

Relación entre los niveles de osteocalcina y el contenido mineral óseo en niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática

V. García Nieto, R. Cerrudo*, A. García Marrero*, M. Monge, J. P. González Díaz* y C. González Espinosa*

Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

* Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias.

RESUMEN

Se estudiaron diversos parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo y el contenido mineral óseos en 16 niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática. Comparado con el grupo control, los pacientes presentaron valores significativamente elevados de calcio iónico y de eliminación urinaria de prostaglandina E_2 y significativamente reducidos de fosfato, fosfatasa alcalina y contenido mineral óseo. No se observaron diferencias entre ambos grupos con respecto a los niveles de hormona paratiroidea, osteocalcina o creatinina.

Proponemos que el descenso de contenido mineral óseo observado en alguno de los pacientes pudiera ser de origen resortivo no mediado por PTH, no acompañándose de una adecuada actividad osteoblástica. En alguno de los casos podría estar involucrado un aumento en la producción de prostaglandina E_2 .

Palabras clave: Osteocalcina. Contenido mineral óseo. Prostaglandina E_2 . Hipercalciuria idiopática.

RELATION BETWEEN OSTEOCALCIN LEVELS AND BONE MINERAL DENSITY IN IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA IN CHILDREN

SUMMARY

Diverse biochemical parameters relating to bone metabolism and bone mineral density were studied in 16 patients suffering from idiopathic hypercalciuria. Compared to the control group, the patients had significantly higher values of serum ionic calcium and urinary elimination of prostaglandin E_2 , and significantly reduced serum phosphate, alkaline phosphatase and bone mineral density. No differences were found with respect to serum levels of parathyroid hormone levels, osteocalcin or creatinine.

Recibido: 24-I-94.
Aceptado: 3-IV-94.

Correspondencia: V. M. García Nieto.
Unidad de Nefrología Pediátrica.
Hospital Nuestra Señora de la Candelaria.
Carretera del Rosario, s/n.
38010 Santa Cruz de Tenerife.

We postulate that the decreased mineral density that we have found in some of our patients, which seems to be resorptive and not PTH-mediated, is not followed by an adequate compensatory osteoblastic activity. In some patients, an enhanced prostaglandin E₂ production may be involved.

Key words: Osteocalcin. Bone mineral density. Prostaglandin E₂. Idiopathic hypercalciuria.

Introducción

En los últimos años, nuevos estudios han contribuido a establecer una relación entre la hipercalciuria idiopática (HI) y el metabolismo óseo. Se ha sugerido, al menos en adultos, que la hipercalciuria en algunos pacientes puede ser de origen resorptivo no mediado por PTH y relacionado con un incremento en la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂)^{1,2}, con una mayor actividad de la interleukina-1 de origen monocitario a nivel óseo³ o favorecido por una alta ingesta de proteínas de origen animal⁴.

La osteocalcina es una proteína no colágena producida por los osteoblastos, cuya determinación se utiliza como marcador de la formación ósea^{5,6}. En adultos con HI se han comunicado, en general, valores normales de la misma^{4,7}, excepto en casos de hiperparatiroidismo secundario a hipercalciuria de origen renal⁸ o en algunos con defecto de acidificación asociado⁹.

En los pocos trabajos pediátricos de HI en los que consta la determinación de osteocalcina se ha comunicado como normal^{10,11}. En el presente estudio se relacionan los niveles de osteocalcina con los del contenido mineral óseo (CMO) en un grupo de niños afectos de HI.

Pacientes y Métodos

Fueron estudiados 16 niños (8 V, 8 M) diagnosticados de HI con edades comprendidas entre 3 y 16,1 años (8,1 ± 3,6 años). Se definió como hipercalciuria la observación de un valor medio de eliminación urinaria de calcio, en dos muestras de orina consecutivas, superior a 4 mg/kg/día (7, 1 ± 2,3 mg/kg/día). Para realizar el diagnóstico de HI en estos niños se excluyeron las siguientes causas que se asocian de hipercalciuria: hipercalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, inmovilización prolongada, hiperparatiroidismo, acidosis tubular renal distal clásica completa o incompleta y anomalías morfológicas del parénquima renal.

