

\*Marek Tałała, Marta Toboła

## Prewencja i leczenie osteoporozy a kamica układu moczowego

### Prevention and treatment of osteoporosis and urolithiasis

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

#### Streszczenie

Sugerowano, że stosowanie wapnia i witaminy D, które są podstawowymi elementami prewencji i terapii osteoporozy, może zwiększać ryzyko powstawania złożeń w układzie moczowym. Liczne badania dowodzą jednak, że właściwa podaż wapnia i witaminy D ogranicza niebezpieczeństwo krystalizacji szczawianu i fosforanu wapnia w drogach moczowych. U osób zdrowych dieta z prawidłową zawartością wapnia rzędu 1000-1300 mg/dobę idzie w parze ze zmniejszeniem częstości występowania złożeń o 30-50% w porównaniu z dietą zawierającą 400-600 mg wapnia dziennie. Wyższe spożycie wapnia w diecie przyczynia się do wiązania szczawianów w świetle przewodu pokarmowego oraz do ograniczenia ich absorpcji z jelit i wydalania z moczem. Wykazano, że dodatkowa suplementacja wapnia nie powoduje wzrostu ryzyka kamicy nerkowej, jeśli wapń przyjmowany jest wraz z posiłkami a całkowite spożycie tego pierwiastka nie przekracza 2000 mg/dobę. U pacjentów z hiperkalcemią absorpcyjną wzrost wydalania wapnia z moczem może przewyższać korzyści związane ze zmniejszeniem wydalania szczawianów. Ograniczenie spożycia wapnia przez tych pacjentów może jednak powodować obniżenie BMD i wzrost ryzyka złamań szkieletu. Sugerowano, że należy utrzymać właściwą podaż wapnia zalecając jednocześnie wypijanie dużych ilości płynów oraz stosowanie diety zawierającej umiarkowaną ilość białka, małą ilość sodu a dużo potasu i magnezu. Wskazane może być stosowanie tiazydów w połączeniu z uzupełnianiem potasu oraz wysokie dawki witaminy B<sub>6</sub>.

Suplementacja witaminy D w dawkach stosowanych w prewencji i leczeniu osteoporozy jest uważana za bezpieczną. Wykazano, że witamina D stosowana przez kilka miesięcy w dawkach do 10 000 IU/dobę nie powoduje hiperkalcemii, hiperkalcemii i nie zwiększa ryzyka tworzenia złożeń w drogach moczowych. Nie są znane potwierdzone przypadki toksyczności witaminy D, gdy stężenie 25OHD w surowicy krwi jest niższe niż 200 ng/ml. Dla osiągnięcia takiego poziomu konieczne jest przyjmowanie witaminy D w dawce powyżej 20 000 IU na dobę.

Należy podkreślić, że w wielu badaniach klinicznych czas leczenia pacjentów witaminą D mógł być zbyt krótki aby doszło do wytworzenia złożeń w układzie moczowym. Sugerowano, że do zatrucia witaminą D dochodzi dopiero wtedy, gdy witamina D<sub>2</sub> lub D<sub>3</sub> stosowana jest przez kilka lat w dawce co najmniej 10 000 IU dziennie. W większości doniesień nie opisywano aby hiperkalcemii i hiperkalcemii towarzyszyła kamica układu moczowego.

Słowa kluczowe: osteoporoza, wapń, witamina D, kamica układu moczowego

#### Summary

It was suggested that supplementation with calcium and vitamin D, which are essential components of prevention and therapy of osteoporosis, can increase the risk of kidney stone formation. Numerous studies showed, however, that adequate calcium and vitamin D intake reduced the risk of crystallization of both calcium oxalate and calcium phosphate in the urinary tract. In healthy individuals a diet with normal calcium intake of 1000-1300 mg per day is associated with a reduction in kidney stone formation by 30-50% as compared with a diet containing 400-600 mg calcium daily. Higher dietary calcium intake results in binding of oxalate in the gut, diminished oxalate absorption from the intestine and reduced urinary oxalate excretion. It was shown that additional calcium supplementation was not associated with increased risk of kidney stones unless calcium is taken apart from meals and total calcium intake exceeds 2000 mg per day. In patients with an absorptive hypercalciuria the rise in urinary calcium may overwhelm benefits subsequent to a reduction in urinary oxalate. Any restriction in dietary calcium in these patients may result, however, in a decrease in BMD and increased risk of bone fractures. It was suggested that adequate calcium intake should be provided together with high fluid intake and a diet with moderate amounts of protein, small amounts of sodium and rich in potassium and magnesium. Thiazides in combination with potassium supplement as well as high doses of vitamin B<sub>6</sub> are the therapeutic alternatives.

