

Renal Hiperkalsiürlü Çocuklarda Osteoporoz Sıklığı

Dicle ŞENER *, Şeyma EKMEKÇİ **, Ahmet NAYIR ***, Sema CANTEZ ****

Renal Hiperkalsiürlü Çocuklarda Osteoporoz Sıklığı

Amaç : Renal hiperkalsiürlü çocuklarda sessiz olarak seyreden, fazla önemsenmeyen osteoporoz sıklığını araştırmak amacıyla İTF Çocuk Nefroloji BD'de renal hiperkalsiüri tanısıyla takipli, 3-10 yaş arası 20 çocuk çalışmaya kabul edildi.

Yöntemler: Kemik mineral yoğunlukları DEXA cihazı ile ölçüldü. Vakaların böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, serum alkalin fosfat, kalsiyum, fosfor, parathormon, osteokalsin, kalsitriol düzeyleri, idrar kalsiyum/kreatinin, 24 saatlik idrar kalsiyum atımları incelendi.

Bulgular: Çocukların 5'i (% 25) osteoporotik, 4'ü (% 20) osteopenik bulundu. Kemik mineral yoğunlukları ile 24 saatlik idrar kalsiyum atımları, spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları arasında negatif yönde güçlü ilişki saptandı ($r = -0.587$, $p = 0.007$), ($r = -0.629$, $p = 0.03$).

Sonuç: Sonuçlar şimdiye kadar yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırıldı. Sonuçlarımız renal hiperkalsiürlü hastalarda osteoporozun önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hiperkalsiüri, osteoporoz, kalsiyum, fosfor, sodyum, urolithiazis

Çocuk Dergisi 2010; 10(1):33-37

The Prevalence of Osteoporosis in Renal Hypercalciuric Children

Objective: To determine the prevalence of silent osteoporosis which is considered to be unimportant in renal hypercalciuric children, 20 children between 3-10 years of age who were followed by ITF Department of Pediatric Nephrology with the diagnosis of renal hypercalciuria included in the study.

Methods: Bone mineral densities measured by DEXA scanner. Renal function tests; serum electrolit, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus, parathormone, calcitriol levels; urinary calcium to creatinin (Ca/Cr) ratios, daily urinary calcium excretions investigated.

Results: Twenty-five percent of children were osteoporotic, and % 20 of them were osteopenic. Lumbar spine bone mineral density measurments were inversely correlated with urine Ca/Cr ratios ($r = -0.587$, $p = 0.007$); and daily urinary calcium levels ($r = -0.629$, $p = 0.03$).

Conclusion: Our results support the importance of osteoporosis in renal hypercalciuric children.

Key words: Hypercalciuria, osteoporosis, calcium, phosphorus, sodium, renal calculi

J Child 2010; 10(1):33-37

GİRİŞ

İdiopatik hiperkalsiüri; çocuklarda ve erişkinlerde sık rastalanan normal serum kalsiyum düzeylerine rağmen, idrarda aşırı kalsiyum ekskresyonu ile karakterize olan; ve hiperkalsiüriye neden olan D vitamini intoksikasyonu, endojen veya ekzojen glukokortikoid fazlalığı, hipertroidi vb. gibi diğer durumların olmadığı metabolik bir sorundur. Çocuklarda hiper-

kalsiüri tanısı spot idrar kalsiyum/kreatinin oranının 0.21'den fazla veya 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının 4 mg/kg'dan fazla saptanması ile konulur. Üriner kalsiyum atılımı gastrointestinal sistem, böbrekler ve kemikler arasında karışık etkileşimin sonucudur^(1,2). Herhangi bir organdaki primer defekt, diğer organlarda dengeleyici mekanizmaların oluşmasına yol açmaktadır. Diyetten, özellikle diyetin Na, K, protein, Ca, fosfat içeriğinden önemli derecede etkilenmektedir. Osteoporoz, azalmış kemik kitlesi ve kemik dokusunda mikro-yapıda bozulmayla karakterize, kemik kırılabilirliğinde artışın eşlik ettiği sistemik iskelet sistemi hastalığı olarak tanımlanmıştır⁽³⁾. Çocuklarda hiperkalsiürinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar erişkinlerle yapılan çalışmalara göre kısıtlıdır. Hem çocuk hem de erişkinlerden elde edilen veriler, hiperkalsiü-

Alındığı tarih: 22.04.10

Kabul tarihi: 12.05.10

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uz. Dr.

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Uz. Dr.

