) a jeho vlivem na zvýšenou tvorbu kalcitriolu a následnou vysokou intestinální absorpci a sníženou tubulární reabsorpci kalcia [18] (obr. 1).

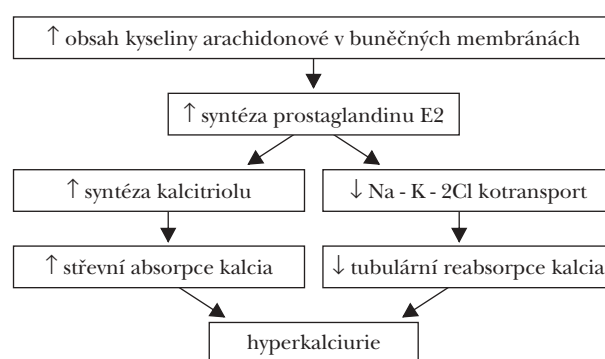
Zvýšená kostní resorpce

Při zvýšené kostní resorpci bývá prokazována hyperkalciurie [56,57]. Za jeden z možných patogenetických mechanismů IH je tudíž považována vystupňovaná osteoresorpce [42,53,56–59]. Strava s vysokým obsahem živočišných bílkovin vede ke stimulaci kostní resorpce a hyperkalciurii [19]. U některých pacientů s IH byla zjištěna vyšší hladina kalcitriolu a zvýšená kostní resorpce [18,42]. Za možný mechanismus se rovněž považuje zvýšená aktivita cytokinů, zejména interleukinu-1 (IL-1β) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF-α) a jejich vliv na kostní resorpci v kombinaci se zvýšenou syntézou PGE₂ a vystupňovanou tvorbou kalcitriolu vedoucí ke zvýšené intestinální absorpci a snížené tubulární reabsorpci kalcia [56–59] (obr. 2).

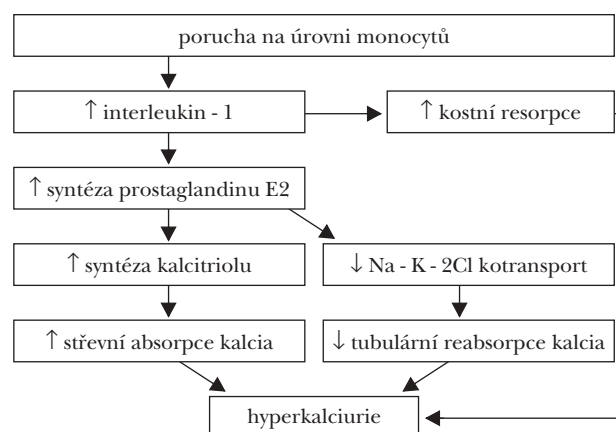
Klinické projevy IH

IH je považována za nejčastější příčinu hyperkalciurie v dětském věku. IH se může u dětí manifestovat **hematurií, dysurií, polakisurií, mikroskopickou hematurií, recidivujícími bolestmi břicha, neklidem, dráždivostí a enurézou** [20,25,27,30,44,46,60–68], velká část jedinců s IH je ovšem dlouhodobě asymptomatická. V souboru 74 pediatrických pacientů s IH byla mikroskopická hematurie

Obr. 1
Mechanismus vzniku hyperkalciurie působením kyseliny arachidonové



Obr. 2
Mechanismus vzniku hyperkalciurie působením cytokinů



popsána u 49 % dětí s IH, makroskopická hematurie u 24 %, bolesti břicha u 43 %, dysurie u 29 % [61]. Při analýze dat od 471 dětí s IH byla zjištěna u 47 % hematurie a bolesti břicha, izolovaná hematurie u 31 %, izolovaná bolest břicha u 14 % a infekce močových cest, suprapubická bolest, enuréza či polakisurie u 8 % [62]. U 101 dětských pacientů s IH byla hematurie v 59 %, dysurie a inkontinence močová v 46 %, bolesti břicha u 39 %, renální kolika u 25 %, infekce močových cest v 16 % [30]. IH bývá též asociována s enurézou [65–68], kdy se uvažuje o absorpční IH jako o jednom z možných vyvolávajících momentů noční enurézy [66]. U části pacientů s noční enurézou byla zjištěna hyperkalciurie a pokles aquaporinu 2 společně s nízkými hodnotami antidiuretického hormonu (ADH) v nočních hodinách [67]. U části enuretických dětí byla popsána noční hyperkalciurie, která korelovala s noční polyurií a poklesem sekrece ADH [68]. Vztah IH k enuréze byl opakovaně vyhodnocován s nejednoznačnými závěry.

