

VESCINI F., BUFFA A.,
CAUDARELLA R.

Influenza del calcio sul rischio di calcolosi renale

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 9, N. 1, 20-28, 2007

TITLE

The influence of calcium on renal stone disease

KEY WORDS

Calcium stone disease, calcium, diet, metabolic alterations, hypocitraturia

PAROLE CHIAVE

Calcolosi renale, calcio, alimentazione, alterazioni metaboliche, ipocitraturia

Summary

Calcium nephrolithiasis is a very common disease. Kidney stones are mainly composed of calcium salts (calcium-oxalate and calcium phosphate). Due to this it is still suggested to stone forming patients to reduce their calcium intake, even though prospective studies did not support this statement. Other factors than calcium are involved in renal stone pathogenesis. Some genetic patterns are strongly suspected to correlate with nephrolithiasis, while metabolic alterations (such as low fluid intake, high protein, salt and vitamin C intake, hypocitraturia, obesity) are recognized causes of this disease. In conclusion this short review will show how the correction of metabolic alterations can reduce stone risk and it will also explain that a normal intake of calcium and vitamin D does not increase nephrolithiasis incidence, both in normal people and in stone formers. More attention must be put in those patients eating a very high calcium diet or in stone formers taking calcium-salts supplements.

Riassunto

La nefrolitiasi calcica è una patologia molto comune. I principali costituenti dei calcoli renali sono i sali di calcio (ossalato di calcio e fosfato di calcio). Per questo motivo, ancora oggi è invalsa l'abitudine di suggerire ai pazienti, con calcolosi renale, una restrizione dietetica dell'apporto di calcio, anche se gli studi prospettici eseguiti non hanno stabilito la reale efficacia di questa misura. Oltre al calcio, però, bisogna ricordare che sia fattori genetici, sia alterazioni metaboliche, concorrono alla patogenesi della calcolosi renale. Fra questi vanno almeno ricordati, oltre all'iperocalciuria, lo scarso apporto di liquidi, l'eccessivo intake di ossalato, sodio, proteine animali e vitamina C, nonché la carenza di citrati. Anche l'obesità è stata messa in relazione con la calcolosi renale. In conclusione, questa breve revisione cercherà di dimostrare che la riduzione del rischio litogeno deve essere attuata correggendo gli squilibri alimentari e metabolici tipici della nefrolitiasi e che un normale apporto alimentare di calcio e di vitamina D non aumenta il rischio litogeno né nei soggetti normali, né nei pazienti con calcolosi renale calcica. Una maggiore cautela deve essere usata quando questi ultimi pazienti seguano diete ad elevato contenuto di calcio e, soprattutto, quando venga introdotta una quantità eccessiva di calcio sotto forma di supplementi.

Dipartimento di Medicina Clinica e
Biotecnologia Applicata
"D. Campanacci"
Alma Mater Studiorum – Università
di Bologna

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Renata Caudarella
E-mail: renata.caudarella@alice.it

Introduzione

La nefrolitiasi calcica è una patologia molto comune, con una prevalenza che oscilla tra il 2 e il 20% della popolazione generale ed un rapporto tra maschi e femmine di 1,6:1. Alcuni Autori hanno evidenziato che, non solo il 15% degli uomini e il 6% delle donne presentano un episodio di calcolosi renale nell'arco della vita, ma che il 50% di questi soggetti andrà incontro ad una recidiva (1). I principali costituenti dei calcoli renali sono i sali di calcio (ossalato di calcio e fosfato di calcio) e l'iperocalciuria idiopatica rappresenta l'alterazione metabolica di più frequente riscontro nei pazienti litiasici (2). Da queste due semplici considerazioni si evince come il ruolo del calcio, nella eziologia

della litiasi renale, sia di importanza fondamentale. Ancora oggi è invalsa l'abitudine di suggerire ai pazienti, con calcolosi renale, una restrizione dietetica volta a ridurre l'apporto giornaliero di calcio, anche se gli studi prospettici eseguiti non hanno stabilito la reale efficacia di questa misura (3).

Con il presente articolo gli autori si propongono di revisionare l'influenza del calcio, sia introdotto con gli alimenti, sia con supplementi, sulla calcolosi renale.

