

Osteoporosis del varón asociada a hipercalciuria. Efecto del tratamiento con hidroclorotiazidas o etidronato cíclico

Pilar Peris^a, Núria Guañabens^a, Ana Monegal^a, Luisa Álvarez^c, Francesca Pons^b, M. Jesús Martínez de Osaba^d, Inmaculada Ros^a, Dacia Cerdá y José Muñoz-Gómez^a

^aServicio de Reumatología. ^bMedicina Nuclear. ^cLaboratorio de Bioquímica Clínica. ^dLaboratorio de Hormonología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Fundamento: El objetivo de este estudio ha sido analizar el efecto de las hidroclorotiazidas y del etidronato cíclico sobre la masa ósea y los parámetros del metabolismo mineral en varones con osteoporosis idiopática asociada a hipercalciuria.

Pacientes y métodos: Se incluyó a 15 varones con osteoporosis idiopática asociada a hipercalciuria, con una edad media de $49,2 \pm 2$ años. Diez pacientes (grupo I) fueron tratados con hidroclorotiazida (50 mg/día) y cinco con etidronato cíclico; el seguimiento medio fue de $38,6 \pm 3$ meses (intervalo, 12-60 meses). En todos los pacientes se excluyeron otras causas de osteoporosis y se determinaron en suero los valores de calcio (Ca), fosfato (P), fosfatasa alcalina (FA), 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) y hormona paratiroidea (PTH), así como la excreción urinaria de calcio y de hidroxiprolina. Además, se valoró la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y el fémur proximal.

Resultados: Se observó un aumento de la DMO en columna lumbar y fémur en ambos grupos de pacientes, pero el incremento fue significativo únicamente en los pacientes tratados con tiazidas (DMO lumbar en grupo I: $0,890 \pm 0,02$ frente a $0,960 \pm 0,03$ g/cm², $p < 0,01$; DMO cuello femoral: $0,800 \pm 0,03$ frente a $0,830 \pm 0,02$ g/cm², $p = 0,059$; DMO lumbar en grupo II: $0,830 \pm 0,03$ frente a $0,870 \pm 0,06$ g/cm², $p = \text{NS}$; DMO cuello femoral: $0,770 \pm 0,06$ frente a $0,770 \pm 0,07$ g/cm²; $p = \text{NS}$). La variación porcentual de masa ósea en columna lumbar y fémur en el grupo I fue del $7,4 \pm 1,8\%$ y el $5,1 \pm 2,1\%$ y en el grupo II del $3,9 \pm 5,1\%$ y el $-0,14 \pm 4\%$, respectivamente. Los pacientes que

siguieron tratamiento con tiazidas mostraron una disminución significativa en la excreción urinaria de calcio ($352,2 \pm 13$ frente a 217 ± 22 mg/24 h; $p < 0,01$), mientras que en los pacientes tratados con etidronato no se modificó la calciuria (369 ± 28 frente a 388 ± 22 mg/24 h, $p = \text{NS}$). No se observaron cambios significativos en el resto de variables analizadas.

Conclusión: En los varones con osteoporosis asociada a hipercalciuria el tratamiento con tiazidas se asocia a un aumento de la masa ósea y a una disminución de la excreción urinaria de calcio. El tratamiento con etidronato cíclico no modifica la excreción urinaria de calcio y mantiene los valores de masa ósea.

Palabras clave: Osteoporosis idiopática. Osteoporosis del varón. Bisfosfonatos. Hipercalciuria. Tiazidas.

Male osteoporosis associated with hypercalciuria. Effect of treatment with hydrochlorothiazides or cyclical etidronate

Objective: The aims of this study are to analyse the effects of hydrochlorothiazides and cyclical etidronate on bone mass and parameters of mineral metabolism in men with idiopathic osteoporosis associated with hypercalciuria.

Patients and Methods: A total of 15 hypercalciuric osteoporotic men aged 49.2 ± 2 years were included in a retrospective study. Ten patients (group I) were treated with hydrochlorothiazide (50 mg/day) and 5 patients with cyclical etidronate, the mean follow-up was 38.6 ± 3 months (range: 12-60 months). Serum calcium (Ca), phosphate (P), alkaline phosphatase (AP), 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) and parathyroid hormone (PTH) levels were determined in all patients, as well as urinary excretion of calcium and hydroxyproline. In addition, bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and femoral neck were evaluated.