IH je rovněž považována za rizikový faktor **uroliázy**, **nefrokalcinózy** [18–20,35,37,54,61,62,69–72] a **osteoporózy** [25,42,61–64,73–93], podle některých autorů se jedná též o rizikový faktor **růstové retardace** [27,53,60]. Názory na uvedená rizika nejsou zcela jednotné.

Nefrokalcinóza byla detekována u 6 dětí z 28 s IH, tedy u 21 % [69]. Jedná se však o nález z jedné studie, která zahrnovala malé množství subjektů a nelze tudíž činit definitivní závěry. Při retrospektivním hodnocení 152 dětí s nefrokalcinózou byla u 34 % pacientů zjištěna asociace s IH [70]. **Riziko urolitiázy** je u dětí s IH

5–20 %, zatímco u dospělých až 50 %. V souboru 74 dětí byl normální ultrazvukový nález na uropoetickém traktu popsán u 43 % dětí s IH, zatímco nález konkrementů do průměru 3 mm („microcalculi“; mikrolitiáza) byl přítomen u 42 dětí (57 %), z toho urolitiáza (konkrementy o velikosti > 3mm) byla zjištěna u 4 pacientů (5 %) [61]. Riziko vzniku konkrementů u pacientů s IH stoupá s věkem [6]. U 471 dětí s IH byla urolitiáza zachycena u 56 % [62]. U pacientů v této práci však nebyla zmiňována velikost konkrementů a je tedy velice pravděpodobné, že uvedené číslo zahrnuje též „mikrolitiázu“. Ve skupině 101 dětí s IH byla urolitiáza zjištěna u 36 % [30]. Při sledování dětí s IH po dobu 4–11 let byla popsána trvalá či intermitentní IH u 50 %, urolitiáza však nebyla zastižena, solitární kalcifikace byla popsána u 3 % dětí [46]. Vzniku mikrolitiázy a urolitiázy mohou u dětí s IH předcházet bolesti břicha, hematurie a dysurie [71]. Ve skupině 103 dětí s IH byla mikrolitiáza zjištěna u 52 dětí (50 %), v průběhu dalšího sledování byla intermitentně patrná u 85 % dětí s IH [72]. U 66 % dětí s mikrolitiázou však došlo ke spontánnímu vymizení nálezu. Mikrolitiáza údajně nepředstavuje zvýšené riziko urolitiázy [72]. Na základě uvedených údajů lze předpokládat mikrolitiázu u zhruba poloviny dětí s IH, její jednoznačný vztah k vývoji urolitiázy nelze doložit [30,61,62,72].

Riziko osteoporózy bylo opakovaně popsáno u dospělých pacientů s IH, kdy byla u zhruba 40 % zjištěna nízká denzita kostního minerálu (BMD) [73–84]. Pokles BMD je méně patrný u pacientů s absorpční formou IH [73,84]. Patofyziologickým podkladem je zvýšená kostní resorpce [30,57,58,73]. Na rozvoji IH a úbytku kostní hmoty se může podílet vysoký příjem kuchyňské soli v potravě [80]. U dospělých s urolitiázou bylo oproti referenční populaci popsáno 4x vyšší riziko vertebrálních fraktur [85].