Fattori in grado di modificare il rischio litogeno

Prima di focalizzare l'attenzione sul calcio bisogna ricordare che sia fattori genetici, sia alterazioni meta-

boliche, diverse dall'iperocalciuria, concorrono alla patogenesi della calcolosi renale. Diversi studi sono stati condotti con lo scopo di identificare il pattern genetico associato all'ereditarietà della nefrolitiasi, ma risultati definitivi non sono ancora stati raggiunti in questo campo (4). Diverso è il discorso per i fattori di rischio metabolici (Tab. 1). È ben documentata, infatti, l'influenza dell'alimentazione e dello stile di vita nelle alterazioni alla base dell'aumento del rischio litogeno e la correzione di questi squilibri è stata raccomandata, quale caposaldo terapeutico, dai membri dello Advisory Board od European Urolithiasis Research (ABEUR) (5).

Apporto di liquidi

Non c'è dubbio che un elevato volume urinario favorisca la diluizione dei soluti litogeni e quindi, riduca il rischio di recidiva nei calcolati. Diversi fattori, quali l'esercizio fisico, la sudorazione, il calore, alcune malattie intestinali, ma, soprattutto, lo scarso apporto di liquidi possono ridurre il volume urinario. I pazienti con calcolosi renale devono essere esortati a mantenere una diuresi superiore ai 2 litri al giorno, distribuendo il consumo di liquidi nell'arco delle 24 ore, per un ammontare totale di circa 2,5-3 litri (4, 5). Esistono ormai da tempo dati che dimostrano come anche l'apporto di un'acqua ricca di calcio

Tabella 1 - Principali fattori di rischio per la calcolosi renale e misure dietetico-terapeutiche suggerite per la loro correzione

Fattore di rischio	Trattamento
Iperocalciuria	Diuretici tiazidici Dieta iposodica (3 g/die) Dieta normocalcica (800-1000 mg/die)
Scarso volume urinario	Aumentare l'apporto di liquidi a 2,5-3 litri/die
Eccesso di proteine animali	Dieta normoproteica (80-150 g/die)
Iperuricemia	Allopurinolo
Eccesso di sodio	Dieta iposodica (3 g/die)
Iperossaluria	Dieta ipo-ossalica (≅ 90 mg/die o 2 mmol/die)
Ipocitraturia	Terapia con citrato di potassio

non aumenti il rischio litogeno (6-9). Non tutte le bevande, però, possono essere consumate dai pazienti con calcolosi renale; ad esempio l'ingestione di succo di pompelmo si è dimostrata nociva per questi pazienti, anche se il meccanismo, attraverso il quale essa aumenti il rischio di recidiva, non è noto (4).

Ossalato

Nel 1994 Jaeger ha dimostrato che l'ossalato rappresenta un fattore di rischio litogeno fra i più importanti (10); piccole variazioni nell'escrezione urinaria di questo ione possono, infatti, modificare sensibilmente la sovrassaturazione urinaria per l'ossalato di calcio (5). La correlazione fra ossaluria ed apporto alimentare di ossalato è debole, infatti meno del 10-15% dell'ossalato escreto è di derivazione alimentare, quando l'intake di questo ione sia normale (< 2 mmol/die); tuttavia escrezioni urinarie decisamente maggiori si possono osservare in conseguenza di un carico alimentare di ossalato (5). Per tale motivo i pazienti calcolotici dovrebbero ridurre l'assunzione di cibi ricchi di questo ione, quali ad es. spinaci, pomodori verdi, cioccolato, rabarbaro, barbabietole, e tè verde.

