

LA DIETA EN EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS RENAL BASES FISIOPATOLÓGICAS

ARMANDO L. NEGRI, FRANCISCO R. SPIVACOW, ELISA E. DEL VALLE

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Resumen La composición de la orina está influenciada por la dieta y la variación de factores dietarios han sido propuestos para modificar el riesgo de nefrolitiasis recurrente. Los nutrientes que han sido implicados incluyen el calcio, el oxalato, el sodio, las proteínas de origen animal, el magnesio y el potasio. Hay evidencias significativas que demuestran que una dieta alta en calcio se asocia con una reducción del riesgo litogénico. Uno de los posibles mecanismos para explicar esta aparente paradoja, es que la mayor ingesta de calcio se une en el intestino al oxalato dietario, reduciendo la absorción del mismo y su excreción urinaria. El oxalato de la dieta parece aportar solo una pequeña contribución a su excreción y es conveniente una restricción dietética sólo en aquellos con hiperoxaluria e hiperabsorción. Los estudios observacionales han mostrado una asociación positiva e independiente entre el consumo de sodio y la formación de nuevos cálculos renales. El consumo de proteínas de origen animal genera una carga ácida que aumenta la excreción urinaria de calcio y ácido úrico y reduce la de citrato, todos factores que podrían participar en la génesis de la litiasis. Alimentos ricos en potasio aumentan el citrato urinario debido a su contenido de álcalis. En estudios observacionales prospectivos, las dietas ricas en magnesio se asociaron con un menor riesgo de formación de cálculos renales en hombres. En conclusión, la dieta es un elemento central en el control del paciente con cálculos renales, pero siempre subordinada a los factores de riesgo metabólico hallados.

Palabras clave: litiasis renal, fisiopatología, rol de la dieta, hiperoxaluria, ingesta de calcio, ingesta de sodio

Abstract *Diet in the treatment of renal lithiasis. Pathophysiological basis.* The composition of urine is influenced by diet and changes in dietary factors have been proposed to modify the risk of recurrent nephrolithiasis. Nutrients that have been implicated include calcium, oxalate, sodium, animal protein, magnesium and potassium. There is significant evidence showing that a high calcium diet is associated with a reduction of lithogenic risk. One of the possible mechanisms to explain this apparent paradox is that the higher intake of calcium in the intestine binds with dietary oxalate, reducing its absorption and urinary excretion. Oxalate from the diet seems to provide only a small contribution to excretion and dietary restriction is appropriate only in those with hyperoxaluria and hyperabsorption. Observational studies have shown a positive and independent association between sodium intake and the formation of new kidney stones. Consumption of animal protein creates an acid load that increases urinary excretion of calcium and uric acid and reduced citrate, all factors that could participate in the genesis of stones. Potassium-rich foods increase urinary citrate because of its alkali content. In prospective observational studies, diets rich in magnesium were associated with a lower risk of kidney stone formation in men. In conclusion, diet is a key element in the management of the patient with kidney stones but always subordinated to present metabolic risk factors.

Key words: kidney stones, pathophysiology, role of diet, hyperoxaluria, dietary calcium, dietary sodium

La ciencia médica no puede explicar con certeza por qué algunas personas son propensas a formar cálculos renales, mientras otras no. Sabemos que la litiasis renal es frecuente en ciertas familias indicando una predisposición genética de esta condición, pero también hay factores medioambientales que la favorecen, entre los que se destaca la baja ingesta de líquidos y la dieta¹.

La litiasis renal es la tercera alteración más frecuente en nefrourología², después de la infección urinaria y la enfermedad benigna de próstata. Por lo general ocurre entre la tercera y cuarta décadas de la vida, especialmente en los hombres³. Un estudio epidemiológico poblacional en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires mostró una prevalencia de 4.3% para los hombres, un 3.6% para las mujeres y un valor general del 3.9%⁴. Las personas que trabajan en ambientes muy calurosos están en mayor riesgo de formar cálculos renales⁵. La falta de acceso al agua o a cuartos de baños puede conducir a la menor ingesta de líquidos y, por lo tanto, llevar a un mayor riesgo litogénico⁶.