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Prof. Dr.

rili hastalarda, çocukluk çağında başlayabilen kemik kaybı riskinin varlığını göstermektedir. Kemik mineral yoğunluğunun çocukluk döneminde arttığı, pik değerine geç adolesan dönemde ulaştığı; adolesan döneminde kazanılan kemik mineral yoğunluğunun, erişkin dönemindeki kemik sağlığının en önemli bileşeni olduğu bilinmektedir. Biz de çalışmamızda hiperkalsiüri çocuklarda osteoporoz sıklığını araştırarak bu riskli grupta osteoporozun erken tanı, önlem ve tedavisine katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde renal hiperkalsiüri tanısı ile izlenen 3-10 yaş arası 20 çocuk alındı. Çocukların velilerinden aydınlatılmış onam alındı. Öykü, fizik bakı ile kalsiyum metabolizmasını, kemik metabolizmasını etkileyecek durumları değerlendirildi. Kalsiyum metabolizmasında bozukluk (primer hiperparatiroidi, Paget hastalığı vb.), renal disfonksiyon, başka bir sistemik hastalık öyküsü veya fizik bakı bulgusu olanlar; kalsiyum metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Çocukların yaşları, başvuru yaşları, takip süreleri, başvuru yakınmaları, hiperkalsiüri nedeniyle ilaç kullanım öyküleri, ilaç kullanımı olanların tedavi süreleri, renal ultrasonografi bulguları ile ilgili bilgiler poliklinik dosyalarından elde edildi.

Çocukların ilk başvuru serum elektrolit, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, parathormon, osteokalsin, kalsitriol düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımları, açlık spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları poliklinik dosyalarından kaydedildi. Son poliklinik kontrolünde yinelenmiş olan serum elektrolit, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri, 24 saatlik idrar kalsiyum atılım miktarları, açlık spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları ile hiperkalsiürinin kontrol altında olup olmadığı belirlendi.

Çocukların kemik mineral yoğunlukları HOLOGIC QDR 4500 acclaim elite serisi DEXA cihazı ile ölçüldü. yaşa, cinsiyete, vücut boyutuna göre düzeltilmiş bölgesel kemik mineral yoğunluğunu gösteren Z skoru değerleri -2 ve daha az saptanan çocuklar "osteoporoz"; -1 ve -2 arasında saptanan çocuklar

"osteopeni" olarak tanımlandı⁽⁴⁻⁶⁾.

İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Fonu tarafından desteklendi (Proje No: 3261). İstatistiksel analizler için SPSS 10.0 bilgisayar yazılımı kullanıldı. Verileri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkiler Spearmann korelasyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık değeri olarak p<0.05 kabul edildi.

BULGULAR

Çocukların yaşları 3-10 yıl arasında değişmekteydi, medyan yaş 7 yıl, ortalama yaş 7,35 yıl idi. Başvuru yaşları 1-9 yaş arasında değişmekteydi, medyan başvuru yaşı 2,5 yıl, ortalama başvuru yaşı 8 yıl idi. Çocukların 7'sinin (% 35) ailesinde anne ve baba dışında nefrolithiazis öyküsü vardı. Ailesinde nefrolithiazis olan çocukların 5'inde (% 71.4) nefrolithiazis vardı. Bu çocukların 2'sinde (% 28.6) tek taraflı tek taş; 3'ünde (% 42.9) bilateral ve multipl taş vardı. Çalışmaya alınan renal hiperkalsiüri çocuklardan ilk hastaneye başvuruda 9 vakada (% 45) ateş, 9 vakada (% 45) karın ağrısı, 6 vakada (% 30) kusma, 7 vakada (% 35) idrarda kan görme, 2 vakada (% 10) dizüri, 2 vakada (% 10) enürezis, 2 vakada (% 10) kilo alamama yakınması bildirilmmişti; 5 vakada (% 25) herhangi bir yakınma bildirilmemişti. Hiperkalsiüri rutin kontrolde saptanmıştı. Çocukların takip süreleri 2.3±1,49 yıldır (dağılım: 1-6 yıl) ve 11'i (% 55) ilaç tedavisi kullanmıştı. İlaç tedavisi kullanım süreleri 1.32±0.46 yıldır (dağılım: 1-2 yıl), 7'sinin (% 35) tedavi süresi 1 yıldır. İlaç tedavisi 3 vakada potasyum sitrat ve hidroklorotiazid; 4 vakada tek başına potasyum sitrat şeklindeydi.

