

Hipercalciuria renal: ¿Difiere de la hipercalciuria idiopática?

Renal hypercalciuria: ¿Is it different from idiopathic hypercalciuria?

Francisco Rodolfo Spivacow¹, Elisa Del Valle¹, Ariadna de Brum¹, Natalia Di Lello¹

ABSTRACT

Introducción: Idiopathic hypercalciuria is the leading risk factor in oxalo-calcium stones and a secondary cause of osteoporosis. It occurs in families with a probably polygenic trait, which involves alterations in intestinal, bone, and renal calcium management. Some studies suggest that more than 50% of calcium excretion is genetically determined, most frequently observed in first-degree relatives. The objective of our study was to evaluate whether there are clinical, biochemical, and densitometric differences between patients with renal hypercalciuria and idiopathic hypercalciuria. **Material and methods:** 112 hypercalciuric patients were included, half with elevated PTH. **Results:** Renal hypercalciuric patients, Group I (n = 56) were older (p < 0.001) and heavier (p < 0.05) than patients with idiopathic hypercalciuria Group II (n = 56). A higher level of iPTH (p < 0.001) and serum crosslap (p < 0.05) was presented in patients with renal hypercalciuria. No significant differences were found between the groups in the presence of kidney stones and bone density. According to the presence (n = 32) or absence (n = 24) of kidney stones in Group I (renal hypercalciuria), there were also no significant changes. **Conclusion:** renal hypercalciuria is a variant of idiopathic hypercalciuria, which to date does not show significant differences with the remaining

variants of idiopathic hypercalciuria. Prospective studies with longer-term follow-ups, including genetic evaluation, will confirm the existence or absence of these differences.

Keywords: Renal hypercalciuria; difference with idiopathic hypercalciuria

RESUMEN

Introducción: La hipercalciuria idiopática es el principal factor de riesgo en litiasis oxalocálcica y una causa secundaria de osteoporosis. Se presenta en familias, con rasgo probablemente poligénico, que involucra alteraciones en el manejo intestinal, óseo y renal del calcio. Algunos estudios sugieren que más del 50% de la excreción de calcio está determinada genéticamente, se observa con mayor frecuencia en familiares de primer grado. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si existen diferencias clínicas, bioquímicas y densitométricas entre pacientes con hipercalciuria renal e hipercalciuria idiopática. **Material y Métodos:** se incluyeron 112 pacientes hipercalciúricos, la mitad con PTH elevada. **Resultados:** Los pacientes hipercalciúricos renales, Grupo I (n = 56) fueron mayores en edad (p < 0,001) y peso (p < 0,05) que los pacientes con hipercalciuria idiopática Grupo II (n = 56). Se confirmó un mayor nivel de PTHi (p < 0,001) y crosslap sérico (p < 0,05) en pacientes con hipercalciuria renal. No se encontraron diferencias

Correspondencia:
Gamze Ergun Sezer
ORCID:
0000-0003-1605-7231
dgamze.ege@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-11-2023
Corregido: 17-11-2024
Aceptado: 24-07-2024

1) Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Universidad del Salvador (USAL), Buenos Aires, Argentina.

significativas entre los grupos en la presencia de litiasis renal y densidad ósea. Según la presencia ($n = 32$) o ausencia ($n = 24$) de litiasis renal en el Grupo I (hipercalciuria renal), tampoco hubo cambios significativos. **Conclusión:** la hipercalciuria renal es una variante de la hipercalciuria idiopática que, hasta el presente, no muestra diferencias significativas con las variantes restantes de hipercalciuria idiopática. Estudios prospectivos con seguimientos a más largo plazo, incluida una evaluación genética, permitirán confirmar la existencia o no de estas diferencias.