Recibido: 14-VIII-2012

Aceptado: 7-XI-2012

Dirección Postal: Dr. Armando L. Negri, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836 1º piso, 1012 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 5031-9703 e-mail: secger@idim.com.ar

La composición de la orina está influenciada por la ingesta de alimentos y se ha demostrado que varios factores dietarios pueden modificar el riesgo de nefrolitiasis. Los estudios bioquímicos evalúan cuáles son los factores de riesgo urinario que favorecen la formación de cálculos⁷, muchos de los cuales pueden mejorarse con modificaciones dietarias⁸.

Los nutrientes implicados incluyen el calcio, proteínas de origen animal⁹, oxalato¹⁰, sodio¹¹, magnesio¹² y potasio¹³. Ya que resulta evidente que la composición de la orina está determinada en gran parte por la composición de la dieta, la modificación de la misma podría ser un método atractivo para reducir el riesgo de litiasis renal recurrente. Ya que el 80% de los cálculos renales contienen calcio, y la mayoría de los cálculos de calcio están compuestos primariamente de oxalato de calcio, la mayor parte de los estudios se focalizan en la prevención de la nefrolitiasis oxalocálcica. Son varias las alteraciones bioquímicas que pueden llevar a la formación de un cálculo de oxalato de calcio, por lo cual es fundamental conocer estas alteraciones para poder realizar una prescripción dietética.

Papel del calcio en la dieta

No hay duda que la sobresaturación de la orina con sales de calcio es uno de los más importantes factores de riesgo de la nefrolitiasis cálcica, y que la hipercalciuria idiopática (HI) representa la principal alteración metabólica en por lo menos la mitad de los pacientes¹⁴. Se creía que una ingesta dietética alta en calcio incrementaba el riesgo de formación de cálculos en casos con HI debido a la absorción de una proporción mayor del calcio ingerido¹⁵. Sin embargo, se ha demostrado que una dieta alta en calcio se asocia con una reducción del riesgo de formación de cálculos. Uno de los posibles mecanismos para explicar esta aparente paradoja es que la mayor ingesta de calcio se une en el intestino al oxalato dietario, reduciendo la absorción del mismo y su excreción urinaria¹⁶. A pesar de esto, una dieta alta en calcio durante una ingesta liberal de oxalato puede producir un incremento en el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio¹⁶. Por otro lado, se sabe que la absorción de calcio es mayor en casos de HI en todos los niveles de ingesta de calcio, reflejando un incremento en el transporte activo de calcio por el intestino. Cuando estos pacientes son sometidos a una dieta extremadamente baja en calcio, excretan en la orina más calcio que el ingerido, sugiriendo que parte del calcio de la orina deriva del hueso¹⁷. La mayor parte de los individuos con HI parecen tener una anomalía sistémica más generalizada en la homeostasis del calcio, en la cual hay una disregulación simultánea del transporte intestinal de calcio y en el mecanismo renal y óseo del mismo¹⁵. Un estudio prospectivo en hombres sanos menores de 60 años seguidos por 4 años, demostró que aquellos que estaban en el quintilo más alto de ingesta dietética