Los pacientes son controlados habitualmente en uno de los hospitales de los autores. Dos de los ni-

ños recibían tratamiento previo prolongado con diuréticos tiazídicos, que fueron suspendidos dos semanas antes de la extracción de las muestras para las determinaciones bioquímicas. Todos habían recibido una serie de normas dietéticas consistentes en reducción de la sal e incremento de la ingesta de líquidos sin exceder los 500 ml de productos lácteos diarios.

Con fines diagnósticos se habían realizado diversos estudios bioquímicos y radiológicos. Para este estudio se recogieron los valores de calcio iónico, fosfato, fosfatasa alcalina, osteocalcina, PTH C-terminal media-molécula (PTH C/MM), creatinina endógena, eliminación urinaria de calcio y de PGE₂, así como el CMO. Con los dos primeros datos se calculó el producto calcio iónico × fosfato.

El calcio iónico se midió con electrodo selectivo (Staf Profile). El fosfato se determinó por el método del molibdato amónico en medio alcalino, la fosfatasa alcalina por el del paranitrofenilfosfato a 37° C, la creatinina endógena por el método enzimático de la creatininasasa y el calcio urinario por el de la o-cresoltaleína. Estas cuatro últimas determinaciones se realizaron en un autoanalizador Hitachi 717 (Boehringer Mannheim).

Se determinaron los niveles circulantes de PTH C/MM (Nichols Institute), osteocalcina (Incstar) y la concentración urinaria de PGE (Advances Magnetics) por medio de radioinmunoensayo.

El CMO se midió a nivel de las vértebras lumbares (L₁-L₄) mediante un densitómetro Hologic QDR-1000 W, expresándose los resultados en forma de «standard deviation score» (SDS-CMO) con respecto a los valores medios de normalidad para su edad y sexo que aporta el fabricante del densitómetro.

Con respecto a los estudios bioquímicos, el grupo control consistió en 75 niños (39 V, 36 M) con edades comprendidas entre 5,2 años y 14,6 años (9,6 ± 2,8 años). Los niveles de osteocalcina de estos niños, diferentes según la edad y sexo, han sido objeto de una publicación reciente¹². El valor máximo en la eliminación urinaria de PGE₂ de los mismos fue de 35 ng/hora/1,73 m². El CMO de 20 de estos controles (10 V, 10 M) también fue determinado, siendo el valor mínimo del SDS-CMO de -0,81.

Se calculó la media y desviación estándar para cada uno de los parámetros bioquímicos. En orden a determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre grupos, se empleó el test no paramétrico de Mann-Whitney.

Resultados

La **tabla I** muestra los valores medios y DS de todos los parámetros bioquímicos. Se observa cómo los niños con HI tienen valores sanguíneos significativamente elevados de calcio iónico y significativamente más bajos de fosfato, permaneciendo constante el producto entre ambos datos. No se encontraron diferencias al comparar los valores de PTH C/MM, creatinina y osteocalcina. Además, el grupo con HI mostró valores significativamente reducidos de fosfatasa alcalina y de SDS-CMO, mientras que la eliminación urinaria de PGE₂ era más elevada con respecto a los del grupo control.

El estudio individual de los pacientes reveló valores normales de SDS-CMO ($> -0,81$) en sólo cinco de ellos, los cuales tenían niveles normales de osteocalcina; dos de ellos eran los tratados con tiazidas. En los restantes 11 pacientes con pérdida de CMO, sólo tres tenían niveles elevados de osteocalcina en comparación con los valores normales para su edad y sexo.

Se encontró una eliminación urinaria incrementada de PGE₂ (> 35 ng/hora/1,73 m²) en cinco de los 11 pacientes a los que se determinó; cuatro de ellos tenían valores reducidos de SDS-CMO. Sin embargo, cuatro de los seis pacientes con excreción de PGE₂ normal también mostraron pérdida del CMO.