Supplementation with vitamin D at the doses used in the prevention and treatment of osteoporosis should be regarded as safe. It was shown that vitamin D in the doses of up to 10,000 IU per day given over several months did not result in hypercalcemia, hypercalciuria and kidney stone formation. No cases of confirmed intoxication with vitamin D have been reported if serum 25OHD concentrations were below 200 ng/ml. Doses of vitamin D needed to produce such levels are in excess of 20,000 IU daily.

It should be stressed that the duration of vitamin D exposure in many clinical trials could be too short to form urinary stones. It was suggested that vitamin D intoxication occurs only if vitamin D<sub>2</sub> or D<sub>3</sub> is given for several years at the dose of at least 10,000 IU daily. In most reports hypercalcemia and hypercalciuria were not accompanied by urinary stones.

Key words: osteoporosis, calcium, vitamin D, urolithiasis

## WPROWADZENIE

Ocenia się, że kamica układu moczowego występuje u 10-15% mężczyzn i 3-6% kobiet (1-3). Krystaliczne złoży tworzące się w układzie moczowym zbudowane są w 70-80% z soli wapnia. Około 5-10% stanowią złoży z kwasu moczowego, kolejne 5-10% stanowią kamienie z fosforanu amonowo-magnezowego, a około 1-2% z cystyny. Złoży wapniowe zbudowane są, w dominującej części, ze szczawianu wapnia, znacznie rzadziej zaś z fosforanu lub węglanu wapnia (1, 4).

## ETIOPATOGENEZA KAMICY

Powstawaniu złoży w drogach moczowych sprzyja zagęszczenie moczu oraz obecność w nim dużych ilości substancji krystalicznych. Czynniki zwiększającymi ryzyko tworzenia się kamieni są również: zastój moczu, znacznie obniżone lub wysokie pH, obecność w moczu organicznych jąder krystalizacji oraz zakażenie układu moczowego bakteriami wytwarzającymi ureazę. Zwiększenie litogenności moczu może wynikać z niedoboru substancji chroniących układ moczowy przed wytrącaniem się złoży. Rolę fizjologicznych inhibitorów krystalizacji i agregacji kryształów pełnią zarówno białka produkowane przez komórki cewek nerkowych, m.in. uropontyna i nefrokalcyna, jak i substancje filtrowane do moczu z surowicy krwi m.in. cytryniany i kationy magnezu (5, 6).

Badania przeprowadzone u pacjentów z kamica układu moczowego wykazały, że większość z nich wydalą z moczem nadmierne ilości krystaloidów. U 30-70% badanych osób stwierdzono hiperkalciurię, u 20-30% hiperoksalurię, a u około 30% hiperurykozurii. Wykazano również, że mocz około 30% pacjentów zawiera niedostateczną ilość cytrynianów (4, 7).

Hiperkalciurię rozpoznaje się, gdy dobowe wydalanie wapnia z moczem przekracza 300 mg u mężczyzn i 250 mg u kobiet. Przyczyną hiperkalciurii może być zwiększone uwalnianie wapnia z kości, upośledzona reabsorpcja tego jonu przez komórki cewek nerkowych oraz nadmierne wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego. Do zwiększonego wchłaniania wapnia z jelit przyczynia się bogatobiałkowa dieta, nadmierna podaż witaminy D lub jej aktywnych metabolitów oraz - uwarunkowana genetycznie - samoistna hiperkalciuria absorbcyjna.