Çocuk vakaların idrar bulguları değerlendirildiğinde 16'sında (% 80) hematüri, 14'ünde (% 70) piyüri, 10'unda (%50) epitel hücreleri, 12'sinde (% 60) kristalüri, 2'sinde (% 10) bakteriüri vardı. Vakaların idrar pH değerleri 6.3±0.7 (dağılım: 5-8); idrar dansiteleri 1018±7.7 (dağılım: 1005-1031) idi; 19 vakanın (% 95) idrar kültürleri steril idi.

Çocukların 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyleri 4.94±0.67 mg/kg/gün (dağılım: 4.40-6.42); açlık spot idrar kalsiyum/kreatinin oranlarının ortalama değerleri 0.53±0.22 (dağılım: 0.46-0.68) idi. İlk başvurularında, son poliklinik kontrollerinde yapılmış birinci

Tablo 1. Çocukların 24 saatlik idrar kalsiyum atılımlarına göre L1-L4 lomber vertebra BMD ortalamaları.

24 saatlik idrar kalsiyum atılımı (mg/kg/24 saat)	L1-L4 Lomber Vertebra BMD				
	n	Ort. (g/cm ²)	SD	Minimum	Maksimum
< 5	14	0.552	0.096	.407	.773
≥ 5 - <6	3	0.472	0.114	.356	.585
≥ 6	3	0.427	0.051	.360	.490
Toplam	20	0.522	0.103	.356	.773

basamak biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı; hiperkalsiüri dereceleri ile bu değerler arasında ilişki bulunmadı. Çocukların hepsinde PTH, kalsitriol düzeyleri normal sınırlardaydı. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da çocukların hiperkalsiüri dereceleri artarken, PTH düzeyleri azalmakta, kalsitriol düzeyleri ise artmaktaydı. Osteokalsin düzeyleri ise tüm çocuklarda normalin üstündeydi.

Çocuk vakaların 15'inde (% 75) nefrolithiazis vardı. Taş olanların 6'sında (% 40) unilateral ve tek taş, 9'unda (% 60) bilateral ve multipl taş bulunmaktaydı. Çocukların nefrolithiazis durumları ile 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı arasında (r=0.485, p=0.03) pozitif yönde; spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları arasında (r=0.459, p=0.04) pozitif yönde güçlü ilişki gösterildi.

Çocukların 11'inde (% 55) kemik mineral yoğunluğu normaldi, 9'unda (% 45) kemik mineral yoğunluğu azalmıştı. Kemik mineral yoğunluğu azalan çocukların 5'i (% 25) osteoporotik, 4'ü (% 20) osteopenikti. Spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları (r= -0.629, p=0.03), 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı ile L1-L4 lomber vertebra BMD değerleri arasında negatif yönde güçlü ilişki saptandı (r= -0.587, p=0.007) (Tablo 1). L1-L4 lomber vertebra Z skorları ile 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı arasında negatif yönde güçlü ilişki saptandı (r= -0.490, p=0.02) (Tablo 2). Çocuklarda spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı ile L1-L4 lomber vertebra Z skoru arasında negatif yönde güçlü ilişki saptandı (r= -0.561, p=0.01).

Nefrolithiazisi olan çocuklarla nefrolithiazisi olmayan çocuklar arasında L1-L4 lomber vertebra ortalama BMD değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Osteoporotik, osteopenik, normal

Tablo 2. Çocukların L1-L4 lomber vertebra Z skorlarının 24 saatlik idrar kalsiyum atılımına göre dağılımı.

24 saatlik idrar kalsiyum atılımı (mg/kg/24 saat)	n	Ortalama Z skoru	SD
< 5	14	-0.3	1.2
≥ 5 - <6	3	-1.8	2.5
≥ 6	3	-2.4	1.5
Toplam	20	-0.9	1.6

çocukların biyokimyasal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA

İdiyopatik hiperkalsiüri sıklığı, tüm toplumda % 5-10 arasında (7); batı toplumunda pediatrik popülasyonda % 2.2-6,4 arasında (8,9) değişmektedir. Tüm pediatrik popülasyonda idiyopatik hiperkalsiüri insidansı % 2.9-6.2 arasındadır (10-12). Hiperkalsiürik çocuklar, nonglomerüler hematüri (makro veya mikroskopik), nonenfeksiyöz dizüri, pollaküri, enürezis, karın ağrısı, sırt ağrısı yakınmaları ile başvurabilir. Nefrolithiazis, yineleyen üriner sistem infeksiyonu, hiperkalsiüri ile birliktelik gösterebilirler (13,14). Hiperkalsiüri yineleyici veya sürekli olabildiği gibi geçici bir durum olabilir. Hiperkalsiüriye ailede taş öyküsü eşlik edebilir. Çalışmamızda renal hiperkalsiüri tanısı ile izlenen çocuklar kliniğe ateş (% 45), karın ağrısı (% 45), kusma (% 30), hematüri (% 35), dizüri (% 10), enürezis (% 10), kilo alamama (% 10) yakınları ile başvurmuşlardı. Vakaların % 25'inin herhangi bir yakınması yoktu, hiperkalsiüri rutin kontrol sırasında saptanmıştı.