Tabla I. Comparación entre los valores obtenidos en el grupo control y el grupo constituido por los pacientes diagnosticados de hiper calciuria idiopática (HI)

	Grupo control	Grupo HI	
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	4,55 ± 0,61	5,06 ± 0,78	p < 0,01
PO ₄ (mg/dl)	5,25 ± 0,61	4,77 ± 0,51	p < 0,01
Ca ⁺⁺ + PO ₄	23,92 ± 4,36	24,12 ± 4,37	NS
F.alcalina (mU/ml)	520,33 ± 103,60	457,94 ± 79,22	p < 0,05
PTH C/MM (pg/ml)	9,41 ± 6,58	7,87 ± 6,15	NS
Osteocalcina (ng/ml)	3,07 ± 3,44	5,16 ± 4,95	NS
Creatinina (mg/dl)	0,52 ± 0,18	0,60 ± 0,13	NS
SDS-CMO	0,09 ± 0,62	-1,28 ± 0,69	p < 0,05
PGE ₂ (ng/hora/1,73 m ²)	19,35 ± 8,29	44,44 ± 38,52	p < 0,05

Ca⁺⁺: Niveles de calcio iónico.

PO₄: Niveles de fosfatemia

PTH C/MM: PTH C-terminal media-molécula.

SDS-CMO: Contenido mineral óseo expresado en forma de «standard deviation score»

PGE₂: Eliminación urinaria de prostaglandina E₂

Discusión

Durante muchos años se ha mantenido el concepto de que el origen de la HI sólo podía ser de origen absortivo o renal^{13,14}, para lo que se diseñaron diversos tests dirigidos a separar los pacientes incluíbles en ambos subgrupos^{15,16}. A pesar de que se comunicó prontamente la asociación de HI con osteoporosis en la infancia^{17,18}, en la literatura sobre el tema de los años 60 y principios de los 70, la hiper calciuria de origen óseo o resortivo únicamente se relacionaba con el hiperparatiroidismo primario.

En 1976, Alhava y cols. encontraron reducción del contenido mineral óseo en una serie de pacientes adultos afectos de litiasis¹⁹. Cuatro años después, Malluche y cols. comunicaron el hallazgo de una menor actividad osteoblástica observada mediante biopsia ósea en un grupo de pacientes adultos con litiasis recurrente e HI de tipo «absortivo»²⁰. Poco después, Coe y cols. sugirieron la posibilidad de que la HI tuviera un componente de resorción ósea al mostrar que pacientes con este trastorno sometidos a una dieta de restricción cálcica mostraban una mayor eliminación urinaria de calcio que el aportado propiamente por la dieta²¹. En los últimos años, varios estudios han establecido la existencia de disminución del contenido mineral óseo en pacientes adultos afectos de litiasis^{3,4,22-24} y tanto en los subtipos de HI tanto de origen «absortivo» como «renal»²⁵.

Más de la mitad (68 %) de nuestros pacientes mostraron disminución del contenido mineral óseo. Este hallazgo también ha sido comunicado, si bien de forma extractada, en cuatro series de niños con HI^{11,26-28}. La presencia de niveles normales de PTH y elevados de calcio iónico descartan la posibilidad de un subtipo de HI de origen renal. El incremento del calcio iónico, en teoría, sólo puede ser de origen intestinal o bien óseo. Puesto que una pérdida de masa ósea no debe esperarse en una situación donde existe un exceso de aporte cálcico como es la HI de origen absortivo, postulamos que, al menos en los pacientes con pérdida de contenido mineral óseo, la HI debe tener un componente resortivo no mediado por la PTH.

En situaciones de pérdida de masa ósea debería esperarse un incremento del remodelado óseo con estímulo de la actividad osteoblástica. En este sentido es llamativo que los niveles de fosfatasa alcalina estuvieran significativamente reducidos en nuestros pacientes en relación con los controles y que tan sólo tres de ellos tuvieran incremento de las cifras de osteocalcina. Consecuentemente, el posible incremento de la actividad osteoclástica en la HI resortiva no se acompañaría de una adecuada actividad osteoblástica, como sugirieron Malluche y cols²⁰. Una situación similar de incremento del calcio iónico, niveles nor-

males de PTH y de osteocalcina y descenso del contenido mineral óseo ha sido recientemente descrito en un grupo de pacientes adultos con litiasis e hipercalcemia independiente de la dieta²⁹.