Istotną przyczyną krystalizacji złoży szczawianu wapnia w drogach moczowych jest hiperoksaluria. Nadmierne, przekraczające 40 mg/dobę, wydalanie szczawianów z moczem może być wynikiem dużej syntezy endogennej, spowodowanej, między innymi,

uwarunkowaną genetycznie, pierwotną hiperoksalurią typu 1 lub 2, niedoborem witaminy B<sub>6</sub>, która jest koenzymem aminotransferazy alaninowo-glioksylazowej oraz przyjmowaniem dużych dawek witaminy C. Hiperoksaluria może być też następstwem spożywania znacznych ilości szpinaku, orzechów, czekolady oraz picia kakao i mocnej herbaty, które są bogatym źródłem szczawianów (8). Stwierdzono, że nadmierne wydalanie szczawianów z moczem jest znacznie silniejszym czynnikiem litogennym niż hiperkalciuria (4).

Do krystalizacji złoży w układzie moczowym może przyczyniać się nadmierne wydalanie kwasu moczowego z moczem. Rozpoznanie hiperurykozurii stawiane jest, gdy dobowe wydalanie kwasu moczowego przekracza 800 mg u mężczyzn i 750 mg u kobiet. Wykazano, że wydalanie kwasu moczowego z moczem wzrasta proporcjonalnie do zawartości w diecie pokarmów bogatych w puryny, takich jak mięso i podroby. Dowiedziono, że zdolność krystalizacji kwasu moczowego zależy w znacznym stopniu od pH moczu. W roztworze o pH 4,5 rozpuszczalność kwasu moczowego nie przekracza 100 mg/l, natomiast w środowisku o pH 6,5 wzrasta do wartości ponad 1500 mg/l (9, 10).

## SPOŻYCIE WAPNIA W DIECIE A KAMICA UKŁADU MOCZOWEGO

Zalecane spożycie wapnia w diecie młodzieży i osób dorosłych wynosi 1000 mg/dobę, jedynie kobiety w okresie ciąży, laktacji oraz we wczesnym okresie pomenopauzalnym wymagają podaży 1500 mg wapnia dziennie (11).

Wyniki badań epidemiologicznych dowodzą, że wśród osób, których dobową dietą zawiera 1000-1300 mg wapnia elementarnego, ryzyko utworzenia złoży w drogach moczowych jest stosunkowo najmniejsze. Zwiększoną, o 34-49%, częstość kamicy obserwowano natomiast u osób spożywających jedynie 400-500 mg wapnia na dobę (12, 13).

Badanie, w trakcie którego monitorowano przez 4 lata, ponad 45 tysięcy mężczyzn w wieku od 40 do 75 lat, pozwoliło stwierdzić, że ryzyko wystąpienia objawowej kamicy układu moczowego wśród 20% osób o najwyższym spożyciu wapnia jest o 34% niższe w porównaniu z grupą 20% badanych o najniższej zawartości wapnia w diecie (14). Przedłużona do 14 lat obserwacja tej samej populacji mężczyzn potwierdziła, że ryzyko powstawania złoży w drogach moczowych wśród 1/5 badanych o najwyższym spożyciu wapnia jest o 31% niższe w porównaniu z analogiczną grupą osób o najniższej zawartości tego pierwiastka w diecie.

W przedłużonej fazie badania zależność między spożyciem wapnia a progresją kamicy układu moczowego obserwowano wyłącznie wśród mężczyzn < 60. roku życia (12).

Zbliżone wyniki przyniosło, trwające 5 lat, kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne, którym objęto osoby z hiperkalciurią i kamicy układu moczowego w wywiadach. Wykazano, że w grupie pacjentów spożywających dietę zawierającą 1200 mg wapnia elementarnego oraz ograniczoną ilość białka zwierzęcego i sodu ryzyko krystalizacji kolejnego złożu w układzie moczowym było niższe o 51% w porównaniu z osobami spożywającymi niemodyfikowaną dietę zawierającą około 400 mg wapnia (13).

Zwiększone ryzyko powstawania złożeń w drogach moczowych u osób ze zbyt małą zawartością wapnia w diecie wynika prawdopodobnie z nasilenia jelitowej absorpcji szczawianów, które nie zostają związane przez kationy wapnia w świetle przewodu pokarmowego (15). Właściwe spożycie wapnia ogranicza wchłanianie szczawianów z przewodu pokarmowego i redukuje oksalurię, która jest silnym czynnikiem litogennym (4).