Birçok çalışmaya benzer şekilde; çalışmamıza aldığımız çocukların ilk başvurularında yapılmış birinci basamak biyokimyasal tetkikleri ile hiperkalsiüri dereceleri arasında ilişki gösterilememiştir. Bazı araştırmacılar tarafından kan kalsitriol, PTH ve osteokalsin düzeylerinin idiyopatik hiperkalsiürideki önemi vurgulanmaktadır. Çalışmalar idiyopatik hiperkalsiüri hastalarında kan kalsitriol düzeylerinin ya daha yüksek ya da sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, kendi şartlarına uygun olmayan ölçüde, normal olduğunu göstermektedir (15). Hiperkalsiürik farelerde yapılan çalışmalarda da kalsitriol sentezinin

arttığı, PTH sentezinin baskılandığı, sonuçta kalsitriol seviyelerinin yüksek, PTH seviyelerinin düşük olduğu belirtilmiştir ⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda çocukların kan kalsitriol, PTH değerleri normal sınırlardaydı. Osteokalsin düzeyleri tüm çocuklarda normal sınırların üzerindeydi. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da çocukların hiperkalsiüri dereceleri artarken, PTH düzeyleri azalmaktaydı. PTH düzeylerinin azalması, çocuklarda normal sınırlarda olsa da kısmen artmış kalsitriol sentezi ile ilişkili olabilir. Osteokalsin düzeylerinin yüksekliği artmış kemik yapım-yıkımının kısmen bir göstergesi olabilir.

Pak ve ark. ⁽¹⁷⁾, Robertson ve ark. ⁽¹⁸⁾, renal taşı olanlarda hiperkalsiüri sıklığının ortalama % 60 olduğunu bildirmiştir ^(17,18). Hiperkalsiüri çocukların ailelerinde ürolitiazis prevalansı % 69'dur ⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda babaların 6'sında (% 30) nefrolithiazis öyküsü varken, annelerde nefrolithiazis öyküsü yoktu. Çocukların 7'sinin (% 35) ailesinde anne ve baba dışında nefrolithiazis öyküsü belirlendi. Çalışmaya alınan çocuk vakaların 15'inde (% 75) nefrolithiazis vardı. Taş olanların 6'sında (% 40) unilateral ve tek taş, 9'unda (% 60) bilateral ve multipl taş bulunmaktaydı. Çocukların nefrolithiazis durumları ile 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı ($r=0.485$, $p=0.03$) ve spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları arasında ($r=0.459$, $p=0.04$) pozitif yönde ilişki gösterildi. Bu bulgular ile diğer çalışmacılar tarafından bildirilen hiperkalsiüri-nefrolithiazis ilişkisi, hiperkalsiüri ve nefrolithiazisin ailesel kümeleşmesi desteklenmiştir.

Penido ve ark. ⁽²⁰⁾ idiopatik hiperkalsiüri çocuklarda KMY'de düşüklük saptamıştır. Garcia-Neto ve ark. ⁽²¹⁾ benzer bir incelemeler yapmış, idiopatik hiperkalsiüri çocuklarda yaş ve kemik mineral yoğunluğu arasında negatif lineer bir ilişki gözlemlemiş; hiperkalsiüri büyük çocuklarda KMY ölçümünde Z skorunun daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu da erişkin osteoporozunun çocukluk çağında başladığı yönündeki düşünceleri kuvvetlendirmektedir. Benzer şekilde, Freundlich ve ark. ⁽²²⁾ da, hiperkalsiüri çocuklarda KMY'nin düşük olduğunu saptamıştır ⁽²²⁾. Çalışmamızda çocukların 9'unda (% 45) kemik mineral yoğunluğu azalmıştı; çocukların 5'i (% 25) osteoporotik, 4'ü (% 20) osteopenikti. Osteoporotik ve normal gruptaki çocuklar arasında 24 saatlik ortalama idrar kalsiyum atımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.017$). Benzer şekilde

de osteoporotik ve normal gruptaki çocuklar arasında spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.012$). Çalışmamızda çocukların L1-L4 lomber vertebra BMD değeri ile 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı arasında ($r= -0.587$ $p=0.007$); spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları arasında negatif yönde güçlü ilişki saptandı ($r= -0.629$, $p=0.03$).