Results: Lumbar and femoral BMD increased in

Correspondencia: Dra. P. Peris.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Manuscrito recibido el 2-7-2001 y aceptado el 24-10-2001.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 408-412

both groups of patients, but the increase was significant only in patients treated with thiazides (lumbar BMD in group I: 0.890 ± 0.02 vs. 0.960 ± 0.03 , $p < 0.01$, femoral neck BMD: 0.800 ± 0.03 vs. 0.830 ± 0.02 , $p = 0.059$; lumbar BMD in group II: 0.830 ± 0.03 vs. 0.870 ± 0.06 , $p = \text{NS}$, femoral neck BMD: 0.770 ± 0.06 vs. 0.770 ± 0.07 , $p = \text{NS}$). The mean percentage changes in bone density from base-line in group I were: $7.4 \pm 1.8\%$ and $5.1 \pm 2.1\%$ for lumbar and femoral neck, whereas in group II they were: $3.9 \pm 5.1\%$ and $-0.14 \pm 4\%$, respectively. Patients receiving thiazides showed a significant decrease in urinary calcium excretion (352.2 ± 13 mg/24 h vs. 217 ± 22 mg/24 h, $p < 0.01$), whereas no significant differences were observed in patients treated with etidronate (369 ± 28 mg/24 h vs. 388 ± 22 mg/24 h, $p = \text{NS}$). No significant changes were observed in the other variables analysed.

Conclusion: In osteoporotic men with hypercalciuria, treatment with thiazide diuretics produces an increase in bone mass and a decrease in urinary calcium excretion. Treatment with cyclical etidronate does not modify urinary calcium excretion and is associated with a non-significant increase in bone mass.

Key words: Idiopathic osteoporosis. Male osteoporosis. Hypercalciuria. Thiazides. Biphosphonates.

Introducción

La osteoporosis en la mujer ha sido bien analizada; sin embargo, la osteoporosis del varón ha sido poco estudiada aunque se trata de un problema con una creciente repercusión sociosanitaria. En el varón, el desarrollo de osteoporosis con frecuencia se asocia a otros procesos. En este sentido, es frecuente su asociación a hipercalciuria¹⁻³; de hecho, alrededor del 50% de los pacientes diagnosticados de osteoporosis idiopática tienen una hipercalciuria asociada⁴.

Existen pocos estudios sobre el tratamiento de la osteoporosis en el varón. Sin embargo, estudios aislados que incluyen tratamiento con testosterona⁵, etidronato cíclico^{6,7}, monofluorofosfato⁸ y, recientemente, con alendronato^{9,10}, han demostrado un aumento de la masa ósea con estos fármacos.

El efecto positivo de las tiazidas sobre el balance del metabolismo del calcio ha sido bien documentado. Así, los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción urinaria de calcio y varios estudios han demostrado un aumento de la masa ósea y una disminución del riesgo de fractura en los pacientes que han sido tratados con este fármaco¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, en estos estudios los pacientes recibieron

tratamiento por una hipertensión arterial, por lo que la utilidad de las tiazidas en el tratamiento de la osteoporosis no está bien establecida. Recientemente, un estudio que incluía únicamente a varones con osteoporosis asociada a hipercalciuria evidenció un aumento de la masa ósea y una disminución de la calciuria tras el tratamiento con tiazidas¹⁵.

Por otro lado, también se ha demostrado que el etidronato tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, tanto en mujeres con osteoporosis posmenopáusica^{16,17} como en varones con osteoporosis idiopática⁷. Además, este fármaco también ha sido efectivo en el tratamiento de pacientes con osteopenia asociada a hipercalciuria¹⁸.

El objetivo de este estudio ha sido analizar y comparar el efecto a largo plazo del tratamiento con tiazidas y con etidronato cíclico en la masa ósea y en el metabolismo mineral en varones con osteoporosis asociada a hipercalciuria.