Ograniczenie podaży wapnia w diecie do 400-600 mg na dobę może być uzasadnione u pacjentów z hiperkalciurią absorpcyjną, u których powinno być skójarzone z podawaniem diuretyków tiazydowych i suplementacją cytrynianów.

#### SUPLEMENTACJA WAPNIA A KAMICA UKŁADU MOCZOWEGO

Zależność między doustną podażą wapnia a ryzykiem wystąpienia kamicy układu moczowego oceniano w trakcie badania WHI (Women's Health Initiative), do którego włączono 36 282 kobiety w wieku od 50 do 79 lat. Uczestniczące w badaniu pacjentki zostały losowo podzielone na dwie grupy, z których jedna przez 7 lat przyjmowała dodatkowo codzienną suplementację 1000 mg wapnia elementarnego oraz 400 IU witaminy D<sub>3</sub>. Wykazano, że częstość objawowej kamicy dróg moczowych wśród pacjentek przyjmujących preparaty wapnia i witaminy D była o 17% wyższa niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 353/100 000/rok i 301/100 000/rok (16). Zbliżone wyniki przyniosło badanie NHS (Nurses' Health Study II), którego autorzy również stwierdzili, że stosowanie farmakologicznej suplementacji wapnia zwiększa ryzyko tworzenia złożeń w układzie moczowym (17). Szczegółowa analiza wyników badania WHI wykazała, że biorące w nim udział kobiety, poza zalecanymi preparatami wapnia i witaminy D<sub>3</sub>, przyjmowały w diecie oraz w postaci dozwolonej suplementacji aż 1150 mg wapnia oraz 365 IU witaminy D (16).

W przeprowadzonej przez Heaney'a metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych obliczono, że wśród 5513 osób przyjmujących preparaty wapnia przez średnio 2,3 roku objawowa kamica występowała z częstością 77/100 000/rok natomiast w grupie 4706 osób otrzymujących placebo – z częstością 80/100

000/rok. Zbliżoną częstość objawowej kamicy, wynoszącą 107/100 000/rok, obserwowano także u pacjentów, którzy stanowili grupy kontrolne w badaniach klinicznych leków stosowanych w terapii osteoporozy i otrzymywali suplementację wapnia w ilości 400-1000 mg dziennie (4).

Zależność między ilością wapnia przyjmowanego drogą doustną a ryzykiem wystąpienia kamicy układu moczowego wydaje się mieć kształt dwufazowy: wyższe prawdopodobieństwo powstawania złożeń występuje zarówno przy niedostatecznej, jak i przy nadmiernej wysokiej podaży wapnia. Wyniki opublikowanych dotychczas badań wskazują, że zagrożenie kamicy układu moczowego wzrasta dopiero wtedy, gdy całkowite dobowe spożycie wapnia zawartego w produktach spożywczych i preparatach farmakologicznych przekracza 2000 mg (4).

Dodatkowa suplementacja wapnia powinna być przyjmowana wraz z posiłkami aby zminimalizować ilość szczawianów wchłanianych z przewodu pokarmowego. Wykazano, że podawanie związków wapnia między posiłkami może zwiększyć ryzyko kamicy o 20% (18).

#### WITAMINA D A KAMICA UKŁADU MOCZOWEGO

Sugerowano, że podawanie wysokich dawek witaminy D, a zwłaszcza jej aktywnych metabolitów może powodować znaczny wzrost jelitowej absorpcji wapnia, zwiększenie wydalania tego kationu z moczem i zwiększenie zagrożenia kamicy układu moczowego. Z drugiej strony skorygowanie istniejących niedoborów witaminy D może ograniczyć ryzyko tworzenia złożeń niwelując wtórną nadczynność przytarczyc (19).

Wykazano, że optymalna absorpcja wapnia z jelit osiągnięta jest, gdy stężenie 25-OH witaminy D (25OHD) w surowicy krwi przekracza 32 ng/ml (20). Dla osiągnięcia tego stężenia u pacjentów z poziomem kalcyfediolu > 17,5 ng/ml wymagane jest podawanie witaminy D w dawce 700-800 IU/dobę (21). Obliczono, że długotrwała suplementacja witaminy D w dawce 1000 IU/dobę pozwala na osiągnięcie stężenia kalcyfediolu > 30 ng/ml u co najmniej 50% leczonej populacji. Stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU/dobę umożliwia uzyskanie tego poziomu u 85-90% leczonych pacjentów (22).