U dětí s IH byla rovněž pozorována snížená BMD [30,42,86]. U 15 dětí s IH byla zjištěna signifikantně snížená BMD v bederní páteři a inverzní korelace mezi BMD a U-Ca/24h [53]. Osteopenie (hodnoty Z-skóre v rozmezí –1 až –2,5 SD) byla popsána u 30 % pacientů (22 dětí ze 73) s IH [87,88]. Při vyšetření 21 dětí s IH a jejich asymptomatických matek byla zjištěna nižší BMD u 8 dětí (38 %) a rodinná predispozice k nízké BMD [89]. V další studii byla osteopenie detekována u 42,5 % z 40 dívek s IH a u 47,5 % jejich matek, rovněž s IH, potvrzující tak rodinnou predispozici k nízké BMD [90]. U 88 dětí s IH byla u 35 % pacientů zjištěna osteopenie, která korelovala s hodnotami ukazatelů kostní resorpce [91]. V této studii byla BMD v bederní páteři a krčku stehenní kosti oproti kontrolní skupině signifikantně snížena [91]. Ve studii zahrnující 101 dětí s IH ve věku $7,6 \pm 3,6$ roku byla u 58 % pacientů zjištěna snížená BMD (Z-skóre pod –2,0 SD). Rovněž biochemické ukazatele svědčily pro zvýšený kostní obrát [30]. V prospektivně zaměřené studii byla diagnostikována osteopenie u 4 ze 20 dětí s IH a v průběhu následujících 5 let došlo k dalšímu úbytku BMD [92]. U 26 dětí s IH byla osteopenie zjištěna u 3 pacientů (11 %). V průběhu dalšího sledování po dobu 4–13 let byl u pacientů s přidruženou hyperurikosií pozorován snížený nárůst BMD. IH v kombinaci s hyperurikosií mohou být považovány za rizikové faktory nízkého BMD [93]. Za další rizikový faktor nízké BMD je u dětí s IH považována též hypocitaturie [94]. Je nutné si ovšem uvědomit, že WHO kritéria pro osteopenii a osteoporózu a z nich vyplývající rizika fraktur se týkají pouze postmenopauzálních žen [95–97]. U dětí tuto klasifikaci nelze použít, za fyziologické hodnoty považujeme v období růstu BMD Z-skóre v rozmezí $\pm 2SD$, hodnoty pod $-2SD$ představují nízkou denzitu kostního minerálu [96–98]. V tomto kontextu lze u dětských pacientů za abnormální nález považovat pouze hodnoty Z-skóre nižší než $-2SD$. Nelze ovšem v žádném případě podcenit IH jako rizikový faktor pro rozvoj osteoporózy v dospělém věku [20].

Histomorfometrická vyšetření kostní tkáně u dospělých pacientů s IH přinesla rozporuplné výsledky, kdy převažovaly nálezy snížené kostní formace [99–102]. U 15 pacientů byl zjištěn pokles

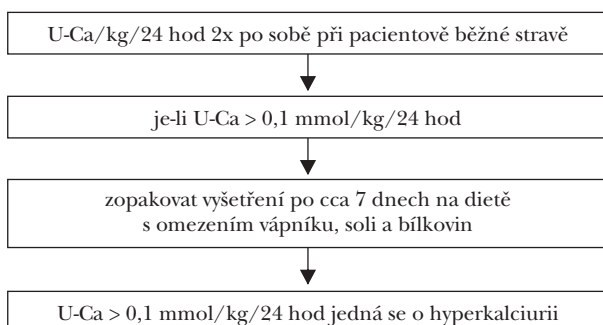
Tabulka 3

Doporučená vyšetření u pacientů s hyperkalciurií, upraveno dle Audrana et al. 2000 [19]

krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
moč a sediment (dg. mikroskopické hematurie)
zánětlivé markery: C-reaktivní protein, sedimentace erytrocytů
S-Na, K, Cl, Ca, P, alkalická fosfatáza (ALP), urea, kreatinin, PTH
U-Ca, P, Na, K, Cl /kg/24 hod
Ultrasonografie břišní dutiny
U-Ca,P/kg/24 hod dva dny po sobě; je-li sběr moči za 24 hod technicky obtížný, pak U-Ca/U-Cr
S-25-OH-vitamin D

Obr. 3

Laboratorní vyšetření zaměřená na diagnostiku hyperkalciurie, následující po vyšetřeních v tabulce 3.
Upraveno dle Audrana et al. 2000,
Chesneyho et al 2003, Stapletona 1994 [19,20,63]



kostní formace [99]. U dalších 16 mužů s IH byl nález snížené formace potvrzen [100]. V další studii u 6 mužů s IH byla patrná snížená formace, zvýšená resorpce a defektní mineralizace [101]. U 33 dospělých pacientů s IH vedlo histomorfometrické vyšetření vzorků kostní tkáně k nálezům zvýšené resorpce, zpomalené formace a opožděné mineralizace [102].