de calcio, tenían 34% menor riesgo de cálculos renales que aquellos en el quintilo más bajo¹⁸. Esta asociación inversa entre el calcio de la dieta y los cálculos renales incidentes se ha atribuido a un incremento secundario en el oxalato urinario durante la ingesta baja en calcio. En contraste, los suplementos cálcicos se han asociado con un ligero pero significativo mayor riesgo de cálculos incidentes en mujeres añosas pero no en las más jóvenes^{19, 20}. Estas diferencias en lo que respecta a los efectos de los suplementos cálcicos *versus* el calcio de la dieta puede deberse a diferencias en el momento de la ingestión del calcio. Cuando los suplementos de calcio se ingieren con las comidas, el oxalato urinario disminuye comparado a cuando el suplemento se toma por la noche al acostarse, por lo que habría menor riesgo de formación de cálculos renales²¹. En general, se sugiere un aporte que no supere 1 gramo de calcio diario, en forma de carbonato o mejor aún de citrato, dado que esta última sal, al aumentar la citraturia, protege del riesgo de precipitar distintas sales. Es posible que los productos derivados de la leche (que son la mayor fuente de calcio de la dieta) puedan contener otros factores inhibitorios de la litiasis oxalocálcica²². El efecto protector de un incremento del calcio de la dieta, en reducir la recurrencia de cálculos fue evaluado por Borghi y col. en el que parece ser el único estudio controlado positivo con respecto a la dieta y la enfermedad calculosa renal²³. A pesar de ello, el incremento en el calcio de la dieta no fue la única prescripción dietética en ese estudio. El mismo asignó 120 hombres hipercalcémicos con cálculos recurrentes de oxalato de calcio, a recibir ya sea una dieta conteniendo cantidades "normales" de calcio (1200 mg/día = 30 mmol/día) pero reducida en proteína animal (52 g/día) y sal (50 mEq/día) o una dieta baja en calcio (400 mg/día = 10 mmol/día). A ambos grupos se les aconsejó reducir el oxalato de la dieta. La dieta normal en calcio proveyó mayor protección que la dieta baja en calcio. El riesgo relativo no ajustado de recurrencia a 5 años, con el mayor ingreso dietético de calcio fue 49% más bajo (IC 95%, 0.24 a 0.98). Los niveles urinarios de calcio disminuyeron en ambos grupos en 170 mg por día, mientras que la excreción de oxalato urinario se incrementó en el grupo con la dieta baja en calcio en un promedio de 5.4 mg por día y disminuyó en el grupo con calcio normal en la dieta 7.2 mg por día. El estudio tuvo varias limitaciones, ya que se efectuó solo en hombres y hubo restricción simultánea de sodio y proteína animal, por lo cual no se puede conocer el papel independiente del calcio en la formación de los cálculos²³.

Papel de las proteínas animales y del potasio

El consumo de proteínas de origen animal genera una carga ácida que aumenta la excreción urinaria de calcio y reduce la excreción de citrato, un inhibidor de la cristala-

lización de cálculos cálcicos²⁴⁻²⁶. El mecanismo sería una disolución del hueso con salida de minerales, que actuarían como buffer de los protones formados²⁷. La acidosis también directamente disminuye la reabsorción tubular de calcio y conduce a una disminución en la excreción de citrato. Por otro lado, el citrato se une al calcio urinario impidiendo que se forme oxalato o fosfato de calcio. El metabolismo de las proteínas animales también conduce a la generación de ácido úrico, que puede servir como nido para la formación de cálculos de oxalato de calcio.

Se ha demostrado una asociación positiva entre la ingesta de proteínas animales y la formación de litos¹⁸, mientras que para otros no^{19,20}. Investigaciones en ratones han mostrado que la inducción de la acidosis conduce a una disminución en la expresión tubular distal del canal apical de calcio, TRPV5; estos ratones, cuando el gen TRPV5 se inactivó, no tenían aumento en la excreción de calcio con la acidosis²⁸. Múltiples cambios metabólicos son inducidos por el consumo de proteínas en la dieta, incluyendo no sólo la hipercalciuria sino también hiperuricosuria, hipocitraturia y posiblemente hiperoxaluria. Estos cambios en el medio urinario predisponen a la formación de cálculos de calcio y ácido úrico. Un alto contenido en proteínas animales (especialmente purinas) puede aumentar la excreción de ácido úrico y disminuir el pH urinario, favoreciendo la formación de litos²⁹. Cristales de ácido úrico e hidroxapatita han demostrado actuar como núcleos heterogéneos del oxalato de calcio^{30,31}. Así, cantidades ínfimas de estos cristales pueden ser suficientes para inducir la generación de cálculos renales de oxalato de calcio, sin formar litos de ácido úrico o de fosfato de calcio. Estos datos, sin embargo, contrastan con un estudio reciente de Curhan y col.³², quien en un estudio realizado en 2237 pacientes con nefrolitiasis sostiene que la hiperuricosuria no es un factor de riesgo para cálculos de oxalato de calcio. El efecto negativo que producen las dietas ricas en proteínas animales puede ser contrarrestado con el aporte de dietas ricas en vegetales, cítricos, kiwi y jugos carbonatados³³. El aumento del potasio, en la dieta o bien mediante suplementos, disminuye la excreción urinaria de calcio y muchos alimentos ricos en potasio aumentan el citrato urinario debido a su contenido alcalino¹³. El aporte de vitamina D, actualmente muy extendido, podría representar un factor de riesgo litogénico al aumentar la excreción de calcio urinario, si bien hasta la actualidad no ha sido fehacientemente comprobado. Un estudio reciente de Leaf y col.³⁴ sugiere que la vitamina D puede ser administrada para corregir deficiencias en personas formadoras de cálculos renales, sin causar un incremento en la excreción urinaria de calcio y por ende sin aumentar el riesgo litogénico.