Çalışmamızdan ve daha önceden yapılmış diğer çalışmalardan elde edilen bulgular ışığında, çocuk hiperkalsiüri bireylerde kemik kaybı riskinin olduğu; hiperkalsiüri erişkinlerdeki kemik kaybı başlangıcının çocukluk dönemine kadar uzandığı bir kez daha gösterildi. Riskli popülasyonda osteoporoz tanısının pediatrik yaş grubunda konulması için kemik yoğunluğunun ölçümü düşünülmeli, önlemler bu dönemlerde alınmalıdır. Ayrıca hiperkalsiürik çocukların tedavisinde, diğer tedavilere ek olarak kemik rezorbsiyonunu azalttığı bildirilen tiazid diüretikler düşünülmelidir. Kliniğimizde yürüttüğümüz bu çalışma; hiperkalsiüri çocuklarda osteoporozun erken dönemde tanınmasının ve tedavisinin önemini de vurgulamaktadır. Hiperkalsiüri çocuklarda artmış osteoporoz sıklığı ilgili çalışmaların eksik olması, erişkinlerle yapılan çalışmalara göre kısıtlı olması nedeniyle kliniğimizde bu çalışmayı yürüttük. Bu alanda daha fazla sayıda hasta ile yapılacak daha çok çalışmaya gereksinim olduğunu bilinmeli ve üzerinde durulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Coe FL, Parks JH. Familial (idiopathic) hypercalciuria: Nephrolithiasis, Pathogenesis and Treatment, 2nd edition, 1008-1038, Yearbook Medical Publishers Inc., Chicago.1998.
2. Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. Proc R Soc Med 1953; 46:1077-81.
3. WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series 1994; 843, WHO, Geneva.
4. Del Rio L, Carrascosa A, Pons F, Gussynié M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in Caucasian Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex and puberty. Pediatr Res 1994; 35:362-6.
5. Thomas KA, Cook SD, Bennett JT, Whitecoud III TS, Rice JC. Femoral neck and lumbar spine bone mineral densities in a normal population 3-20 years of age. J Pediatr Orthop 1991; 11:48-58.
6. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M, Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Bone Miner Res 2001; 16:1893-8.
7. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? Pediatr Nephrol, 2008; 23:503-6.
8. Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ. Idiopathic

- hypercalciuria in children: prevalence, and metabolic characteristics. *J Pediatr* 1978; 92:906-10.
9. **Gillespie RS, Stapleton FB.** Nephrolithiasis in children. *Pediatr Rev* 2004; 25:131-9.
 10. **Aqqarwal VK, Jones KV.** Diffuse nephrocalcinosis and idiopathic renal hypercalciuria. *Arch Dis Child* 1989; 64:1055-7.
 11. **Kruse K, Kracht U, Kruse U.** Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1948; 143:25-31.
 12. **Buyan N, Saatçi Ü, Bakkaloglu A, Besbas N.** Okul çocuklarında asemptomatik hiperkalsiüri: epidemiyoloji ve patogenez. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1989; 32:43-50.
 13. **Alon U, Warady BA, Hellerstein S.** Hypercalciuria in the frequency-dysuria syndrome of childhood. *J Pediatr* 1990; 116:103-5.
 14. **Stapleton FB, Roy S 3rd, Noe HN, Jerkins G.** Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310:1345-8.
 15. **Kaplan RA, Haussler MR, Deftos LJ, Bone H, Pak CY.** The role of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest* 1977; 59:756-60.
 16. **Tenenhouse HS, Gauthier C, Chau H, St-Arnaud R.** 1alpha-hydroxylase gene ablation and Pi supplementation inhibit renal calcification in mice homozygous for the disrupted Npt2a gene. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F675-F81.
 17. **Levy FL, Adams Huet B, Pak CY.** Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; 98:50-9.
 18. **Robertson WG, Morgan DB.** The distribution of urinary calcium excretion in normal persons and stone-formers. *Clin Chim Acta* 1972; 37:503-8.
 19. **Polito C, La Manna A, Cioce F, Villani J, Nappi B, Di Toro R.** Clinical presentation and natural course of idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:211-4.
 20. **Penido MG, Lima EM, Marino VS, Tupinamba AL, Franca A, Souto MF.** Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:133-9.
 21. **Garcia-Nieto V, Ferrandez C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD.** Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:578-83.
 22. **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; 17:1396-401.