O IH bylo též uvažováno jako o rizikovém faktoru **růstové retardace** [25,53]. Toto nebylo jednoznačně potvrzeno [60, 93,103]. Riziko růstové retardace je přítomno u komplexních tubulopatií, nikoliv u IH [60].

Diagnóza IH

Diagnostický postup IH zahrnuje důkladnou anamnézu týkající se výskytu urolitiázy či poruch fosfokalciového metabolismu u pacienta a jeho příbuzenstva, výskytu fraktur, stravovacích návyků (příjem vápníku, soli, živočišných bílkovin) a subjektivních obtíží (hematurie, dysurie, polakisurie, mikro- či makroskopická hematurie, recidivující bolesti břicha, enuréza, u kojenců dráždivost a neklid). Laboratorní vyšetření sestává z rutinně prováděných testů a dalších, úzce zaměřených postupů (*tabulka 2 a obr. 3*). Přetřívá-li kalcie nad 0,1 mmol/kg/24 h i po týdenní dietě s omezením soli a vápníku, lze hovořit o IH [20,64]. Od r. 1975 byl též prováděn tzv. zátěžový test s vápníkem (calcium-loading test) k odlišení absorpční a renální hyperkalcie [23–25]. Princip spočíval v perorálním podání minimálně 1 000 mg kalcia po dietě s vyloučením vápníku a v následném hodnocení kalcie. Vzhledem k ne zcela přesnému vymezení Pakových kritérií [18–20] se od tohoto testu v současné době upouští.

Léčba

Cílem léčby IH je prevence urolitiázy/osteoporózy a vymizení klinických příznaků.

Z léčebných možností jsou k dispozici dietní opatření a medikamentózní terapie [18–20,30,43].

Základním dietním opatřením je omezení příjmu sodíku (pod 3 g/24h) a zvýšení příjmu draslíku, společně s dostatečným příjmem tekutin [18–20,43]. Příjem vápníku by neměl překročit denní doporučené normy pro daný věk. V žádném případě by neměl být příjem vápníku v potravě omezen pod 500 mg denně [19,43,104, 105]. Při dietě chudé vápníkem nejsou v zažívacím traktu vázány oxaláty na kalcium. Absorpce oxalátů je tím zvýšena, rozvíjí se hyperoxalurie a zvýšené riziko tvorby oxalátových konkrementů. Vysazení vápníku v potravě může tudíž paradoxně vést k tvorbě močových konkrementů a zároveň k demineralizaci skeletu [19, 104–106]. Příjem bílkovin by měl v dětském věku odpovídat obvyklým dietním doporučením [20].

V rámci medikamentózní terapie lze uvažovat o podávání citrátu draselného a chloridu draselného [43,46,107].

V indikovaných případech (urolitiáza, nízká BMD/osteoporóza) je účinná léčba thiazidovými diuretiky [18–20,30,43]. Hydrochlorothiazid zvyšuje tubulární reabsorpci vápníku, in vitro byl prokázán též jeho mitogenní účinek na osteoblasty [108]. V experimentu vedlo podávání hydrochlorothiazidu myším k nárůstu BMD [109]. U postmenopauzálních žen došlo po 2letém podávání hydrochlorothiazidu k snížení ztráty kostní hmoty [111], u mužů s IH a osteoporózou snižuje hydrochlorothiazid významně odpad vápníku v moči [111,112] a zvyšuje BMD [112]. U dětských pacientů s IH je podávání hydrochlorothiazidu v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den doporučováno jen tehdy, jsou-li předchozí kroky (dostatek tekutin, omezení sodíku a podávání draslíku) neúčinné [112]. Hydrochlorothiazid byl u dětí úspěšně podáván po dobu tří týdnů za účelem korekce hyperkalcie spojené s kostní resorpcí u 18 imobilizovaných pacientů [114]. U 30 dětí s IH ve věku 4–13 let byl hydrochlorothiazid podáván v dávce 1 mg/kg/den po dobu 2,5 ± 1,0 roku, kdy snížil odpad kalcia v moči a zvýšil obsah kostního minerálu [115]. U 18 dětí s IH (věk 6–16 let) vedlo 3 měsíční po-

dávání hydrochlorothiazidu k významnému poklesu kalcie a nárůstu BMD [117]. V dosud největší skupině dětí s IH (n = 101) ve věku 7,6 ± 3,6 roku došlo po roční terapii thiazidy k signifikantnímu nárůstu BMD a poklesu rizika zlomenin [30]. Mezi nežádoucí účinky léčby hydrochlorothiazidem patří příznaky metabolické poruchy (hypokalémie, hyponatremie, hypomagnezémie, hypochloremická alkalóza, hyperurikémie, glykosurie, hypercholesterolemie), mohou se též objevit zažívací obtíže jako nechutenství, nausea a dyspeptické obtíže [116]. Z tohoto důvodu je nutno léčbu hydrochlorothiazidem pečlivě zvažovat.