Papel del sodio en la dieta

Es conocido el efecto que tiene un incremento en la ingesta de sodio en la dieta sobre el incremento en la

excreción de calcio urinario; por cada 100 mmol de incremento de sal de la dieta se produce un incremento de 25 a 40 mg en el calcio urinario por día³⁵. La excreción de sodio urinario es eficaz para estimar la ingesta dietética de sodio comparado con la evaluación semicuantitativa de cuestionarios de frecuencia de consumo dietético³⁶. En un estudio transversal en formadores y no formadores de cálculos, evaluando asociaciones entre factores dietéticos y urinarios con la excreción del calcio urinario de 24-horas, los participantes en los cuartiles más elevados de sodio urinario excretaban 37 mg/día más de calcio urinario que los participantes en los cuartiles más bajos³⁷. La reducción de la ingesta de sal disminuye la excreción de calcio, pero altos consumos de sodio rara vez son la única causa de HI¹⁵.

Papel del oxalato de la dieta

El oxalato urinario deriva de dos fuentes: la dietética y el metabolismo endógeno. La proporción relativa con que contribuye cada fuente varía entre los individuos³⁸. Los alimentos más ricos en oxalato son la espinaca, la acelga y la remolacha, junto con el cacao y el chocolate. A medida que se incrementa el oxalato de la dieta se incrementa la excreción de oxalato urinario³⁹. De acuerdo a su mecanismo de producción, la hiperoxaluria puede resultar de: a) excesiva absorción de oxalato dietético, denominada hiperoxaluria entérica; b) aumento de la producción endógena (que puede resultar en casos excepcionales como una ingestión tóxica de etilen-glicol o dosis altas de vitamina C, la infrecuente circunstancia de deficiencia congénita o adquirida de vitamina B6 o, más comúnmente, de uno de dos errores innatos del metabolismo, denominado hiperoxaluria primaria); o c) de causas inexplicables, denominadas hiperoxaluria idiopáticas⁴⁰. Un tema interesante es que recientes estimaciones del ingreso de oxalato con la dieta, basadas en modernas estimaciones del oxalato presente en los alimentos, han mostrado que los formadores de cálculos no tienen una ingesta de oxalato con la dieta mayor que los no formadores de cálculos⁴¹. Este hallazgo también ha sido observado en las mujeres del *Nurses health study* (tanto en las cohortes de mujeres jóvenes como añosas) y en los hombres del estudio *Health Professionals Follow-up Study*. Es más, el oxalato de la dieta parece aportar solo una pequeña parte a la excreción urinaria de oxalato⁴². La proporción de oxalato absorbido luego de una carga oral es determinada por la ingestión de oxalato radiomarcado y es variable⁴³. Los formadores de cálculos de calcio tienen mayores grados de absorción que los no formadores de cálculos (9.2% vs. voluntarios normales, que absorben 6.7%). Basado en estos estudios, es posible que una restricción dietética de oxalato pueda ser más eficaz si se prescribe en aquellos con hiperoxaluria e hiperabsorción, a pesar de que este test no ha sido usado prospectivamente de esta manera

para prescribir en forma selectiva una dieta restringida en oxalato. Otra variable cuyo significado e importancia no conocemos con precisión es la colonización del *Oxalobacter formigenes*. Este anaerobio, obligado componente de la microflora intestinal normal, degrada oxalato como su sustrato más importante para la generación de energía. La colonización con este germen se asocia con menor excreción de oxalato urinario ya que este organismo metaboliza una porción de lo que su huésped ingiere de oxalato⁴⁴. Además, este organismo puede ser capaz de estimular la secreción de oxalato por parte del huésped de la sangre al lumen intestinal, ofreciendo otro mecanismo para reducir el oxalato urinario⁴⁵. La vitamina C puede ser metabolizada a oxalato; por lo tanto, un mayor consumo podría aumentar el riesgo de formación de cálculos de oxalato cálcico. Se demostró que el consumo de 1000 mg de suplementos de vitamina C, dos veces al día, aumentó la excreción urinaria de oxalato en un 22%⁴⁶. Mientras otro estudio observacional en hombres encontró que aquellos que consumían 1000 mg o más por día de vitamina C tenían un 40% más alto el riesgo de formación de cálculos, en comparación con los que consumían menos de 90 mg/día (la ración dietética recomendada)²². Es aconsejable que en la litiasis renal no se consuma suplementos con vitamina C.