En relación con la patogenia de este trastorno, Bataille y cols. atribuyeron la reducción de masa ósea de sus pacientes a un incremento de la acción tampón del hueso debido al intercambio de los iones calcio con un exceso de iones hidrógeno provenientes de una dieta rica en proteínas animales⁴, una vez superada la capacidad tubular máxima de secreción de hidrogeniones, la cual ciertamente está reducida en la litiasis renal hipercalcémica³⁰. Ya en 1968, Wachman y Bernstein sugirieron que una alta ingesta proteica podría favorecer el desarrollo de osteoporosis³¹. Poco después, Walker y Linkswiler observaron una relación entre una dieta rica en proteínas y la aparición de hipercalcemia³². Esta asociación fue posteriormente confirmada^{33,34}. En resumen, el exceso de iones hidrógeno que aporta una dieta hiperproteica favorecería un intercambio, a nivel óseo, de iones hidrógeno por iones calcio, debido al efecto buffer óseo motivado por su riqueza en sales alcalinas, de la misma forma que ocurre ante una sobrecarga ácida prolongada³⁵. En relación con la ausencia de incremento de los niveles de osteocalcina, Krieger y cols. han demostrado experimentalmente que la acidosis metabólica no sólo estimula la actividad osteoclástica, sino que también inhibe la actividad osteoblástica³⁶.

Falta por establecer el papel jugado por la PGE₂ en la patogenia de esta enfermedad. Es conocido que la PGE₂ favorece la resorción ósea^{37,38} y que su eliminación está incrementada, al menos en la HI de la edad adulta^{1,2,39,40}. Cinco de nuestros pacientes tenían incremento en la eliminación urinaria de PGE₂, con pérdida de masa ósea en cuatro de ellos. La observación de que algunos pacientes con eliminación normal de PGE₂ tienen también reducido el CMO sugiere la existencia de otros factores resorptivos ya indicados, como un incremento de la actividad de la interleukina-1 de origen monocitario³, los defectos de acidificación sutiles³⁰ o un exceso de ingesta proteica, factor este último no desdeñable para los hábitos alimenticios de la población pediátrica actual.

De otra parte, es bien conocido que los diuréticos tiazídicos incrementan la retención de calcio a nivel óseo⁴¹, favoreciendo un balance de calcio positivo⁴². Este efecto ha sido relacionado con un aumento de la absorción intestinal de calcio⁴³ y de la reabsorción renal del mismo⁴⁴. Además, Caló y cols. demostraron que la hidroclorotiazida produce un descenso de la eliminación urinaria de PGE₂, así como de los niveles plasmáticos de bicyclo-PGE₂⁴⁵. Entonces, si la PGE₂ está involucrada en la pérdida de masa ósea observa-

da en la HI, un tratamiento prolongado con tiazidas sería útil para tratar²⁸ o prevenir dicha pérdida. En este sentido, los dos pacientes que habían recibido este tratamiento tenían valores normales de CMO.

En conclusión, la HI es un trastorno con varios mecanismos fisiopatológicos, uno de los cuales podría ser un incremento de la resorción ósea no mediado por PTH; en algunos de estos casos podría estar involucrado un aumento en la producción de PGE₂. Este aumento de resorción no se acompañaría de una adecuada respuesta osteoblástica ni de un adecuado remodelado óseo, como se ha observado en los casos en los que los niveles de osteocalcina eran normales a pesar de comprobarse reducción del contenido mineral óseo.