Pacientes y métodos

Se incluyó a 15 varones con edades entre los 33-66 años ($49,2 \pm 2$ años) procedentes de un servicio de reumatología. Los pacientes fueron seleccionados según el diagnóstico de osteoporosis idiopática asociada a hipercalciuria. Por ello, en todos los pacientes se excluyó otra causa secundaria de osteoporosis. En nuestra unidad se ha valorado a 185 pacientes con osteoporosis del varón, 36 de éstos presentaban una osteoporosis idiopática asociada a hipercalciuria. En el estudio se incluyó a 15 de los 36 pacientes que presentaban osteoporosis asociada a hipercalciuria. Sólo se incluyó a aquellos pacientes tratados con tiazidas (grupo I) o bien con etidronato (grupo II) durante un período mínimo de un año. Los pacientes recibieron tratamiento con 50 mg de hidroclorotiazida diaria o etidronato cíclico (400 mg/día durante 14 días cada 3 meses) durante todo el estudio, y se aconsejó un consumo de calcio a través de la dieta de 800-1.000 mg/día. En todos los pacientes se valoró el consumo basal de calcio a través de la dieta, que se estimó a partir de consumo de productos lácteos¹⁹. Asimismo, se valoró el antecedente de litiasis renal mediante historia clínica y/o ecografía abdominal en todos los pacientes. Ningún paciente había sido tratado previamente para la osteoporosis. Se definió la presencia de osteoporosis por la existencia de una o más fracturas vertebrales atraumáticas y/o por criterios densitométricos (una densidad mineral ósea en la columna lumbar y/o fémur inferior a $-2,5$ en la puntuación T de los valores de referencia del aparato). La densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar (L2-L4) y el fémur se valoró mediante densitometría radiológica dual (equipo Lunar DPX-L), y se expresó en g/cm². Los coeficientes de variación *in vitro* e *in vivo* para la columna lumbar

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

	Grupo I (hidroclorotiazida) (n = 10)	Grupo II (etidronato) (n = 5)
Edad (años)	50 ± 2,6	47 ± 6
Ingesta de calcio (mg/día)	635 ± 186	550 ± 125
Calcio (8,5-10,5 mg/dl)	9,7 ± 0,1	9,6 ± 0,3
Fosfato (2,3-4,3 mg/dl)	3,1 ± 0,1	3,6 ± 0,1
Fosfatasa alcalina (90-290 U/l)	155 ± 10	144 ± 11
Calcio urinario (< 4 mg/kg/24h)	352,2 ± 13	369,5 ± 28
Hidroxirolina (< 160 nmol/mg creatinina)	59,3 ± 3,8	80,5 ± 27
25-OH vitamina D (10-42 ng/ml)	20,4 ± 3	19,3 ± 3,8
PTH (10-65 pg/ml)	36,2 ± 4,1	29,2 ± 4,5
DMO lumbar (g/cm ²)	0,89 ± 0,02	0,83 ± 0,03
DMO femoral (g/cm ²)	0,80 ± 0,03	0,77 ± 0,06

Entre paréntesis se expresan los valores normales. PTH: hormona paratiroidea; DMO: densidad mineral ósea.

eran del 0,5 y el 0,8%, y para el cuello femoral del 2,1 y el 2,3%, respectivamente. A todos los pacientes se les realizaron radiografías de columna dorsal y lumbar para valorar la presencia de fracturas vertebrales, definidas por una disminución mayor o igual al 20% de la altura anterior, media o posterior del cuerpo vertebral, que fueron valoradas por un observador experimentado en el análisis de dichas fracturas.

A todos los pacientes se les realizó una analítica general, que incluía valores séricos de calcio (Ca), fosfato (P), fosfatasa alcalina (FA), hemograma, proteínas y excreción de calcio en orina de 24 h, realizados por procedimientos estándar. Asimismo, se realizaron las siguientes determinaciones hormonales: índice de testosterona libre, gonadotropinas, hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), hormonas tiroideas y cortisol en orina para excluir causas secundarias de osteoporosis. Los valores de 25-OH-D y PTH en suero se determinaron mediante kits de Nichols Institute Diagnostics. La hidroxiprolina en segunda orina de la mañana se determinó mediante cromatografía de alta resolución (HPLC) y los resultados se expresaron como índice hidroxiprolina/creatinina. Se definió hipercalcemia como la excreción urinaria de calcio de más de 4 mg/kg /24 h.

En el análisis estadístico se compararon los resultados basales y tras tratamiento, de los parámetros bioquímicos, hormonales y densitométricos, así como el cambio porcentual de estos valores. Se aplicó el test de Wilcoxon para datos apareados y el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. Los resultados se expresan como media ± EEM (error estándar de la media).

Resultados

En la tabla 1 se exponen las características clínicas basales de los pacientes según el grupo de tratamiento, sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos. El seguimiento medio fue de $38,6 \pm 3$ meses (intervalo, 12-60 meses), siendo de

43 ± 3 meses en los pacientes que siguieron tratamiento con tiazidas y de 30 ± 7 en los tratados con etidronato ($p = \text{NS}$). Cinco pacientes (33%) habían presentado previamente episodios de litiasis renal, y cinco (33%) tenían fracturas vertebrales (tres de ellos tratados con etidronato y dos con tiazidas).