Závěr

IH a její důsledky představují medicínský a společenský problém, který nelze podceňovat. Vyšetření kalcie by mělo být samozřejmostí u všech pacientů s bolestmi břicha, hematurií, enurou či nízkou denzitou kostního minerálu.

Literatura

- Bushinsky DA. Calcium, magnesium, and phosphorus: Renal handling and urinary excretion. In Favus MJ, ed.: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5th edition. Washington DC, American Society for Bone and Mineral Research, 2003:97–105.
- Ghazali S, Baratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. Arch Dis Child 1974;49:97–101.
- Lavocat MP, Freycon MT, Muchrif M. Comparative study of 24-hour calciuria and urinary calcium/creatinine ratio in children over 4 years of age. Pediatrics 1992;47:565–568.
- Manz F, Keprt R, Larsen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. Pediatr. Nephrol. 1999;13:894–899.
- Sweid HA, Bagga A, Vaswani M, Vasudev V, et al. Urinary excretion of minerals, oxalate, and uric acid in north Indian children. Pediatr Nephrol 1997;11:189–192.
- Seifert-McLean CM, Cromer BA, Mosher G, Mahan JD. Urinary calcium excretion in healthy adolescents. J Adolesc Health Care 1989;10:300–304.
- Janda J, Feber J, Šikut M, et al. Stanovení indexu kalcium/kreatinin v moči u zdravých novorozenců, kojenců a dětí. Čs Pediatr 1992;47:353–356.
- Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr 1993;123:393–397.
- Bell NH, Yergey AL, Vieira NE, et al. Demonstration of a difference in urinary calcium, not calcium absorption, in black and white adolescents. J Bone Miner Res 1993;8:1111–1115.
- Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, et al. Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. Indian Pediatrics 1994;31:311–316.
- Esbjörner E, Jones IL. Urinary calcium excretion in Swedish children. Acta Paediatr 1995;84:156–159.
- Wong GW, Lam CW, Kwok MY, Mak TW. Urinary calcium excretion in Chinese adolescents. J Paediatr Child Health 1998;34:226–228.
- Vachvanichsanong P, Lebel L, Moore ES. Urinary calcium excretion in healthy Thai children. Pediatr Nephrol 2000;14:847–850.
- Safarinejad MR. Urinary mineral excretion in healthy Iranian children. Pediatr Nephrol 2003;18:140–144.
- O'Brien KO, Abrams SA, Stuff JE, et al. Variables related to urinary calcium excretion in young girls. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:8–12.
- Chan EL, Ho CS, MacDonald D, et al. Interrelationships between urinary sodium, calcium, hydroxyproline and serum PTH in healthy subjects. Acta Endocrinol 1992;127:242–245.
- Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children – how valid are the existing diagnostic criteria? Pediatr Nephrol 2004;19:577–582.
- Bataille P, Fardellone P, Ghazali A, et al. Pathophysiology and treatment of idiopathic hypercalciuria. Curr Opin Rheumatol 1998;10:373–378.
- Audran M, Legrand P. Hypercalciuria. Joint Bone Spine.2000; 67:509–515.
- Chesney RW, Jones DP. Hypercalciuria. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H. (eds.) Pediatric Bone. Biology and Diseases. Academic Press, San Diego, 2003; 642–644.
- Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. Kidney Int 2000;57:787–793.
- Wills N, Fong P. CIC chloride channels in epithelia: Recent progress and remaining puzzles. News Physiol Sci 2001;16:161–166.
- Pak CYC, Ohata M, Lawrence E, Snyder W. The hypercalciurias: causes, parathyroid functions and idiopathic criteria. J Clin Invest 1974; 54:387–400.
- Coe F, Bushinsky D. Pathophysiology of hypercalciuria. Am J Physiol 1984;247:F1–F13.
- Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, et al. Idiopathic hypercalciuria in children. Acta Paediatr. Scand. 1987;76:271–278.
- García-Nieto VM, Rodrigo Jimenez MD. Idiopathic hypercalciuria. How does one find exit from the labyrinth? An Esp Pediatr 1997;47:568–574.