Proteine animali

L'eccessivo apporto di proteine animali è stato ben correlato con un

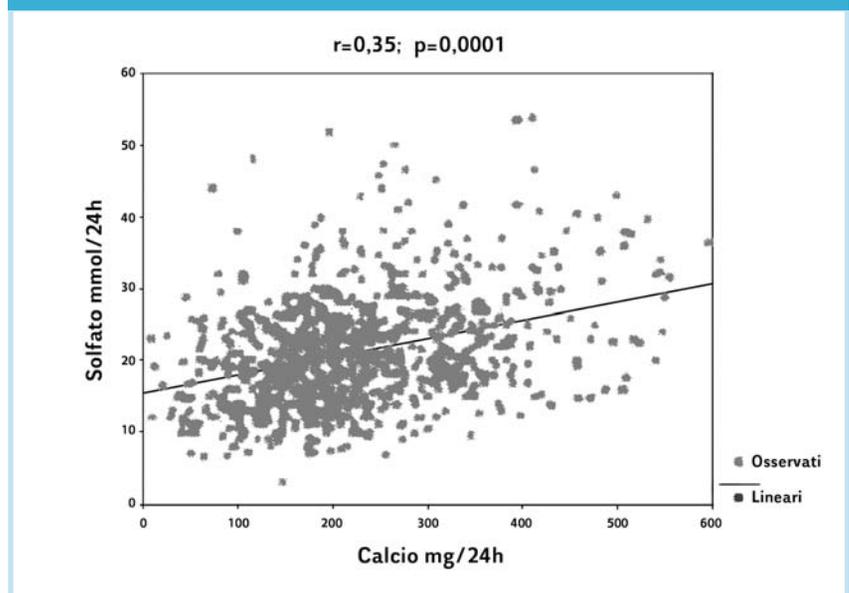
incremento del rischio di formare calcoli renali. L'aumento del carico acido, determinato da questo genere di dieta, produce, infatti, un aumento dell'escrezione urinaria di calcio e di ossalato ed una diminuzione del pH urinario, con conseguente incremento del rischio litogeno. Le proteine animali, che contengono aminoacidi solforati, aumentano l'escrezione urinaria di calcio attraverso la produzione di anioni solfato che agiscono sia formando complessi, non riassorbibili, con il calcio nel lume del tubulo distale, sia aumentando l'elettronegatività tubulare, che, a sua volta, riduce ulteriormente il riassorbimento di calcio. È ben descritta la correlazione tra escrezione urinaria

di calcio e ioni solfato (Fig. 1). La dieta iperproteica riduce inoltre l'escrezione di citrato che deve essere considerato il principale inibitore micromolecolare della cristallizzazione urinaria. I pazienti calcolotici dovrebbero consumare una dieta contenente 80-150 g di proteine al giorno (4, 5). Questa raccomandazione acquista particolare valore in relazione alla recente comparsa e popolarità di diete a basso tenore di carboidrati ed elevato contenuto proteico (11).

Sodio

L'escrezione urinaria di sodio è strettamente correlata a quella del calcio e i pazienti con calcolosi cal-

Figura 1 - Correlazione tra escrezione urinaria di calcio e solfato



cica tendono a consumare più sodio, rispetto ai soggetti normali, aumentando così il rischio di ipercalciuria (12). Un elevato apporto di sodio aumenta l'escrezione urinaria di calcio, sia in via indiretta (aumento del riassorbimento osteoclastico), sia diretta agendo sul riassorbimento del calcio a livello del tubulo prossimale, dove i due cationi sono co-trasportati. Un aumento di 100 mEq nell'intake giornaliero di sodio provoca un aumento di circa 50 mg della calciuria. Anche se non sono mai stati pubblicati trials randomizzati volti a valutare l'efficacia di una restrizione dell'apporto alimentare di sodio, nel 2002 Borghi et al. hanno dimostrato che una dieta normocalcica (1000 mg) e povera di sale, proteine ed ossalato era in grado di ridurre le recidive nei pazienti con calcolosi renale ed hanno posto particolare enfasi sulla restrizione del sodio a meno di 2 g/die, più che sulla riduzione dell'apporto alimentare di calcio (13).

Vitamina C

L'acido ascorbico può essere convertito in acido ossalico; da questa osservazione deriva il razionale per raccomandare attenzione nell'assunzione di vitamina C ai pazienti con calcolosi ossalo-calcica (5). I risultati di diversi studi sono però contraddittori, perché, se è vero che elevate dosi di vitamina C sono in

grado di aumentare l'ossaluria in vitro, tale effetto non è stato chiaramente osservato in vivo. Sulla base degli studi pubblicati sembra che una dose giornaliera fino a 4 g di vitamina C sia da considerarsi sicura nei pazienti con calcolosi ossalica (5, 14).