Papel del magnesio y de los hidratos de carbono

El magnesio se compleja con el oxalato en el tracto gastrointestinal reduciendo la absorción del mismo y disminuyendo la supersaturación del oxalato de calcio en la orina. No es claro si la suplementación de magnesio tiene un efecto beneficioso independiente. Dietas ricas en magnesio se asociaron con un riesgo menor del 30% en la formación de cálculos renales en hombres²². Los principales aportadores de magnesio son las semillas, nueces, cereales integrales y vegetales verdes. La cocción produce una pérdida significativa de magnesio en las verduras y el refinamiento de las harinas puede reducir su contenido hasta un 80% del inicial en el grano. Aunque los hidratos de carbono pueden producir cierto aumento en la calciuria y el oxalato, no está demostrado que aumenten el riesgo de urolitiasis⁴⁷. Las Tablas 1 y 2 muestran los factores dietarios promotores e inhibidores de litogénesis y sus mecanismos propuestos.

Colofón

Los factores dietarios juegan en muchos pacientes un papel importante en la génesis de la nefrolitiasis, y una correcta modificación de la dieta es esencial para ayudar a disminuir su recurrencia. Es imprescindible un estudio bioquímico completo para conocer cuál o cuáles son los

TABLA 1.— Factores dietarios promotores de litogénesis y su mecanismo

Factor dietario	Mecanismo propuesto
Oxalato	Incremento en la excreción urinaria de oxalato
Sodio	Incremento en la excreción urinaria de calcio
Proteína animal	Incremento en la excreción urinaria de calcio y ácido úrico; reducción en la excreción urinaria de citrato
Vitamina C	Incremento en la generación y excreción de oxalato
Carbohidratos	Incremento en la excreción urinaria de calcio

TABLA 2.— Factores dietarios inhibidores de litogénesis y su mecanismo

Factor dietario	Mecanismo propuesto
Calcio	Unión en el intestino al oxalato dietético; reducción del oxalato urinario
Potasio	Incremento en la excreción de citrato urinario
Magnesio	Reducción en la absorción del oxalato dietario; inhibición de la formación de cristales de oxalato de calcio

factores de riesgo urinario que favorecen la cristalización, para adecuar las recomendaciones dietéticas al perfil metabólico urinario hallado. Deben considerarse los hábitos alimentarios del paciente con la ayuda de un nutricionista especializado para asegurar el cumplimiento de la dieta prescrita. Finalmente, es esencial que el paciente efectúe mediciones de seguimiento para evaluar el impacto de las recomendaciones dietéticas efectuadas sobre el perfil metabólico urinario.

Bibliografía

- Rodman J, Sosa RE, Seidman C, Jones R. The kidney stone "boom". In: No more kidney stones. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2007, p 3-7.
- Smith LH. The medical aspects of urolithiasis: an overview. *J Urol* 1989; 141: 707.
- Consensus conference. Prevention and treatment of kidney stones. *JAMA* 1988; 260: 977-81.
- Pinduli I, Spivacow R, del Valle EE, Vidal S, Negri AL, Previgliano H, et al. Prevalence of urolithiasis in the autonomous city of Buenos Aires, Argentina. *Urol Res* 2006; 34: 8-11.
- Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Silva EK, Pitta R, Atan F, et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology* 2005; 65: 858-61.
- Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin N Am* 2007; 34: 287-93.