Wykazano, że podawanie kobietom w okresie pomenopauzalnym witaminy D<sub>2</sub> w dawce 50 000 IU/dobę przez 15 kolejnych dni powoduje podwyższenie stężenia kalcyfediolu w surowicy krwi z 16-24 ng/ml do ≥ 35 ng/ml. Stwierdzono, że leczenie to powoduje również wzrost absorpcji wapnia z przewodu pokarmowego, nie wpływa natomiast na wydalanie wapnia z moczem, nawet w grupie pacjentek, u których jeszcze przed rozpoczęciem terapii obserwowano hiperkalciurię (23).

Wykazano, że przyjmowanie przez zdrowych mężczyzn witaminy D<sub>3</sub> w dawce 10 000 IU/dobę nie wywołuje, w okresie 5 miesięcy, hiperkalcemii ani objawowej kamicy układu moczowego (24). Sugerowano, że do hiperkalcemii i hiperfosfatemii prowadzi przewlekłe

stosowanie witaminy D w dawce > 10 000 IU/dobę, które podwyższa stężenie 25OHD w surowicy krwi do wartości > 150 ng/ml (25). Nie opisano dotychczas potwierdzonych przypadków toksycznego oddziaływania witaminy D, jeśli stężenia kalcyfediolu było niższe od 200 ng/ml. Osiągnięcie takich wartości wymaga długotrwałego stosowania witaminy D w dawce > 20 000 IU dziennie (26, 27)

Wykazano, że pacjenci z hiperkalciurią charakteryzują się dwukrotnie większą, niż w pozostałej populacji, liczbą receptorów dla witaminy D (VDR) w monocytach krwi obwodowej (28). Zwiększoną liczbę VDR stwierdzono również u zwierząt doświadczalnych cechujących się nadmiernym wydalaniem wapnia z moczem (29). Może to wskazywać, że hiperkalciuria, przynajmniej w części, jest wynikiem zwiększonej reaktywności tkanek na kalcytriol. Sugerowano również związek między polimorfizmem VDR a ryzykiem nawrotowej kamicy dróg moczowych (30).

#### TERAPIA OSTEOPOROZY A KAMICA UKŁADU MOCZOWEGO

Przeprowadzone dotychczas badania nie wykazały aby leki antyresorpcyjne stosowane w leczeniu osteoporozy zwiększały zagrożenie kamica układu moczowego. W warunkach *in vitro* obserwowano, że alendronian hamuje krystalizację szczawianu wapnia (31). Podejmowano nawet próby stosowania alendronianu we wtórnej prewencji kamicy dróg moczowych. Ocena skuteczności tej terapii jest jednak wątpliwa ze względu na brak grupy kontrolnej (32). Wykazano, że pamidronian może zapobiegać hiperkalciurii i ograniczać ryzyko tworzenia złogów u pacjentów długotrwale unieruchomionych (33).

Miller i wsp. oceniali bezpieczeństwo 12-miesięcznej terapii teryparatydem (rekombinowanym ludzkim PTH 1-34) u 1637 kobiet i 437 mężczyzn z osteoporozą, którzy przyjmowali lek w dawce 20 µg, 40 µg lub placebo. Wszyscy pacjenci otrzymywali również codzienną suplementację 1000 mg wapnia i 400-1200 IU witaminy D. Autorzy wykazali, że stosowana terapia nie zwiększa istotnie zagrożenia kamica układu moczowego. Nadmierne, przekraczające >300 mg/dobę wydalanie wapnia z moczem stwierdzono jedynie u 7 pacjentów (0,3%) w tym u 3 w grupie placebo i u 4 leczonych teryparatydem. Złogi w drogach moczowych zdiagnozowano u 2 osób otrzymujących placebo, u 3 pacjentów przyjmujących teryparatyd w dawce 20 µg dziennie i u 2 osób stosujących lek w dawce 40 µg/dobę (34).