Obesità

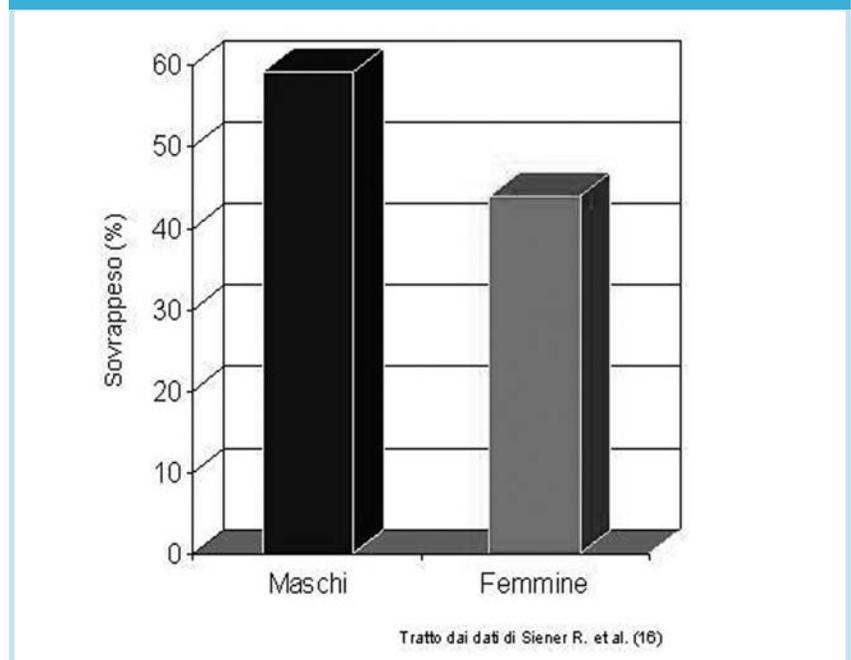
Recenti studi hanno evidenziato un'aumentata prevalenza di calcolosi renale nei soggetti obesi (Fig. 2) (4, 15, 16). La resistenza all'insulina, tipica di questa condizione, può produrre una riduzione dell'escre-

zione urinaria di citrato ed un aumento della calciuria e quindi, in ultima analisi, incrementare il rischio litogeno. Va infine ricordato che esiste una relazione diretta fra body mass index (BMI) ed escrezione urinaria di acido urico, sodio, fosfato, ammonio, ossalato e che, viceversa, è stata osservata una correlazione negativa tra BMI e pH urinario (4, 17, 18).

Citrato

Una ridotta escrezione urinaria di citrato è caratteristica molto frequente nella calcolosi renale e la

Figura 2 - Percentuale di pazienti sovrappeso su 527 soggetti con calcolosi ossalo-calcica studiati



sua prevalenza, riportata in letteratura, varia dal 12% al 63% (19). La principale azione del citrato, a livello urinario, è rappresentata dalla sua capacità di formare complessi solubili con il calcio in grado di diminuire la concentrazione di questo ione e, di conseguenza, la sovrassaturazione per i sali di calcio (calcio-ossalato e calcio-fosfato). Questa azione, che si esplica attraverso l'inibizione della nucleazione e della crescita dei cristalli, oltre ad essere legata alla riduzione della concentrazione ionica del calcio nelle urine, pare legata ad un effetto diretto del citrato sulla superficie dei cristalli; a tale proposito la letteratura anglosassone ha coniato per gli inibitori il termine di "stone poisons" (veleni dei calcoli) per definire l'importanza degli inibitori in generale e di questo anione in particolare, nel contrastare i processi di formazione, crescita ed aggregazione dei cristalli (19). Esistono chiare evidenze che la somministrazione di sali alcalini di citrato, segnatamente citrato di potassio e citrato di potassio e magnesio, sia in grado di ridurre significativamente il numero di recidive nei pazienti con calcolosi renale calcica (5, 19). Nelle raccomandazioni pubblicate nel 2001 dall'ABEUR la terapia con sali alcalini di citrato è stata indicata quale fondamento della terapia della calcolosi renale, insieme alla terapia idropinica ed alla dieta.

Calcio

Come abbiamo già avuto modo di dire i calcoli renali sono composti, principalmente, da sali di calcio. Questo ione è stato oggetto, perciò, di numerosi studi che, con l'obiettivo di identificarne il ruolo nella patogenesi della nefrolitiasi, hanno profondamente modificato il trattamento non-farmacologico della calcolosi renale. Non si può negare tuttavia, l'importanza del calcio sulla escrezione urinaria del catione che è regolata dal suo apporto alimentare; infatti un elevato apporto di calcio, in presenza di normali condizioni dell'intestino e di adeguate concentrazioni di vitamina D, aumenta la sua escrezione urinaria sia mediante un meccanismo diretto (aumento del carico filtrato) sia indiretto (inibizione del PTH con ridotto riassorbimento a livello del tubulo distale). L'apporto alimentare di calcio dovrà quindi essere modulato in funzione sia dello stato vitaminico D sia della presenza di una condizione di ipercalcemia assorbitiva. In quest'ultima condizione sarebbe presente un maggior numero di recettori della vitamina D, responsabili di un aumentato assorbimento intestinale di calcio rispetto ai soggetti normali, indipendentemente dal suo apporto alimentare (20). Va segnalato, tuttavia, che esistono notevoli differenze fra il calcio apportato con l'alimentazione e quello fornito dai

supplementi (es. calcio-carbonato, calcio-citrato, ecc.), per cui questi due aspetti verranno di seguito considerati separatamente.