La DMO lumbar y femoral aumentó en ambos grupos de pacientes tras el tratamiento, pero el aumento fue significativo sólo en la columna lumbar de los pacientes que habían seguido tratamiento con tiazidas (DMO lumbar en grupo I: $0,890 \pm 0,02$ frente a $0,960 \pm 0,03$, $p < 0,01$; DMO cuello femoral: $0,800 \pm 0,03$ frente a $0,830 \pm 0,02$, $p = 0,059$; DMO lumbar en grupo II: $0,830 \pm 0,03$ frente a $0,870 \pm 0,06$, $p = \text{NS}$; DMO cuello femoral: $0,770 \pm 0,06$ frente a $0,770 \pm 0,07$, $p = \text{NS}$). La variación porcentual de la masa ósea en el grupo I fue del $7,4 \pm 1,8\%$ y el $5,1 \pm 2,1\%$ en columna lumbar y fémur, y del $3,9 \pm 5,1\%$ y el $-0,14 \pm 4\%$ en el grupo II. Individualmente, la DMO lumbar aumentó en 9 de los 10 pacientes tratados con tiazidas y en 4 de los 5 pacientes tratados con etidronato. La evolución de la DMO en el cuello de fémur de los pacientes tratados con tiazidas fue la misma que la observada en la región lumbar, mientras que 2 de los 5 pacientes tratados con etidronato presentaron un descenso de la DMO en esta localización. Sólo un paciente (tratado con etidronato) presentó nuevas fracturas vertebrales sintomáticas durante el seguimiento.

El tratamiento con tiazidas se asoció a una disminución significativa de la excreción urinaria de calcio ($352,2 \pm 13$ frente a 217 ± 22 mg/24 h; $p < 0,01$), mientras que no se observaron variaciones significativas en los pacientes tratados con etidronato (369 ± 28 frente a 388 ± 22 mg/24 h; $p = \text{NS}$). La variación porcentual media de la excreción urinaria de calcio en los pacientes tratados con tiazidas fue del $-38 \pm 6\%$. No se observaron cambios significativos en el resto de variables analizadas (Ca, P, FA, 25-OH-D, PTH e hidroxiprolina) (tabla 2).

Ningún paciente presentó complicaciones clínicas que obligaran a la retirada del tratamiento. Un pa-

TABLA 2. Evolución de los parámetros del metabolismo mineral según el grupo de tratamiento

	Grupo I		Grupo II	
	Basal	Final	Basal	Final
Calcio (mg/dl)	9,7 ± 0,1	9,8 ± 0,8	9,6 ± 0,3	9,6 ± 0,2
Fosfato (mg/dl)	3,1 ± 0,1	2,9 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,5 ± 0,1
FA (U/l)	155 ± 10	160 ± 6,6	144 ± 11	138,8 ± 7
25-OHD (ng/ml)	20,4 ± 3	26,7 ± 3	19,3 ± 3,8	20,6 ± 4,9
PTH (pg/ml)	36,2 ± 4,1	34,8 ± 5,6	29,2 ± 4,5	29,4 ± 8
HIP (nmol/mg creatinina)	59,3 ± 3,8	57,1 ± 6,6	80,5 ± 27	66,5 ± 29
Ca urinario (mg/24 h)	352,2 ± 13	217,6 ± 22*	369,5 ± 28	388 ± 22

25-OH-D: 25-hidroxivitamina D; PTH: hormona paratiroidea; FA: fosfatasa alcalina; HIP: hidroxiprolina. *p < 0,05 en el mismo grupo.

ciente tratado con hidroclorotiazidas precisó una reducción de la dosis administrada debido al desarrollo de hiperglucemia.

Discusión

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que el tratamiento con hidroclorotiazida aumenta la DMO y disminuye la excreción urinaria de calcio en varones con osteoporosis asociada a hipercalciuria. En estos pacientes, el tratamiento con etidronato cíclico mantiene la masa ósea sin modificar la excreción urinaria de calcio.

Aunque la hipercalciuria idiopática es una causa conocida de osteoporosis en el varón, apenas existen datos sobre el tratamiento de este proceso.