Palabras Clave: Hipercalciuria renal; diferencia con hipercalciuria idiopática

INTRODUCCIÓN

La hipercalciuria idiopática (HI) es el principal factor de riesgo en la formación de cálculos renales y una causa secundaria de osteoporosis ^(1,2). Su origen, tiene un fuerte componente hereditario, probablemente de tipo poligénico, que implica alteraciones en el manejo del calcio, por parte del intestino, el hueso y el riñón ⁽³⁾. Se han evaluados varios genes candidatos para detectar una posible asociación entre la litiasis renal y la HI; algunos incluyen: el receptor de vitamina D, el receptor sensor de calcio (RsCa) ^(4,5); el receptor del canal TRPV5 ⁽⁶⁾ el cotransportador de fosfato de sodio (NPT2a) ⁽⁷⁾ e integrinas de membrana de unión estrecha, incluidas las claudinas ⁽⁸⁾. Consideramos HI a una excreción de calcio mayor a 220 mg/día y 300 mg/día (media + 2 DS) en mujeres y hombres respectivamente ⁽⁹⁾. Nuestro grupo divide las hipercalciurias en dos tipos, luego de seguir una dieta específica, hipercalciuria dieta dependiente (que se corrige con la dieta) e hipercalciuria dieta independiente (persiste la hipercalciuria por encima los valores de corte). Dentro de esta última, cuando se acompaña de un hiperparatiroidismo secundario, la consideramos hipercalciuria renal, HR ⁽¹⁰⁾. En este tipo de hipercalciuria, existe un defecto primario en el transporte de calcio a nivel tubular, que facilita la pérdida de calcio urinario, con un aumento compensatorio en la absorción de calcio desde el intestino y movilización desde el hueso ⁽¹¹⁾. Esta variante de HI con hiperparatiroidismo secundario y calcio sérico normal podría tener algunas características diferentes con respecto a las otras variantes de hipercalciuria idiopática.

En este sentido nos propusimos, cómo objetivo, evaluar las características clínicas, bioquímicas y densitométricas de la hipercalciuria renal y evaluar si hay diferencias con la hipercalciuria idiopática.

MATERIALES Y MÉTODOS

De 2015 al 2021 realizamos un estudio transversal retrospectivo, en pacientes con hipercalciuria idiopática con o sin litiasis renal. Todos los pacientes llenaron un formulario con su historia de salud personal y familiar. La presencia de litiasis renal fue confirmada mediante radiografía, ecografía y/o tomografía computada, o mediante eliminación espontánea o quirúrgica de los cálculos. Los pacientes con litiasis renal fueron evaluados, al menos un mes después del último episodio sintomático, y no más allá de 12 meses del mismo. La hipercalciuria idiopática, en personas no litíasicas, se diagnosticó en el contexto de la evaluación del metabolismo óseo. Se excluyeron los pacientes con clearance de creatinina (ClCr) inferior a 60 ml/min (corregido por 1,73 m² de superficie corporal), así como aquellos con inmovilización prolongada o que reciban fármacos que alteraren el metabolismo óseo, como corticoides, diuréticos y anticonvulsivantes. Los pacientes con antecedentes de litiasis renal, de nuestra base de datos, fueron evaluados siguiendo un protocolo ambulatorio, en el que se les solicitó continuar con su dieta habitual e ingesta de líquidos. Los niveles de vitamina D estuvieron en rango (≥ 30 ng/dl) en la mayoría de los pacientes. Cuando hubo deficiencia, fue corregida con la administración de vitamina D (ergocalciferol o colecalciferol) en gotas semanales. Para reducir el sesgo, se obtuvieron dos muestras de orina de 24 h en días consecutivos. Estas dos muestras de orina de 24 h se conservaron en recipientes de plástico refrigerados sin aditivos. Cómo ya mencionamos, la hipercalciuria idiopática se diagnosticó cuando la calciuria fue superior a 220 mg/día en mujeres y 300 mg/día en hombres o 4 mg/kg de peso corporal, en ambos sexos. Una vez confirmada la HI en las dos muestras de orina de 24hs, todos los pacientes con o sin litiasis renal, recolectaron una tercera muestra, después de una dieta controlada de 4 días, que contenía, sodio 120 mMol, potasio 100 mMol, calcio 800-1000 mg y proteína < 1 gr/Kg de peso por día. Esta última muestra la utilizamos para confirmar la hipercalciuria y su falta de respuesta a la dieta. De acuerdo con los resultados luego de esta dieta, consideramos:

-Hipercalciuria dieta-dependiente (HI DD) cuando la calciuria se redujo por debajo de los 3 mg/kg de peso (7,5 mmol/24 h) o <200 mg de Ca en orina de 24 h, e -hipercalcemia dieta-independiente (HI DI) cuando la calciuria fue mayor a estos valores de corte. Además de las recolecciones de orina, después de la tercera muestra, se realizó una extracción de sangre y mediciones de densitometría ósea. Los marcadores en sangre consistieron en calcio sérico, calcio iónico, fósforo sérico, PTH intacta (PTHi), osteocalcina, BGP, fosfatasa alcalina total (FAL), fosfatasa alcalina ósea (FAIO), crosslaps sérico (CTX) y 25 OH vitamina D. En las muestras de orina de 24 horas se midió calcio, creatinina y sodio.

Se incluyeron 112 pacientes con hipercalciuria idiopática, de los cuales 56 (50%) presentaron PTHi elevada, en dos muestras de sangre y fueron considerados como pacientes con HR, Grupo I. En este grupo I, 32 (57,1%) presentaron antecedentes de litiasis renal y 24 (42,9%) no. Los pacientes hipercalciúricos con PTH normal, ingresaron al grupo II, 56 (50%), de ellos 32 (57,1%) tenían antecedentes de litiasis renal y 24 (42,9%) no. Es de destacar que todos los pacientes presentaron valores normales de calcio sérico, calcio iónico y fósforo, para descartar un hiperparatiroidismo primario. Se intentó, en el estudio, tener una distribución de pacientes, con proporciones similares en los dos grupos.

El calcio en suero y orina se midió mediante el método de electrodo selectivo de iones (ISE) utilizando un analizador automatizado Synchron CX3 (Beckman, Beckman Instruments Inc. Brea, California, EE. UU.). Valores normales (VN) de calcio sérico: 8,8-10,5 mg/dl, calcio urinario: < 220 mg/24 h en mujeres y < 300 mg/24 h en hombres. Tanto en sangre como en orina se midieron el sodio y el potasio con el analizador automatizado CX3, valores normales: sodio sérico: 136 – 145 mEq/L, potasio sérico: 3,5 – 5,1 mEq/L, sodio en orina hasta 150 mEq/L y potasio en orina 25 -125 mEq/L. La creatinina (método cinético de Jaffé), VN: 0,6 – 1,1 mg/dl, y el fosfato (UV) se midió utilizando el analizador automatizado CCX Spectrum (Abbott Labs. EE. UU.), VN de fosfato: 2,7 – 4,5 mg/dl. La fosfatasa alcalina total (FAL) y su isoenzima ósea (FAIO) se evaluaron con método cinético, VN: 90 - 280 UI/L y 20 - 48% respectivamente. Crosslaps sérico (CTX): electroquimioluminiscencia, VN: 556 ± 226 pg/ml. 25 OH vitamina D, quimioluminiscencia, VN: 20 - 40 ng/ml.

Osteocalcina, BGP: electroquimioluminiscencia, VN: 11 - 43 ng/ml, parathormona intacta, PTHi: electroquimioluminiscencia, VN: 10 – 65 pg/ml.

La densidad mineral ósea (DMO) se evaluó mediante absorciometría de rayos X (DXA) utilizando el densitómetro Lunar Prodigy (Lunar Corporation, General Electric, Madison, WI, EE. UU.), con mediciones en columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF). Se definió osteopenia a un Tscore entre -1 y -2,5 y osteoporosis cuando el Tscore fue ≤ -2,5 en columna lumbar (CL) o cuello de fémur (CF).

Todos los pacientes fueron mayores de 18 años y no presentaban infección urinaria. Para el presente estudio no se incluyó la presencia de nefrocalcinosis o riñón en esponja.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. El formulario de consentimiento informado y el protocolo fueron revisados y aprobados por el Comité de Revisión Institucional del Instituto de Investigaciones Metabólicas.