Calcio alimentare

Nel 1993 Curhan et al. hanno condotto uno studio prospettico su 45.000 uomini, di età compresa fra 40 e 75 anni, con lo scopo di valutare l'influenza del calcio e di altri nutrienti sul rischio di recidiva di calcoli renali. Tale rischio, in un periodo di follow up di 4 anni, era ridotto di circa il 50% nei soggetti il cui apporto alimentare di calcio (media di 1326 mg/die) era più elevato, rispetto a quelli con un intake giornaliero più basso (media 516 mg/die) (21).

Alcuni anni dopo, un risultato simile è stato raggiunto in uno studio prospettico su 91.731 donne, con un follow up di 12 anni, dove gli autori hanno dimostrato che un più elevato apporto dietetico di calcio era associato con un ridotto rischio di calcoli renali (3).

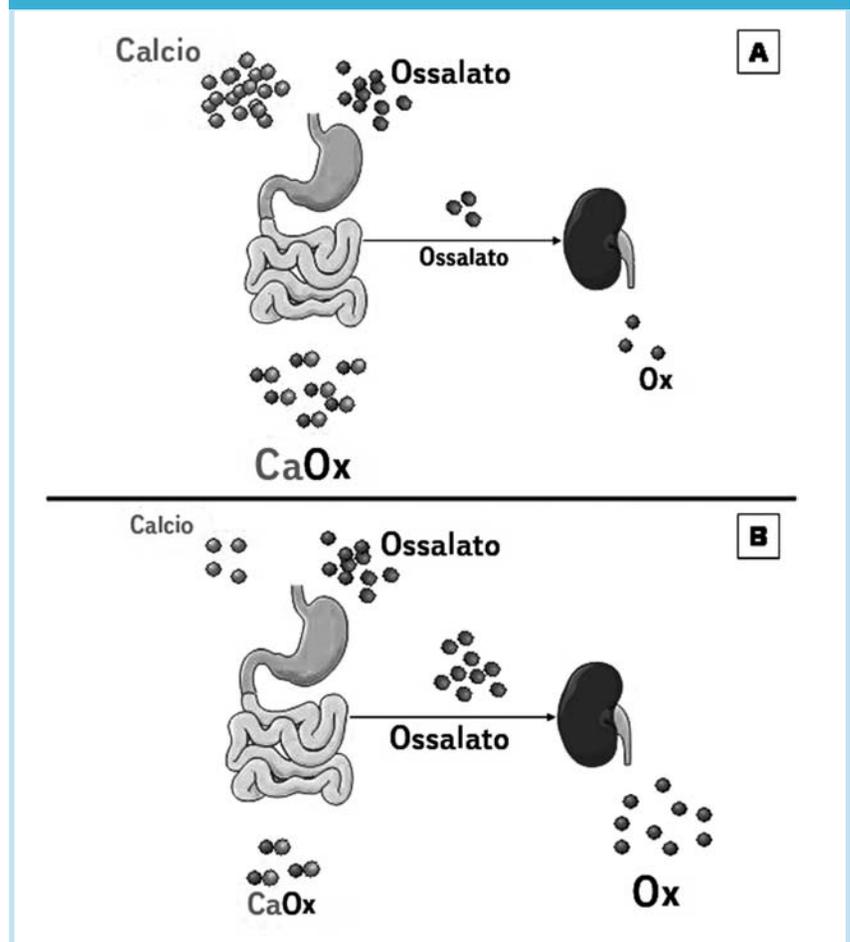
Nel 2002, un elegante studio randomizzato, pubblicato da Borghi et al., ha valutato il rischio di recidiva in un gruppo di 120 uomini affetti da calcolosi ossalo-calcica ed ipercalcemia (13). I pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi, di 60 soggetti ciascuno ed assegnati, rispettivamente, ad un regime dietetico a basso contenuto di calcio (400 mg/die) o ad una dieta nor-