Los diuréticos tiazídicos se han utilizado en el tratamiento de la litiasis renal asociada a hipercalciuria. Estos fármacos aumentan la reabsorción tubular de calcio, y reducen su excreción urinaria alrededor de un 50%²⁰. Además, su utilización en pacientes con hipertensión arterial se ha asociado a un aumento de la masa ósea y a una disminución del riesgo de fracturas¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, a pesar de este efecto beneficioso en el balance de calcio, la efectividad de las tiazidas en el tratamiento de la osteoporosis es menos conocida. Recientemente, un estudio en varones con osteoporosis e hipercalciuria asociada confirmaba la utilidad de este fármaco¹⁵. Cabe destacar que este estudio incluía únicamente a 5 pacientes que recibieron tratamiento durante un año con 50 mg/día de hidroclorotiazida; los autores observaron una disminución de la calciuria y un marcado aumento de la masa ósea en columna lumbar y fémur, todo ello asociado a una disminución de los valores de 1,25-dihidroxivitamina D. Nuestro estudio, que incluye a un mayor número de pacientes con un seguimiento más prolongado, evidencia resultados similares, ya que los pacientes tratados con hidroclorotiazida demostraron un aumento de la DMO en columna lumbar y cuello de fémur del orden del 7 y el 5%, respectivamente, y una disminución de la calciuria cercana al 40%. Los

pacientes tratados con etidronato cíclico no experimentaron una disminución de la calciuria, aunque presentaron un aumento de la masa ósea en columna lumbar, que no fue significativo. Heilberg et al¹⁸ describieron cambios similares en la evolución de la masa ósea y en la excreción urinaria de calcio en pacientes osteopénicos con hipercalciuria tratados con etidronato cíclico. En este estudio, el tratamiento con etidronato se asoció a un aumento de masa ósea, sólo evidente en columna lumbar, sin cambios asociados en la calciuria ni en el remodelado óseo, valorado mediante estudio histomorfológico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la utilización de otros bisfosfonatos, como el alendronato, podría tener un efecto distinto. Así, la administración de alendronato en ratas hipercalciúricas se ha asociado a una disminución de la excreción urinaria de calcio²¹, y resultados preliminares indican un efecto positivo de esta terapia sobre la masa ósea y la excreción urinaria de calcio en pacientes con hipercalciuria idiopática²².

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren un efecto positivo de las tiazidas en el tratamiento de la osteoporosis del varón asociada a hipercalciuria, ya que inducen un aumento de la masa ósea y una disminución de la calciuria. Aunque el etidronato cíclico también parece ser efectivo en la prevención de la pérdida de masa ósea en este proceso, este tratamiento no parece modificar la excreción urinaria de calcio. De todos modos, dadas las características del estudio y el tamaño de la muestra, son precisos estudios aleatorizados y controlados que incluyan a un mayor número de pacientes para confirmar estos resultados.

Bibliografía

1. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123: 452-460.
2. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ III. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994; 15: 551-555.

3. Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, Gottschalk F, Pack CYC. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Osteoporos Int* 1992; 2: 128-134.
4. Peris P, Guañabens N, Monegal A, Suris X, Álvarez L, Martínez de Osaba MJ et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 936-941.
5. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effect of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 472-478.
6. Geusens P, Vanhoof J, Raus J. Treatment with etidronate for men with idiopathic osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 280.
7. Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing* 1997; 26: 359-365.
8. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporos Int* 1998; 8: 47-52.
9. Ho YV, Frauman AG, Thomson W, Seeman E. Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 98-101.
10. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-610.
11. Wasnich RD, Benfante RJ, Yano K, Heilbrun L, Vogel JM. Thiazide effect on the mineral content of bone. *N Engl J Med* 1983; 309: 344-347.
12. Wasnich R, Davis J, Ross P, Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *BMJ* 1990; 301: 1303-1305.
13. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 1990; 322: 286-290.
14. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 106-111.
15. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999; 130: 658-660.
16. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-79.
17. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 140-151.
18. Heilberg IP, Martini LA, Texeira SH, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Lobao R et al. Effect of etidronate treatment on bone mass of male nephrolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria and osteopenia. *Nephron* 1998; 79: 430-437.
19. Rapado A, Díaz Curiel M, Gabriel Sánchez R, Segú Juan JL, Alonso Barajas R. Consumo diario de calcio a través de la ingesta de lácteos en la dieta española. *REEMO* 1997; 6: 169-174.
20. Lemann J. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. En: Coe FL, Favus MJ, editores. *Disorders of bone and mineral metabolism*. Nueva York: Raven Press, 1992; 685-706.
21. Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J, Krieger NG. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1999; 55: 234-243.
22. Alonzo E, Bellori-Font E, Machado C, Carini R, Paz-Martínez V, Weisinger JR. A controlled long-term study on the effect of alendronate in idiopathic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1786.