27. Harangi F, Mehesh K. Family investigations in idiopathic hypercalciuria. *Eur J Pediatr* 1993;152:64–68.
28. Aladjem M, Barr J, Lahat E, Bistrizter T. Renal and absorptive hypercalciuria: A metabolic disturbance with varying and interchanging modes of expression. *Pediatrics* 1996;97:216–219.
29. Melian JS, Garcia-Nieto V, Sosa AM. Inheritance and prevalence of hypercalciuria in the children from the island of La Gomera. *Nefrologia* 2000;20:510–516.
30. Langman CB. Hypercalciuria and bone involvement in children. *Bone* 2005;36:Suppl 1:S11.
31. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, et al. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. *J Clin Invest* 1993;91:661–667.
32. Favus MJ. Hypercalciuria: lessons from studies of genetic hypercalciuric rats. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:S54–58.
33. Krieger NS, Stathopoulos VM, Bushinsky DA. Increased sensitivity to 1,25(OH)₂D₃ in bone from genetic hypercalciuric rats. *Am J Physiol* 1996;271:C130–135.
34. Yao J, Kathalia P, Bushinsky DA, Favus MJ. Hyperresponsiveness of vitamin D receptor gene expression to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. A new characteristic of genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Clin Invest* 1998;101:2223–2232.
35. Scott P, Ouimet D, Valiquette L, Guay G, et al. Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1007–1013.
36. Jackman SV, Kibel AS, Ouworle CA, Moore RG, et al. Familial calcium stone disease: TaqI polymorphism and the vitamin D receptor. *J Endourol* 1999;13:313–316.
37. Vezzoli G, Soldati L, Proverbio MC, Adamo D, et al. Polymorphism of vitamin D receptor gene start codon in patients with calcium kidney stones. *J Nephrol* 2002;15:158–164.
38. Heilberg IP, Teixeira SH, Martini LA, Boim MA. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in hypercalciuric calcium-stone-forming patients. *Nephron* 2002;90:51–57.
39. Zerwekh JE, Hughes MR, Reed BY, Breslau NA, et al. Evidence for normal vitamin D receptor messenger ribonucleic acid and genotype in absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2960–2965.
40. Zerwekh JE, Reed BY, Heller HJ, Gonzalez GB, et al. Normal vitamin D receptor concentration and responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in skin fibroblasts from patients with absorptive hypercalciuria. *Miner Electrolyte Metab* 1998;24:307–313.
41. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Gonen S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in hypercalciuric children. *Pediatr Nephrol* 2004;19:724–727.
42. Weisinger J. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int* 1996; 49:1507–1518.
43. Reusz G. Idiopathic hypercalciuria in childhood. *Orv Hetil* 1998;139:2957–2962.
44. Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *1997;100:675–681.*
45. Polito C, La Manna A, Maiello R, Nappi B, et al. Urinary sodium and potassium excretion in idiopathic hypercalciuria of children. *Nephron* 2002;91:7–12.
46. Alon US, Berenbom A. Idiopathic hypercalciuria of childhood. 4- to 11-year outcome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1011–1015.
47. Garcia-Nieto V, Monge M, Hernandez Hernandez L, Callejon A, et al. Study of the renal acidification capacity in children diagnosed of idiopathic hypercalciuria. *Nefrologia* 2003;23:219–224.
48. Stapleton FB, Chesney RW, Behrman AT, Miller LA. Increased urinary excretion of renal N-acetyl-beta-glucosaminidase in hypercalciuria. *Am J Dis Child* 1985;139:950–952.
49. Turkmen M, Kavukcu S, Islek H, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in rabbits with experimental hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:481–484.
50. Tekin N, Kural N, Torun M. Renal function in children with hypercalciuria. *Turk J Pediatr* 1997;39:335–339.
51. Kavukcu S, Aydin A, Turkmen M, Akhunlar H, et al. Investigation of relationship between idiopathic hypercalciuria and urinary enzyme activities. *J Assoc Physicians India* 1998;46:784–755.
52. Sikora P, Glatz S, Beck BB, et al. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis, or risk of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:996–999.
53. Skálová S, Palička V, Kutlík Š. Bone mineral density and urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology* 2005;10:99–102.
54. Petrucci M, Scott P, Ouimet D, Trouve ML, et al. Evaluation of the calcium-sensing receptor gene in idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;58:38–42.
55. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, Soldati L, et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2517–2523.
56. Ghazali A, Fuentes V, Desaint C, et al. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:32–38.
57. Pacifici R. Idiopathic hypercalciuria and osteoporosis – distinct clinical manifestations of increased cytokine-induced bone resorption? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:29–31.