#### MOŻLIWOŚCI ZAPOBIEGANIA KAMICY UKŁADU MOCZOWEGO

Prostą i skuteczną metodą ograniczenia ryzyka powstania złogów w układzie moczowym jest możliwie duże rozcieńczenie moczu. Wykazano, że zwiększenie ilości wypijanych płynów redukuje częstość nawrotów

kamicy nawet o 55% (35, 36). Stwierdzono, że codzienne wypijanie szklanki kawy lub herbaty zmniejsza ryzyko powstania złogu o około 10%. Korzystny wpływ wydaje się mieć także picie soku pomarańczowego, soku z żurawin oraz piwa (35, 37-39).

Istotnym elementem zapobiegania kamicy dróg moczowych jest właściwa dieta. Obniżenie nadmiernego spożycia białka do ok. 0,8 g/kg m.c./dobę, pozwala uzyskać zmniejszenie kalciurii i wzrost wydalania cytrynianów z moczem. Ograniczenie spożycia mięsa redukuje wydalanie kwasu moczowego oraz ogranicza stopień zakwaszenia moczu. Do zmniejszenia kalciurii przyczynia się także mniejsze spożycie cukrów prostych (12).

Ważną modyfikacją diety jest ograniczenie spożycia sodu do < 100 mmol na dobę (< 6 g soli kuchennej) oraz zwiększenie spożycia warzyw i owoców, które są bogatym źródłem potasu i magnezu oraz wywierają działanie alkalizujące. Stwierdzono, że dieta taka redukuje ryzyko kamicy o 29-48% (12, 40).

Terapia farmakologiczna uzasadniona jest u pacjentów z nawrotową kamica układu moczowego oraz u osób z zaburzeniami metabolicznymi, które znacznie zwiększają ryzyko krystalizacji złogów. Istotne miejsce w prewencji kamicy moczowej zajmują diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne.

Diuretyki tiazydowe zmniejszają kalciurię i redukują ryzyko krystalizacji soli wapnia w moczach. Ich stosowanie wydaje się szczególnie uzasadnione u pacjentów z hiperkalciurią nerkową (41). Indapamid stosowany w dawce 1,5 mg/d redukuje kalciurię u pacjentów, zarówno z prawidłowym, jak i nadmiernym wydalaniem wapnia z moczem (42).

Skuteczną metodą terapii jest stosowanie cytrynianów, które nie tylko hamują krystalizację minerałów, ale także podnoszą pH moczu. Szczególnie efektywne wydają się być cytrynian potasu oraz cytrynian potasowo-magnezowy. Preparaty te powinny być dawkowane w taki sposób, aby pH moczu utrzymywać w granicach od 6,0-7,0. Uzasadnione jest łączenie diuretyków tiazydowych i cytrynianów. Taka skojarzona terapia pozwala uzupełniać niedobory potasu oraz niwelować hipocytraturię.

Kationy magnezu pełnią w moczach rolę inhibitorów krystalizacji, dlatego podawanie preparatów zawierających związki magnezu przyczynia się do hamowania progresji kamicy moczowej. Istotna, szczególnie u pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe, jest suplementacja potasu, która może zredukować ryzyko kamicy o 46% (12).

Allopyrynol jest lekiem stosunkowo mało efektywnym. Ze względu na liczne działania niepożądane jego stosowanie należy ograniczyć do pacjentów ze znaczną hiperurykurią. Uzasadnione może być stosowanie pirydoksyny, która - w dawce 150-300 mg na dobę - pozwala ograniczyć endogenną produkcję szczawianów (43).