mocalcica (1200 mg/die). Entrambe le diete erano a basso contenuto di sodio e proteine animali. A cinque anni dall'inizio dello studio il rischio relativo di recidiva è risultato inferiore del 51% nel gruppo di soggetti che seguiva una dieta normocalcica, rispetto a quelli assegnati alla dieta ipocalcica. Inoltre, sebbene in entrambi i gruppi sia stata osservata una riduzione dell'escrezione urinaria di calcio (circa 170 mg/die), l'ossaluria dei pazienti a dieta ipocalcica è aumentata di circa 5,4 mg/die, mentre l'escrezione urinaria di ossalato si è ridotta di circa 7,2 mg/die nel gruppo a dieta normocalcica. Questi autori, come già altri in precedenza, hanno attribuito proprio alla riduzione dell'ossaluria la diminuzione del rischio litogeno indotta dalla dieta normocalcica; infatti, elevati livelli urinari di ossalato mantengono il rischio di formare calcoli di ossalato di calcio, anche quando una dieta ipocalcica riduca i valori della calciuria (22). In altre parole, quando una dieta normocalcica fornisce sufficienti quantità di calcio, l'ossalato forma un complesso con il calcio che viene eliminato per via intestinale con conseguente riduzione dell'assorbimento dell'ossalato e, quindi, della sua escrezione urinaria; al contrario nelle diete ipocalciche, l'ossalato viene più facilmente assorbito a livello intestinale e, perciò, la sua escrezione urinaria aumenta significativamente e, con essa, il rischio li-

togeno (Fig. 3) (23, 24). A ulteriore dimostrazione di ciò va, infine, ricordato che la notevole riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio, ottenuta mediante somministrazione di celluloso-fosfato, aumenta la sovrassaturazione urinaria per l'ossalato di calcio, a dispetto di una considerevole diminuzione della calciuria (25).

Un altro importante aspetto da considerare è quello relativo al calcio contenuto nell'acqua, dato che ai pazienti calcolotici viene indicato di berne una quantità rilevante. Il nostro gruppo ha pubblicato, nel 1998, uno studio randomizzato, che valutava l'influenza di tre diversi tipi di acqua minerale sui parametri urinari di 22 pazienti con calcolosi

Figura 3 - Effetti della dieta normocalcica (A) ed ipocalcica (B) sulla escrezione urinaria di ossalato (Ox)



ossalocalcica idiopatica. I risultati di questo studio hanno mostrato che le acque minerali più ricche di calcio, pur inducendo un incremento non significativo della calciuria, riducevano significativamente l'escrezione urinaria di ossalato e non modificavano il prodotto di attività ionica per l'ossalato di calcio e per il fosfato di calcio (6). Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato una correlazione inversa tra durezza delle acque e calcolosi renale (7-9,26), mentre la maggior incidenza di calcolosi calcica si è osservata in aree geografiche come la Thailandia e gli stati del sud-est negli Usa dove le popolazioni consumano acque leggere (7, 8). Per le acque ricche di calcio è stata quindi dimostrata la stessa azione protettiva svolta dagli alimenti ricchi di calcio (19, 27-30).

Va infine ricordato che nei pazienti con calcolosi calcica idiopatica, indipendentemente dalla presenza di ipercalciuria, è frequentemente presente una riduzione della densità minerale ossea, che riconosce un'eziologia multifattoriale (12, 31-36). Una dieta ipocalcica può, perciò, aggravare, in questi pazienti, la perdita di massa ossea, attraverso l'instaurazione di un bilancio del calcio negativo.

In conclusione si può affermare che esistano sufficienti evidenze che indicano l'inappropriatezza di una dieta ipocalcica nei pazienti con nefrolitiasi; un adeguato apporto

alimentare di calcio dovrebbe essere suggerito, perciò, a tutti i pazienti con calcolosi renale.