7. Spivacow FR, del Valle EE, Zancheta JR. Renal lithiasis. Biochemical changes in the follow-up. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 201-5.
8. Johnston III WK, Low RK. Diet and urolithiasis. In: Stoller ML, Meng MV, eds. Urinary stone disease. The practical Guide to Medical and surgical management. Totowa, New Jersey: Human Press Inc. 2000, p 285-98.
9. Robertson WG, Peacock M, Hodgkinson A. Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976. *J Chronic Dis* 1979; 32: 469-76.
10. Larsson L, Tiselius HG. Hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13: 242-50.
11. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int* 1982; 22: 292-6.
12. Johansson G, Backman U, Danielson BG, Fellström B, Ljunghall S, Wikström B. Biochemical and clinical effects of the prophylactic treatment of renal calcium stones with magnesium hydroxide. *J Urol* 1980; 124: 770-4.
13. Lemann J Jr, Pleuss JA, Gray RW, Hoffmann RG. Potassium administration reduces and potassium deprivation increases urinary calcium excretion in healthy adults [corrected] *Kidney Int* 1991; 39: 973-83.
14. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; 98: 50-9.
15. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28: 120-32.
16. Matsumoto ED, Heller HJ, Adams-Huet B, Brinkley LJ, Pak CY, Pearle MS. Effect of high and low calcium diets on stone forming risk during liberal oxalate intake. *J Urol* 2006; 176: 132-6.
17. Coe FL, Favus MJ, Crockett T, Strauss AL, Parks JH, Porat A, et al. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25(OH)²D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 1982; 72: 25-32.
18. 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.
19. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. 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.
20. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses'Health Study II. *Arch Intern Med* 2004; 164: 885-91.
21. Domrongkitchaiporn S, Sopassathit W, Stitchantrakul W, Prapaipanich S, Ingsathit A, Rajatanavin R. Schedule of taking calcium supplement and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1835-41.
22. Taylor EN and Curhan GC. Diet and fluid prescription in stone disease. *Kidney Int* 2006; 70: 835-9.
23. 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.
24. Lemann J Jr, Gray RW, Maierhofer WJ, Cheung HS. The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urinary calcium excretion. *Kidney Int* 1986; 29: 743-6.
25. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 140-6.
26. Lemann J Jr., Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F811-F32.
27. Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Idiopathic hypercalciuria. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 70-5.
28. Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Acid-base status determines the renal expression of Ca_v and Mg_v transport proteins. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 617-26.
29. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 823-31.
30. Grases F, Sanchis P, Isern B, Perello J, Costa-Bauza A. Uric acid as inducer of calcium oxalate crystal development. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41: 26-31.
31. Wu W, Gerard DE, Nancollas GH. Nucleation at surfaces: the importance of interfacial energy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(Suppl14): S355-S8.
32. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008; 73, 489-96.
33. Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc* 1995; 95:791-7.
34. Leaf DE, Korets R, Taylor EN, et al. Effect of vitamin D repletion on urinary calcium excretion among kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 829-34.
35. Bleich HL, Moore MJ, Lemann J Jr, et al. Urinary calcium excretion in human beings. *N Engl J Med* 1979; 301: 535-41.
36. Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 861-7.
37. Taylor EN, Curhan GC. Demographic, dietary, and urinary factors and 24-h urinary calcium excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1980-7.
38. Holmes RP, Assimos DG. The impact of dietary oxalate on kidney stone formation. *Urol Res* 2004; 32: 311-6.
39. Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG. Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion. *Kidney Int* 2001; 59: 270-6.
40. Bobrowski AE, Langman CB. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: current therapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 188-96.
41. Taylor EN, Curhan GC. Oxalate intake and the risk for nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2198-204.
42. Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1453-60.
43. Hesse A, Schneeberger W, Engfeld S, Von Unruh GE, Sauerbruch T. Intestinal hyperabsorption of oxalate in calcium oxalate stone formers: application of a new test with [13C2] oxalate. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(suppl.): S329-33.
44. Sidhu H, Schmidt ME, Cornelius JG, et al. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-welling bacterium Oxalobacter formigenes: possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(suppl.): S334-40.
45. Hatch M, Cornelius J, Allison M, Sidhu H, Peck A, Freel RW. Oxalobacter sp. reduces urinary oxalate excretion by promoting enteric oxalate secretion. *Kidney Int* 2006; 69: 691-8.
46. Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CY, Pearle MS. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003; 170: 397-401.
47. Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Unger RH, Breslau NA, Pak CY. Effects of dietary carbohydrates on metabolism of calcium and other minerals in normal subjects and patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1007-13.