Análisis estadístico

Se evaluó la media y el desvío estándar. En todas las variables estadísticas numéricas se aplicaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro Wilk para evaluar normalidad, según el tamaño de la muestra. Una vez confirmada la hipótesis nula se aplicó análisis factorial de varianza, ANOVA para variables paramétricas y test de Friedman para variables no paramétricas. Se consideró como cambio significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características demográficas de ambos grupos se muestran en la **Tabla 1**.

En el Grupo I se observa que los pacientes con hipercalciuria renal son mayores que los pacientes con HI idiopática (59.7 ± 9.1 , vs 53.6 ± 7.3 años), $p < 0,001$ y si bien persiste una mayor edad, también en los varones del Grupo I, (55.4 ± 16 , vs 45 ± 15 años), el pequeño número de estos no permitió encontrar diferencias estadísticamente significativas. El mismo resultado se observa con el peso, que fue mayor en las mujeres con HR, $p < 0,05$, que las pacientes con HI idiopática. Curiosamente el IMC no fue diferente entre el Grupo I y II, tanto en mujeres como varones. La **Tabla 2** muestra las características clínicas y los parámetros bioquímicos en ambos grupos.

No se encontraron diferencias significativas,

en la presencia de litiasis renal, osteopenia u osteoporosis en ambos Grupos. Si, por definición, los pacientes del grupo I (HR) presentaron mayor valor de PTHi (77.7 ± 11 vs 32.6 pg/ml), $p < 0.001$, y también en este Grupo I se encontró mayor CTX (509 ± 254 vs 417.1 ± 232 pg/ml), $p < 0,05$, que en el

Grupo II. En la **Tabla 3** se analizan los parámetros bioquímicos en el Grupo I, entre pacientes con y sin litiasis renal (32 vs 24 pacientes).

No encontramos diferencias en la calciuria, en la calcemia y fosfatemia, cómo tampoco en parámetros del remodelado óseo. Si hubo

Tabla 1: Características demográficas en HR (Grupo I) e hipercalciuria idiopática (Grupo II)

	Grupo I	Grupo II		Grupo I	Grupo II	
	Mujeres	Mujeres	p	Hombres	Hombres	p
n	51	51	NS	5	5	NS
Edad (años)	59.7 ± 9.1	53.6 ± 7.3	0.001	55.4 ± 16	45 ± 15	NS
Altura (m)	1.59 ± 0.05	1.59 ± 0.06	NS	1.79 ± 0.09	1.76 ± 0.02	NS
Peso (kg)	61.6 ± 11.4	57.5 ± 8.3	< 0.05	86 ± 16.9	78.4 ± 16	NS
IMC (Peso/altura ²)	25.1 ± 2.1	24.1 ± 4.3	NS	26.7 ± 4.4	26.8 ± 3.5	NS

Tabla 2: Clínica y parámetros bioquímicos en Grupo I y II

Parámetros	HR Grupo I (n=56)	HI Grupo II (n=56)	p
Litiasis Renal	32 (57.1%)	32 (57.1%)	NS
Osteopenia	26/52 (50%)	23/56 (41%)	NS
Osteoporosis	11/52 (21.1%)	10/56 (17.9%)	NS
Creatinina (mg/dl)	0.81 ± 0.13	0.88 ± 0.1	NS
Calcemia (mg/dl)	9.6 ± 0.2	9.6 ± 0.3	NS
Fosfatemia (mg/dl)	3.5 ± 0.5	3.7 ± 0.4	NS
PTHi (pg/ml)	77.7 ± 11	32.6 ± 7.6	< 0.001
Calciuria (mg/24h)	310.8 ± 60	308 ± 86	NS
Calcio/kg peso	4.82 ± 1.1	5.0 ± 1.3	NS
Sodio (mEq/24 h)	138.5 ± 56	144.6 ± 56	NS
FAL (UI/L)	172 ± 81	167 ± 37	NS
FAIO (%)	32.6 ± 43	37.9 ± 14	NS
BGP (ng/ml)	24.6 ± 10.2	20.5 ± 10.8	NS
CTX (pg/ml)	509 ± 254	417.1 ± 232	< 0.05
25 OHD (ng/dl)	28.2 ± 10.2	29.0 ± 6.5	NS

FAL: fosfatasa alcalina, FAIO: fosfatasa alcalina óseo específica, BGP: osteocalcina, CTX: telopeptido sérico, 25 OHD: 25 (OH)₂ Vitamina D₃.