Supplementi di calcio

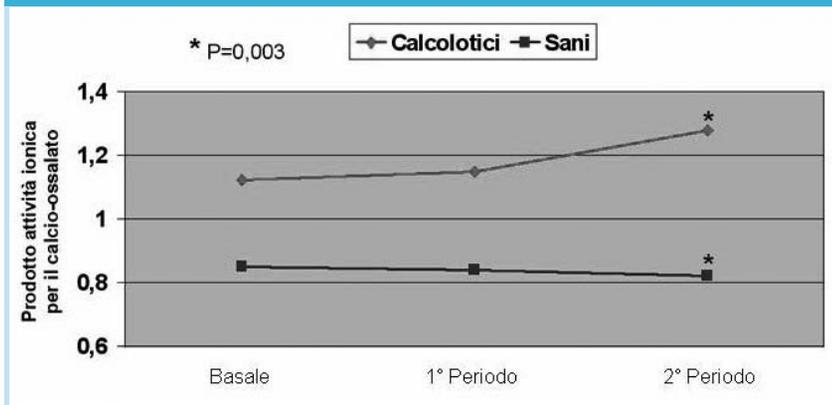
Non esistono prove che i sali di calcio possano ridurre il rischio litogeno alla stregua della dieta normocalcica; al contrario alcuni autori hanno mostrato che la somministrazione di supplementi di calcio induce un aumento del rischio litogeno nei pazienti calcolotici (37, 38). Nel già citato lavoro di Curhan et al. veniva evidenziato un incremento del rischio di calcolosi renale, nelle donne che assumevano supplementi di calcio; tale rischio veniva attribuito all'aumento dell'escrezione urinaria di calcio, che risultava particolarmente evidente in coloro che assumevano i supplementi lontano dai pasti (3). Come già visto l'effetto protettivo del calcio si esplica attraverso una riduzione dell'assorbimento intestinale di ossalato perciò, quando i sali di calcio vengono assunti, ad esempio, prima di coricarsi, l'unico effetto che si ottiene è quello di aumentare l'assorbimento di calcio, senza modificazione alcuna dell'ossaluria e, di conseguenza, la sovrassaturazione urinaria per i sali litogeni (4, 39).

In un lavoro, presentato al 9° Congresso Europeo sull'Urolitiasi, abbiamo confrontato un gruppo di 12 pazienti affetti da calcolosi calcica

idiopatica con 11 soggetti sani di controllo (37). Entrambi i gruppi sono stati studiati a dieta libera e dopo un periodo di 20 giorni a dieta controllata (proteine: 1g/kg/die – calcio: 800 mg/die – sodio: 3 g/die – ossalato: 91 mg/die). Dopo un washout di 2 settimane i pazienti sono stati sottoposti ad un ulteriore periodo di studio, della durata di 20 giorni, che associava, alla dieta controllata, 500 mg/die di calcio carbonato. Scopo dello studio era valutare le modificazioni della sovrassaturazione urinaria per i sali litogeni, mediante il calcolo del prodotto di attività ionica per il calcio-ossalato [AP(CaOx)] e per il calcio-fosfato [AP(CaP)]. Dai risultati è emerso che, dopo il primo periodo (a dieta controllata), questi parametri non subivano modificazioni significative sia rispetto al periodo pre-studio, sia nel confronto tra i due gruppi. Al contrario, dopo il periodo che prevedeva la somministrazione di calcio-carbonato, abbiamo osservato un lieve, ma significativo, aumento del AP(CaOx) nei pazienti calcolotici, rispetto ai soggetti sani di controllo (Fig. 4). I risultati di questo studio sembrano confermare che la somministrazione di calcio-carbonato aumenta il rischio litogeno nei pazienti con urolitiasi e che perciò, ove necessaria, tale prescrizione vada eseguita sotto stretto controllo medico.

Recentemente è stato suggerito che, nei pazienti calcolotici in cui

Figura 4 - Modificazioni del prodotto di attività ionica per il calcio-ossalato nei soggetti sani e nei pazienti calcolotici sottoposti a dieta normocalcica (1° periodo) e a dieta normocalcica + somministrazione di 500 mg di calcio carbonato (2° periodo)



non sia possibile raggiungere un adeguato apporto di calcio con la dieta, il sale di calcio più indicato sia il calcio-citrato, proprio perché in grado di aumentare l'escrezione urinaria del citrato, che, come già detto, è il principale inibitore micromolecolare della cristallizzazione a livello urinario (4).

Conclusioni

In conclusione l'apporto alimentare di calcio, anche se maggiore della quota consigliata (800-1000 mg/die), non sembra modificare il grado di sovrassaturazione urinaria dei sali di calcio, in presenza di una normale concentrazione di vitamina D. Viceversa, in corso di dieta ipocalcica si riduce la concentrazione plasmatica del calcio, la quale

innesca i meccanismi omeostatici paratormone mediati, che oltre ad aumentare il turnover dell'osso, inducono non solo un aumento dell'assorbimento intestinale del calcio, ma anche dell'ossalato, con conseguente incremento dell'escrezione urinaria di ossalato. Quest'ultima induce un aumento maggiore del rischio litogeno, rispetto a un analogo aumento dell'escrezione urinaria del calcio stesso.

Da quanto esposto in questa breve revisione, si evince che un normale apporto alimentare di calcio e di vitamina D non aumentano il rischio litogeno né nei soggetti normali, né nei pazienti con calcolosi renale calcica. Una maggiore cautela deve essere usata quando questi ultimi pazienti seguano diete ad elevato contenuto di calcio e, soprattutto, quando venga introdotta una quan-

tità eccessiva di calcio sotto forma di supplementi.