Bibliografía

1. Filippini P, Mannarelli C, Pacifici R, Grossi E, Moretti I, Tini S, Carloni C, Blass A, Moruci P, Hruska KA y Avioli LV: Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 43:61-66, 1988.
2. Henríquez-La Roche C, Rodríguez-Iturbe B y Parra G: Increased urinary excretion of prostaglandin E₂ in patients with idiopathic hypercalcemia is a primary phenomenon. *Clin Sci* 83:75-80, 1992.
3. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KW, Baylink DJ, Avioli LV y Hruska K: Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 71:138-145, 1990.
4. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, Esper NE, Bergot C, Jans I, Lalau JD, Petit J, Henon G, Jéantet MAL, Bouillon R y Sebert J: Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalcemic calcium stone formers. *Kidney Int* 39:1193-1205, 1991.
5. Gunberg CM, Hauschka PV, Lian JB y Gallop PM: Osteocalcin: isolation, characterization and detection. *Methods Enzymol* 107:516-544, 1972.
6. Hauschka PV, Lian JB, Cole DEC y Gundberg CM: Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 69:990-1047, 1989.
7. Díaz-Pérez de Madrid J, Muñoz Torres M, García de Vinuesa MJ, Miján JL, Escobar Jiménez F y Zuluaga A: Parathormona, AMP cíclico, 1,25-dihidroxivitamina D y osteocalcina en la litiasis renal hipercalcémica. *Arch Esp Urol* 42:129-131, 1989.
8. Urivetzky M, Anna PS y Smith AD: Plasma osteocalcin levels in stone disease. A potential aid in the differential diagnosis of calcium nephrolithiasis. *J Urol* 139:12-14, 1988.
9. Oster PJ, Hansen AB y Lindgren P: Bone turnover and urinary acidifying ability in calcium nephrolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 135:46, 1991.
10. Stapleton FB, Jones DP y Miller LA: Evaluation of bone metabolism in children with hypercalcemia. *Semin Nephrol* 9:75-78, 1989.
11. Perrone HC, Lewin S, Langman CB, Toporovski J, Marone M y Schor N: Bone effects of the treatment of children with a bisphosphonate hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 6:C115, 1992.
12. Cerrudo R, García Nieto V, Hernández Hernández A, Rodríguez Fernández-Oliva CR, González Díaz J y González Espinosa C: Estudio de los valores normales de osteocalcina en la población pediátrica. *Rev Esp Pediatr* 50:326-332, 1994.