Tabla 3: HR Group I: parámetros bioquímicos en pacientes con y sin litiasis renal (n=56)

Parámetros	HR-LR (n=32)	HR-NLR (n=24)	p
Clearance Creatinina (ml/min)	91.9 ± 19	89.5 ± 19	NS
Calcemia (mg/dl)	9.3 ± 0.2	9.1 ± 0.2	NS
Calcio Iónico (mg/dl)	4.6 ± 0.2	4.5 ± 0.1	NS
Fosfatemia (mg/dl)	3.4 ± 0.5	3.5 ± 0.6	NS
PTHi (pg/ml)	76.9 ± 12	73 ± 9.0	NS
CTX (pg/ml)	503 ± 272	525 ± 231	NS
Calciuria (mg/24h)	302 ± 57	303 ± 65	NS
Sodio urinario (mEq/24 h)	144.1 ± 58	124.4 ± 53	NS
Calcio urinario/kg peso/24h	4.58 ± 1.1	4.8 ± 1.0	NS
Volumen urinario 24 h (ml/24h)	2098 ± 567	2354 ± 729	NS

HR-LR: hipercalciuria renal con litiasis renal, RH-NLR: hipercalciuria renal sin litiasis renal, PTHi: parathormona intacta

un pequeño aumento del sodio urinario (144 ± 58 vs 124 ± 54 mEq/24 hs), que no alcanzó diferencias significativas, en los pacientes con LR. Los pacientes con litiasis renal presentaron antecedentes familiares de nefrolitiasis en un

34,5% vs un 12% de los no litiasicos, $p < 0.05$. La DMO no varió en forma significativa en columna lumbar o cuello de fémur entre los pacientes con HI renal e HI idiopática tanto en mujeres como en hombres, **Tabla 4**.

Tabla 4: DMO en HR e HI en mujeres y hombres

	Col. Lumbar	Tscore	C. Fémur	Tscore
HR-LR				
Mujeres n: 51	$0,974 \pm 0,155$	1,87	$0,766 \pm 0,115$	-0,3
HR-LR				
Hombres n: 5	$1,090 \pm 0,339$	-0,98	$0,816 \pm 0,105$	-1,8
HI				
Mujeres n: 51	$1,006 \pm 0,155$	-1,87	$0,756 \pm 0,113$	-0,33
HI				
Hombres n: 5	$1,0792 \pm 0,439$	-0,98	$0,820 \pm 0,206$	-1,8

DISCUSIÓN

Desde que se relacionó la litiasis renal con la HI ⁽¹²⁾ y después que Albright definiera a la hipercalcemia idiopática como una entidad patológica ⁽¹³⁾, hubo varios intentos de clasificar la hipercalcemia según la fisiopatología, postura que nuestro grupo adopta para optimizar el tratamiento, evitando el uso de tiazidas en todos los casos ⁽¹⁴⁾. Otros consideran que, dado que la hipercalcemia idiopática produce una alteración generalizada en el manejo del calcio, tanto intestinal como renal, con riesgo de pérdida ósea, intentar separar a los pacientes en aquellos con hipercalcemia, tanto absorptiva como renal no es clínicamente útil ⁽¹⁵⁾. Nuestro grupo define HI cuando tres orinas de 24 hs superan los valores de corte, con una de las muestras con una dieta específica. Una vez descartada la influencia de la dieta, se requieren dos valores elevados de PTHi para considerarla como hipercalcemia renal. Esta variante es causada por una alteración en la reabsorción tubular de calcio. Esta pérdida renal reduce el calcio sérico y estimula en forma secundaria la secreción de PTHi. En consecuencia, aumenta la síntesis de $1,25$ (OH) 2 D 3 , que provoca una mayor absorción intestinal de calcio y movilización de calcio del hueso, manteniendo el calcio sérico en rango normal. Se desconoce la patogénesis de la pérdida renal de calcio. Se han mencionado varios factores en la HR, incluido el exceso de sal de la dieta y el exceso de prostaglandinas urinarias ⁽¹⁶⁾. Renkema