Bibliografia

1. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease-advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001; 358: 651-6.
2. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int* 2003; 91: 758-67.
3. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126:497-504.
4. Finkelstein VA, Goldfarb DS. Strategies for preventing calcium oxalate stones. *Cmaj* 2006;174:1407-9.
5. Tiselius HG. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. *BJU Int* 2001; 88: 158-68.
6. Caudarella R, Rizzoli E, Buffa A, et al. Comparative study of the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. *J Urol* 1998; 159: 658-63.
7. Churchill D, Bryant D, Fodor G, Gault MH. Drinking water hardness and urolithiasis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 513-4.
8. Sierakowski R, Finlayson B, Landes R. Stone incidence as related to water hardness in different geographical regions of the United States. *Urol Res* 1979; 7: 157-60.
9. Rose GA, Westbury EJ. The influence of calcium content of water, intake of vegetables and fruit and of other food factors upon the incidence of renal calculi. *Urol Res* 1975; 3: 61-6.
10. Jaeger P. Prevention of recurrent calcium stones: diet versus drugs. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 410-3.

11. Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K et al. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 265-74.
12. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, et al. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol* 2003; 16: 260-6.
13. 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.
14. Auer BL, Auer D, Rodgers AL. The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 143-7.
15. Caudarella R, Rizzoli E, Dalmastrì V et al. Relationship between body size and urinary risk factors in idiopathic calcium stone disease. In: Rodgers A, Hibbert B, Hess B et al. eds. *Urolithiasis 2000*. Cape Town: University of Cape Town Editions, 2000: 502-4.
16. Siener R, Glatz S, Nicolay C, et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004; 12 (1): 106-13.
17. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD et al. Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* 2004; 172 (1): 159-63.
18. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1422-5.
19. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Stefoni S. Citrate and mineral metabolism: kidney stones and bone disease. *Front Biosci* 2003; 8: s1084-106.
20. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4937-43.
21. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8.
22. Bataille P, Charransol G, Gregoire I, et al. Effect of calcium restriction on renal excretion of oxalate and the probability of stones in the various pathophysiological groups with calcium stones. *J Urol* 1983; 130: 218-23.
23. Lemann J, Jr., Pleuss JA, Worcester EM et al. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int* 1996; 49: 200-8.
24. Zarembski PM, Hodgkinson A. Some factors influencing the urinary excretion of oxalic acid in man. *Clin Chim Acta* 1969; 25: 1-10.
25. Backman U, Danielson BG, Johansson G, et al. Treatment of recurrent calcium stone formation with cellulose phosphate. *J Urol* 1980; 123: 9-13.
26. Juuti M, Heinonen OP. Incidence of urolithiasis and composition of household water in southern Finland. *Scand J Urol Nephrol* 1980; 14: 181-7.
27. Pak CY, Delea CS, Bartter FC. Successful treatment of recurrent nephrolithiasis (calcium stones) with cellulose phosphate. *N Engl J Med* 1974; 290: 175-80.
28. Pak CY. A cautious use of sodium cellulose phosphate in the management of calcium nephrolithiasis. *Invest Urol* 1981; 19: 187-90.
29. Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, et al. Effects of mineral composition of drinking water on risk for stone formation and bone metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 313-8.
30. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, Moy AJ. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 469-75.
31. Bataille P, Achard JM, Fournier A et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39: 1193-205.
32. Pietschmann F, Breslau NA, Pak CY. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1383-8.
33. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, et al. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998; 159: 654-7.
34. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, et al. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1525-32.
35. Filippini P, Mannarelli C, Pacifici R, et al. Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 61-6.
36. Pacifici R. Idiopathic hypercalciuria and osteoporosis - distinct clinical manifestations of increased cytokine-induced bone resorption? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 29-31.
37. Caudarella R, Buffa A, Rizzoli E, et al. Influence of oral calcium supplements on urinary supersaturation for CaOx and CaP in normals and stone formers. In: Kok D, Romijn H, Verhaagen P, Verkoelen C eds. *Euroolithiasis-Proceedings of the 9th European Symposium on Urolithiasis*. Rotterdam: Shaker Publishing, 2001: 129-31.
38. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *Jama* 1994; 272: 1942-8.
39. Domrongkitchaiporn S, Sopassathit W, Stitchantrakul W, et al. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1835-41.