58. Weisinger J, Alonzo E, Bellorin-Font C, Blasini A, et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 1996;49:244–250.
59. Pacifici R, Rifas L, Teitelbaum S, Slatopolsky E, et al. Spontaneous release of interleukin –1 from human blood monocytes reflects bone formation in idiopathic osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4616–4620.
60. Haffner D, Weinfurth A, Manz F, et al. Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders. *Nephron* 1999;83:250–260.
61. Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, et al. Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr. Nephrol.* 2000;15:211–214.
62. Penido MG, Diniz JS, Moreira ML, et al. Idiopathic hypercalciuria: presentation of 471 cases. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77:101–104.
63. Štarha J. Idiopatická hyperkalciurie – příčina hematurie u dětí. *Čs Pediatr* 1991;46:301–302.
64. Stapleton FB. Hematuria associated with hypercalciuria and hyperuricosuria: A practical approach. *Pediatr Nephrol* 1994;8:756–761.
65. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol* 1994;152:1226–1228.
66. Pace G, Aceto G, Cormio L, Traficante A, et al. Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:111–114.
67. Valenti G, Laera A, Pace G, Aceto G, et al. Urinary aquaporin 2 and calciuria correlate with the severity of enuresis in children. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1873–1881.
68. Aceto G, Penza R, Coccioli MS, Palumbo F, et al. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalciuria: a multicenter study. *J Urol* 2003;170:1670–1673.
69. Garcia-Nieto V, Nuros de Fuentes M, Quintero M, et al. Nephrocalcinosis and idiopathic hypercalciuria. *Chil Nephrol Urol* 1991;11:199–202.
70. Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie *Pediatr Nephrol* 2000;14:1016–1021.
71. Polito C, Cioce F, La Manna A, Maiello R, et al. Renal calyceal microlithiasis: clinical presentation may precede sonographic evidence. *Clin Pediatr* 1999; 38:521–524.
72. Escobano J, Balaguer A, Martin R, Feliu A, Espax R. Childhood idiopathic hypercalciuria – clinical significance of renal calyceal microlithiasis and risk of calcium nephrolithiasis. *Scan J Urol Nephrol* 2004;38:422–426.
73. Giannini S, Nobile M, Sella S, Dalle Carbonare L. Bone disease in primary hypercalciuria. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:229–248.
74. Lawoyin S, Sismilich S, Browne B, Pak C. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism* 1979;28:1250–1254.
75. Lindergard B, Collen S, Mansson W, Rademark C, et al. Calcium loading test and bone disease in patients with urolithiasis. *Proc EDTA* 1983;20:460–465.
76. Bataille P, Achard J, Fournier A, Boudailliez B, et al. Diet, vitamin D, vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39:1193–1205.
77. Zanchetta JR, Rodriguez G, Negri AL, del Valle E, Spivackow FR. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron* 1996;73: 557–260.
78. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Calo L, et al. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 1998;50:94–100.
79. Vezzoli G, Rubiniacci A, Bianchini C, Arcidiacono T, et al. Intestinal calcium absorption is associated with bone mass in stone-forming women with idiopathic hypercalciuria. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1177–1183.
80. Martini LA, Cuppari L, Colugnati FA, Sigulem DM, et al. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. *Clin Nephrol* 2000;54:85–93.
81. Misael da Silva AM, dos Reis LM, Pereira RC, et al. Bone involvement in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 2002;57:183–191.
82. Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L, et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2003;149:209–213.
83. Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P, et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2002;59:865–869.
84. Vezzoli G, Soldati L, Arcidiacono T, Terranegra A, Biasion R, et al. Urinary calcium is a determinant of bone mineral density in elderly men participating in the InCHIANTI study. *Kidney Int* 2005;67:2006–2014.
85. Melton LJ III, Crowson CS, Khosla S, Wilson DS, et al. Fracture risk among patients with urolithiasis: a population-based cohort study. *Kidney International* 1998;53:459–464.
86. Lettgen G, Rasche P, Reiners C. Bone mineral density in hypercalciuric children and adolescents. Influence of thiazide therapy. *Mscrh Kindreheilk* 1995;143: 46–49.
87. Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997;11:578–583.
88. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Ferrandez C. Bone loss in children with idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1998;78:341–342.
89. Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1396–1401.

90. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Monge M, Garcia-Rodriguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract* 2003;94:89–93.
91. Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinamba AL, et al. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:133–139.
92. Perrone H, Marone M, Bianco A, et al. Bone mineral density in hypercalciuric children: A 5 year follow-up (Abstract) *Pediatr Nephrol* 2002;17:C121.
93. Polito C, Iolascon G, Nappi B, et al. Growth and bone mineral density in long-lasting idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 2003;18:545–547.
94. Penido MG, Lima EM, Souto MF, et al. Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol* 2005;20:Epub ahead of print.
95. Arden N, Cooper C. Present and future of osteoporosis: epidemiology. In: Meunier PJ (ed.) *Osteoporosis: Diagnosis and Management*. Martin Dunitz, London, 1998;1–16.
96. Mora S, Bachrach L, Gilsanz V. Noninvasive techniques for bone mass measurements. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Juppner H. (eds.) *Pediatric Bone. Biology and Diseases*. Academic Press, San Diego, 2003;303–324.
97. Leib ES, Lewiceki EM, Binkley N, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004;7:1–6.
98. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom* 2004;7:17–26.
99. Malluche H, Tschoepe W, Ritz E, et al. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:654–658.
100. Zerwekh J, Sakhaee K, Breslau N, et al. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: Further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Osteoporosis Int* 1992;2:128–134.
101. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, et al. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 1994;45:175–182.
102. Steiniche T, Mosekilde L, Christensen M, Melsen F. A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patients with recurrent stone formation and idiopathic hypercalciuria. *APMIS* 1989;97:309–316.
103. Harangi F, Széld Z. Normal body height in hypercalciuric children. *Orv Hetil* 1991;132:2497–2498.
104. Heller HJ. The role of calcium in the prevention of kidney stones. *J Am Coll Nutr* 1999;18:373S–378S.
105. Martini LA. Stop dietary calcium restriction in kidney stone-forming patients. *Nutr Rev* 2002;60:212–214.
106. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77–84.
107. Pak CY, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. *J Urol* 2002;168:31–34.
108. Lau KHW, Song XD, Ochi M, Wergedal JE. Mitogenic action of hydrochlorothiazide on human osteoblasts *in vitro*: requirement for platelet-derived growth factor. *Calcif Tissue Int* 1996;59:505–510.
109. Broulik PD. Hydrochlorothiazide prevents bone loss in castrated male mice. *Endocr Regul* 1997;31:37–40.
110. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000;109:362–70.
111. Adams J, Song C, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999;130:658–660.
112. Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, et al. Bone mineral density changes in hypercalciuric osteoporotic men treated with thiazide diuretics. *Joint Bone Spine* 2004;71:51–55.
113. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol* 2004;19:516–520.
114. Bentur L, Alon U, Berant M. Hypercalciuria in chronically institutionalized bedridden children: frequency, predictive factors and response to treatment with thiazides. *Int J Pediatr Nephrol* 1987;8:29–34.
115. Voskaki I, Al Quadreh A, Mengreli Ch, Sbyrakis S. Effect of hydrochlorothiazide on renal hypercalciuria. *Child Nephrol Urol* 1992;12:6–9.
116. Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltenyi M. Hydrochlorothiazide treatment of children with hypercalciuria: Effects and side effects. *Pediatr Nephrol* 1993;7:699–702.
117. Reusz GS, Dobos M, Vasarhelyi B, et al. Sodium transport and bone mineral density in hypercalciuria with thiazide treatment. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:30–34.