y col. ⁽⁶⁾ han demostrado que la ablación del gen TRPV5, en ratones, conduce a una hipercalcemia severa, lo que sugiere que el TRPV5 podría ser un gen involucrado en la hipercalcemia renal en humanos. Algunos autores sostienen que la hipercalcemia renal es causada por mutaciones activas o inactivas del receptor sensor de calcio (RsCa) en las células tubulares renales ^(17,18). A diferencia del hiperparatiroidismo primario, los pacientes con hipercalcemia renal tienen niveles de calcio sérico, calcio iónico y fósforo, normales, mientras que en el caso del hiperparatiroidismo normocalcémico, el cual podría sospecharse en estos casos, la hipercalcemia siempre está ausente. Otra posibilidad fisiopatológica, se basa en los canales paracelulares tubulares, que se encuentran en uniones estrechas y que desempeñan un papel importante en los flujos iónicos transepiteliales. Esta vía incluye un elevado número de proteínas, como las claudinas ^(19,20). Dentro del epitelio renal, las claudinas dan como resultado una selectividad iónica en las uniones estrechas. La rama gruesa ascendente del asa de Henle (ATLH) es el segmento más importante para la reabsorción de calcio en los túbulos renales. Sus células crean una barrera impermeable, transportan activamente sodio y cloro a través de una vía transcelular y proporcionan una vía paracelular para la reabsorción selectiva de calcio ⁽²¹⁾.

La hipercalcemia renal es poco frecuente, ocurriendo, según diferentes series, entre un

8 o 9% de los pacientes con litiasis renal ^(11,22). Coincidimos con el concepto de Vezzoli y col. ⁽²²⁾ que la hipercalciuria idiopática es una alteración única, con diferentes variantes. Sin embargo, considerando que hay poca información en la literatura médica, sobre una descripción clínica completa de la variante renal con su hiperparatiroidismo secundario, nos propusimos evaluar posibles diferencias con la variante de HI sin respuesta a la dieta y sin aumento de la PTHi.

Nuestro estudio incluyó 56 pacientes con hipercalciuria renal y 56 con hipercalciuria idiopática sin valores elevados de PTHi. La diferencia en la distribución por sexo (mujer-hombre 10:1), es posible debido al sesgo, de nuestra institución médica, especializada en osteopatías, que afectan con más frecuencia a las mujeres. Los pacientes con HR eran de mayor edad y peso, aunque no hubo cambios en el IMC en ambos grupos. Tampoco se pudo demostrar diferencias en la presencia de litiasis renal, osteopenia u osteoporosis.

Los pacientes con HR tuvieron mayor CTX sérico, probablemente causada por la acción de la PTHi sobre el hueso, aunque sin diferencias en el calcio sérico, fósforo, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea y en la calciuria. No encontramos, una explicación adecuada, para justificar la falta de diferencia en la masa ósea, a pesar de un CTX más alto, en la HR. Los pacientes con hipercalciuria renal con o sin litiasis no tuvieron otras diferencias significativas en los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo. Al parecer en la HR el hiperparatiroidismo secundario no aumentaría la litogénesis, ni la aparición de osteopenia u osteoporosis. Dado que se trata de un estudio de corte retrospectivo, el seguimiento a largo plazo podría mostrar un aumento en la pérdida ósea u otras diferencias significativas en la hipercalciuria renal con respecto al resto de pacientes con hipercalciuria idiopática. Las limitaciones de nuestro estudio, por lo tanto, son el número de pacientes que no alcanzó para demostrar en forma concreta, si existen diferencias más específicas entre los grupos. Sobre todo, al dividirlos con y sin litiasis renal. Otro inconveniente es que hubo pocos pacientes del sexo masculino para ser más precisos en el análisis de los resultados.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con hipercalciuria renal