## PIŚMIENNICTWO

1. Porena M, Guiggi P, Micheli C: Prevention of stone disease. *Urol Int* 2007; 79 (suppl 1): 37-46.
2. Pak CYC, Resnick MI, Preminger GM: Ethnic and geographic diversity of stone disease. *Urology* 1997; 50: 504-507.
3. Tiselius TH: Epidemiology and medical management of stone disease. *Br J Urol* 2003; 91: 758-767.
4. Heaney RP: Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 519-527.
5. Pak CY: Citrate and renal calculi: new insights and future directions. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 420-425.
6. Daudon M, Hennequin C, Bader C i wsp.: Inhibitors of crystallization. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1995; 24: 167-216.
7. Asplin JR, Favus MJ, Coe FL: Nephrolithiasis. In Brenner BM (Ed). 1996. p. 1893-1935.
8. Pak CY, Adams-Huet B, Poindexter JR et al.: Relative effect of urinary calcium and oxalate on saturation of calcium oxalate. *Kidney Int* 2004; 66: 2032-2037.
9. Brown CM, Purich DL: Physical-chemical process in kidney stone formation. In: Coe FL, Favus MJ, editors. *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Raven Press 1995; p. 613-624.
10. Coe FL, Parks JH: Nephrolithiasis. [In:] Favus MJ (Ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. New York: Raven Press 1993; p. 399-403.
11. Heaney RP: Calcium intake and disease prevention. *Arg Bras Metab* 2006; 50: 685-693.
12. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3225-3232.
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. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al.: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-838.
15. de O G Mendonca C, Martini LA, Baxmann AC et al.: Effects of an oxalate load on urinary oxalate excretion in calcium stone formers. *J Ren Nutr* 2003; 13: 39-46.
16. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-683.
17. Curhan GC, Willett WC, Knight EL et al.: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004; 164: 885-891.
18. Curhan GC, Willett WC, Soeizer 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.
19. Johri N, Cooper B, Robertson W et al.: An update and practical guide to renal stone management. *Nephron Clin Pract* 2010; 116: 159-171.
20. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA et al.: Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-146.
21. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al.: Fracture prevention with vitamin D supplementation – a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-2264.
22. Heaney RP: The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 13-19.
23. Penniston KL, Jones AN, Nakada S et al.: Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int* 2009; 104: 1512-1516.
24. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD: Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 288-294.
25. Holick MF: Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66 (suppl.2): S182-S194.
26. Heaney RP: Vitamin D: criteria for safety and efficacy. 2008; 66 (Suppl. 2): S178-S181.
27. Grant WB: A critical review of vitamin D and cancer. *Dermato-Endocrinol* 2009; 1: 25-33.
28. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH et al.: Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4937-4943.
29. Bushinsky DA, Frisk KK, Nehrke K: Genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 403-418.
30. Nishijima S, Sugaya K, Naito A et al.: Association of vitamin D receptor gene polymorphism with urolithiasis. *J Urol* 2002; 167: 2188-2191.
31. Senzaki H, Yasui T, Okada A et al.: Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model. *Urol Res* 2004; 32: 223-228.
32. Arrabal MM, Diaz de la Guardia FV, Jimenez Pacheco A et al.: The treatment of renal lithiasis with bisphosphonates. *Arch Esp Urol* 2007; 60: 745-754.
33. Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K et al.: Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1771-1778.
34. Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M et al.: Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3535-3541.
35. Curham GC, Willett WC, Rimm EB et al.: Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 534-40.
36. Borghi L, Meschi T, Amato F et al.: Urinary volume, water, and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155: 839-843.
37. Curham GC, Willett WC, Rimm EB et al.: Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 240-247.
38. Wabner CL, Pak CYC: Effect of orange juice on urinary stone risk factors. *J Urol* 1993; 149: 1405-1408.
39. McHarg T, Rogers A, Charlton K: Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. *Brit J Urol* 2003; 92: 765-768.
40. Lemann J, Pleuss JA, Gray RW et al.: Potassium administration reduces and potassium deprivation increases calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int* 1991; 39: 973-983.
41. Moe OW: Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006; 367: 333-44.
42. Ceylan K, Topal C, Erkoc R et al.: Effect of indapamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1034-1038.
43. Curhan GC, Willett WC, Sperer FE et al.: Intake of vitamin B6 and C and the risk of kidney stones in women. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 840-845.

otrzymano/received: 17.02.2012  
 zaakceptowano/accepted: 15.03.2012

Adres do korespondencji:

\*Marek Tałała

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych  
 i Chorób Metabolicznych Kości CMKP  
 SPSK im. Prof. W. Orłowskiego  
 tel.: +48 (22) 628-69-50  
 ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa  
 e-mail: marektalalaj@op.pl