13. Edwards NA y Hodgkinson A: Metabolic studies in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin Sci* 29:143-157, 1965.
14. Pak CYC, Ohata M y Lawrence EC: The hypercalciurias: causes, parathyroid functions and diagnostic criteria. *J Clin Invest* 54:387-400, 1974.
15. Pak CYC, Kaplan R y Bone H: A simple test for diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciuria. *N Engl J Med* 292:497-500, 1975.
16. Santos F, Suárez D, Málaga S y Crespo M: Idiopathic hypercalciuria in children: pathophysiologic considerations of renal and absorptive subtypes. *JPediatr* 110:238-243, 1987.
17. Royer P, Mathieu H, Gerbeaux S, Frederich A, Rodríguez Soriano J, Dartois AM y Cuisinier P: L'hypercalciurie idiopathique avec nanisme et atteinte rénale chez l'enfant. *Sem Hôp Paris* 38:767-783, 1962.
18. Gentil C, Habib R, Tan Vinh LE, Colin J, Gabilan JC, Courteuisse V, Alagille D y Lelong M: Nanisme avec raquitisme, hypercalciurie et protéinurie. *Sem Hôp Paris* 38: 784-792, 1962.
19. Alhaba EM, Juti M y Karjalainen P: Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand JUrol Nephrol* 10:154-156, 1976.
20. Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, Meyer-Sabelleck W y Massry SG: Anormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 654-658, 1980.
21. Coe FL, Favus MJ y Crockett T: Effects of low calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 (OH)₂D₃ levels in patient with idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 72:25-32, 1982.
22. Sutton RAL y Walker VR: Bone resorption and hypercalciuria in calcium stoneformers. *Metabolism* 35:484-488, 1986.
23. Pfeferman Heilberg I, Araujo Martini L, Szejnfeld VL, Barbosa Carvalho A, Draibe SA, Ajzen H, Ramos OL y Schor N: Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 42:175-182, 1994.
24. Chahin J, García Nieto V, Macía M, Gallego E, Méndez ML, Del Castillo N, Fernández JL y García Pérez J: Estudio del contenido mineral óseo en la litiasis renal de la edad adulta. Su relación con la capacidad de acidificación. *Nefrología* 14 (Supl. 3):25, 1994.
25. Pietschmann F, Breslau NA y Pak CYC: Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *JBone Min Res* 7:1383-1388, 1992.
26. García L, Bercowsky A, Caviades N, Barrilla B, Carrona Y, Martinis R, Bellorin-Font E, Paz Martínez V y Weisinger JR: Comparación del contenido mineral óseo entre niños normales e hipercalcúricos. *Nefrología* 12 (Supl. 2):39, 1992.
27. García Nieto V, Cerrudo R, Monge M, Chahin J y Muros M: Estudio del contenido mineral óseo en la hipercalciuria idiopática de la infancia. Su relación con la talla y con la eliminación urinaria de prostaglandina E₂. *Libro de comunicaciones de la XX Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica*: 10, 1993.
28. Langman CB: Children with genetic hypercalciuria exhibit thiazide-responsive osteopenia. *Pediatr Res* 35:368A, 1994.
29. Borghi L, Meschi T, Guerra A, Maninetti L, Pedrazzoni M, Marcató A, Vescovi P y Novarini A: Vertebral mineral content in diet-dependent and diet-independent hypercalciuria. *JUrol* 146:1334-1338, 1991.
30. Chahin J, García Nieto V, Torres A, Gallego E, Muros M, León C, Quintero M y García Pérez J: Defecto parcial de acidificación en pacientes con litiasis renal, con capacidad intacta de descender el pH urinario. *Nefrología* 13:556-560, 1993.
31. Wachman A y Bernstein DS: Diet and osteoporosis. *Lancet* 1:958-959, 1968.
32. Walker RM y Linkswiler HM: Calcium retention in the adult human male as affected by protein intake. *J Nutr* 102:1297-1302, 1972.
33. Allen LH, Oddoye EA y Margen S: Protein induced hypercalciuria: a longer term study. *Am J Clin Nutr* 32:741-749, 1979.
34. Licata AA, Bou E, Bartter FC y Cox J: Effects of dietary protein on urinary calcium in normal subjects and in patients with nephrolithiasis. *Metabolism* 28:895-900, 1979.
35. Lemann JJ, Litzow JR y Lennon EJ: The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 45:1608-1614, 1966.
36. Krieger NS, Sessler NE y Bushinsky DA: Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 262:F442-F448, 1992.
37. Klein DC y Raisz LG: Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 86:1436-1440, 1970.
38. Tashjian AH Jr, Tice JE y Sides K: Biological activities of prostaglandin analogues and metabolites on bone in organ culture. *Nature* 266:645-647, 1977.
39. Buck AC, Lote CJ y Sampson WF: The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *JUrol* 129:421-426, 1983.
40. Henríquez-La Roche C, Rodríguez-Iturbe B, Herrera Jy Parra G: Increased urinary excretion of prostaglandin E in patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin Sci* 75:581-587, 1988.
41. Coe F, Parks J, Bushinsky D, Langman C y Favus M: Chlortalidone promotes mineral retention in patients with idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 33:1140-1146, 1988.
42. Caldwell J, Avioli L y Boisseau C: Hydrochlorothiazide and calcium homeostasis in idiopathic hypercalciuria. *Clin Res* 19:676, 1971.
43. Zerweck Jy Pak C: Selective effects of thiazide on serum 1,25 dihydroxyvitamin D and intestinal calcium absorption in renal and absorptive hypercalciuria. *Metabolism* 29:13-17, 1980.
44. Scholz D, Schwille PO y Sigel A: Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. *JUrol* 128:903-907, 1982.
45. Caló L, Cantaro S, Marchini F, Giannini S, Castrignano R, Gambaro G, Antonello A, Baggio B, D'Angelo A, Williams H y Borsatti A: Is hydrochlorothiazide-induced hypocalciuria due to inhibition of prostaglandin E₂ synthesis? *Clin Sci* 78:321-325, 1990.