no se diferenciaron de los pacientes con HI en los resultados clínicos, bioquímicos y densitométricos. Esto significa, que aquellos pacientes hipercalciúricos que no responden a la dieta, deben ser tratados con diuréticos tiazídicos ya sea si presentan HI idiopática o bien HR. Por último, nos queda la duda si la hipercalciuria renal podría considerarse una variante temprana del hiperparatiroidismo primario causado por mutaciones en el receptor sensor de calcio. Estudios genéticos y de biología molecular seguramente aclararán su origen en el futuro. Se deberían realizar más estudios, con mayor número de pacientes y con seguimiento a largo plazo, a fin de constatar si en realidad existen diferencias entre ambos grupos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Levy FL, Adams-Huet B, Pak CYC. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med.* 1995; 98: 50–59.
- 2) Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 658–660.
- 3) Devuyst O, Pirson Y. Genetics of hypercalciuric stone forming diseases. *Kidney Int.* 2007; 72: 1065–1072.
- 4) Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Biasion R, Coviello D, Syren ML, et al. R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain of-function and predispose to primary hypercalciuria. *Kidney Int.* 2007; 71: 1155–1162.
- 5) Yao J, Karnauskas AJ, Bushinsky DA, Favus M. Regulation of renal calcium-sensing receptor gene expression in response to 1, 25(OH)2D3 in genetic hypercalciuric stone forming rats. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1300–1308.
- 6) Renkema KY, Lee K, Topala CN, Goossens M, Houillier P, Bindels RJ, et al. TRPV5 gene polymorphisms in renal hypercalciuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 1919–1924.
- 7) Prie D, Huart V, Bakouh N, Planelles G, Dellis O, Gérardet B, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med.* 2002; 347: 983–991.
- 8) Dimke H, Desai P, Borovac J, Lau A, Pan W, Alexander RT. Activation of the Ca(2+)-sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca(2+) excretion. *Am J Physiol Renal Physiol.*

- 2013; 304: F761–F69.
- 9) Del Valle EE, Spivacow FR, Zanchetta JR. Alteraciones metabólicas en 2612 pacientes con litiasis renal. *Medicina (Buenos Aires)*. 1999; 59(5/1): 417-422.
- 10) Spivacow FR, del Valle EE, Rojas Pérez PA. Hipercalciuria idiopática: diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Rev. Nefrol. Dial. Traspl.* 2021; 41(3): 184-191.
- 11) Worcester EM, Coe Fredric L. New Insights into the Pathogenesis of Idiopathic Hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008; 28: 120-132.
- 12) Henneman PH, Benedict PH, Forbes AP, Dudley HR. Idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 1958; 259: 802–807.
- 13) Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. *Proc. R. Soc. Med.* 1953; 46: 1077–1081.
- 14) Spivacow FR, Pailler M, Martínez P. Hipercalciuria idiopática ¿se pueden evitar los diuréticos? *Medicina (Buenos Aires)*. 2019; 79: 477-482.
- 15) Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016 Sep; 12(9): 519–533.
- 16) Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Pak CYC. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55: 369-373.
- 17) Procino G, Mastrofrancesco L, Tamma G, Lasorsa DR, Ranieri M, Stringini G, et al. Calcium-sensing receptor and aquaporin 2 interplay in hypercalciuria-associated renal concentrating defect in humans. An in vivo and in vitro study. *PLoS One.* 2012; 7: e33145.
- 18) Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, Soldati L, Bianchin C, Franceschelli F, et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2517–2523.
- 19) Furuse M, Sasaki H, Fujimoto K, Tsukita S. A single gene product claudin-1 or -2 reconstitutes tight junction strands and recruits occluding in fibroblasts. *J Cell Biol.* 1998; 143: 391–401.
- 20) Negri LA. Rol de las claudinas en el manejo renal del calcio. *Nefrología.* 2015; 35(4): 347–352.
- 21) Worcester EM, Coe FL. Evidence for altered renal tubule function in idiopathic calcium stone formers. *Urol Res.* 2010; 38: 263-269.
- 22) Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? *Pediatric Nephrol.* 2008; 23: 503-506.