

مسمومیت با ویتامین D₃، تظاهر با نارسایی شدید کلیه

دکتر حاجیه شهبازیان، دکتر حشمت‌اله شهبازیان

چکیده

هیپرکلسمی یکی از موارد اورژانس اندوکرینولوژی است که به علل مختلف از جمله هیپوپاراتیروئیدی، بدخیمی‌ها، بیماری‌های گرانولوماتوز و مصرف بعضی داروها می‌تواند ایجاد شود. مسمومیت با Vit D یکی از علل ناشایع هیپرکلسمی است که در اثر مصرف دوزهای در حد ۵۰-۱۰۰ هزار واحد Vit D₃ در روز ایجاد می‌شود. این بیماران معمولاً با تهوع و استفراغ و ضعف و کاهش هوشیاری مراجعه می‌کنند. مسمومیت Vit D₃ می‌تواند باعث نارسایی حاد کلیه شود. در این شرایط سطح سرمی کلسیم و ۲۵ هیدروکسی Vit D₃ بالا می‌رود و PTH کاهش می‌یابد. برای درمان این بیماران از مایع درمانی، کورتیکواستروئیدها و بی‌فسفونات‌ها استفاده می‌شود. در مقاله حاضر سه بیمار که جهت آمادگی جسمانی برای شرکت در مسابقات ورزشی اقدام به مصرف دوزهای بالای این دارو و با تهوع و استفراغ و نارسایی کلیه مراجعه نموده بودند معرفی شده‌اند. هر سه بیمار کلسیم بالا، فسفر و آلکالین فسفاتاز نرمال و PTH پایین داشتند. سطح Vit D (25(OH) در آنها بالا و هر سه نارسایی شدید کلیه داشتند که تحت درمان با مایعات وریدی، بی‌فسفونات‌ها و کورتیکواستروئید قرار گرفتند و علائم بالینی و هیپرکلسمی و نارسایی کلیه در آنها از بین رفت.

واژگان کلیدی: هیپرکلسمی، مسمومیت با ویتامین D، نارسایی حاد کلیه

دریافت مقاله: ۸۴/۱/۱۵ - دریافت اصلاحیه: ۸۴/۵/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۴/۵/۲۲

مقدمه

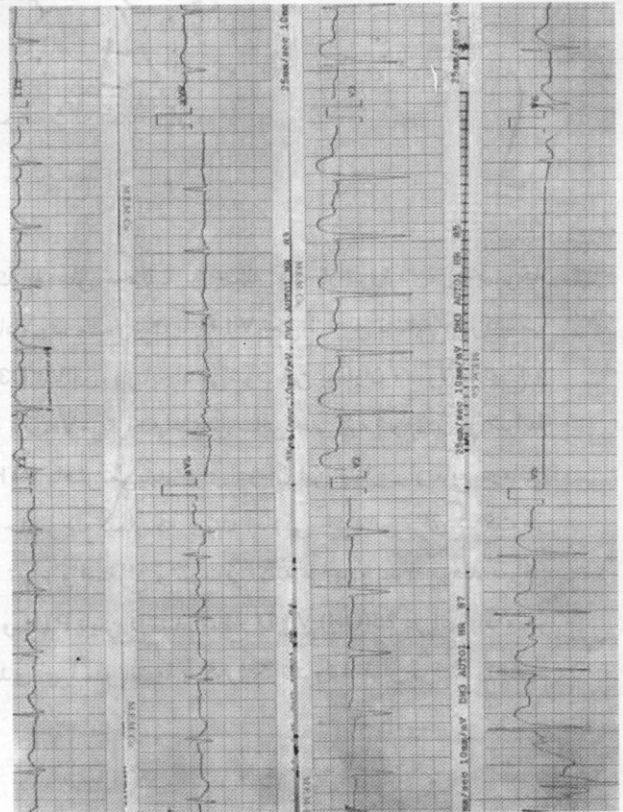
هیپرکلسمی ممکن است در افرادی که ویتامین D₃ یا آنالوگ‌های آن را مصرف می‌نمایند ایجاد گردد.^۱ هیپرکلسمی با افزایش دوز اتفاقی ویتامین D در شیر گاو غنی شده گزارش شده است.^{۲،۳} اخیراً یک اپیدمی هیپرکلسمی و هیپرویتامینوز D ناشی از شیر غنی شده نیز گزارش شده است.^۴ به هر حال مصرف ویتامین D باید به میزان زیادی بالای مقدار قابل قبول مصرف روزانه باشد تا ایجاد

هیپرکلسمی نماید.^۵ در مسمومیت Vit D بیماران معمولاً با تهوع و استفراغ و ضعف و کاهش سطح هوشیاری مراجعه می‌نمایند. در این شرایط سطح سرمی کلسیم و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D₃ بالا رفته و PTH کاهش می‌یابد.^۶ هیپرکلسمی اثرات متعددی بر کلیه دارد و ممکن است باعث کاهش فیلتراسیون گلومرولی از طریق انقباض عروق کلیوی، کاهش ضریب فیلتراسیون گلومرولی، کاهش حجم به دلیل نقص در تغلیظ ادرار، نفروکلستیز و نارسایی حاد کلیه گردد.^{۷-۹}

آزمایش ادرار وزن مخصوص ۱۰۰۹ و لوکوسیتوری دیده شد. هماچوری و پروتئیناوری وجود نداشت. پس از بستری در بخش به دلیل تداوم علائم تهوع و استفراغ و ضعف و بی‌حالی، بیمار به مدت ۳ ساعت تحت درمان دیالیز قرار گرفت که علائم بیمار بهبود چندانی پیدا نکرد. در تکرار آزمایش‌ها مجدداً هیپرکلسمی شدید و نارسایی شدید کلیه و آکالوز متابولیک تابلوی اصلی بیمار بود. در ECG انجام شده در ۳ نوبت به طور مشخص فاصله QT کوتاه شده بود (شکل ۱). در گردآوری ادرار ۲۴ ساعته، کراتینین ۱۱۵۰ میلی‌گرم، کلسیم ۳۷۰۰ میلی‌گرم و فسفر ۱۰۹۰ میلی‌گرم دیده شد. سطح PTH سرم ۷ pg/mL بود.

در سونوگرافی کلیه‌ها، طول کلیه‌ها در طرف راست و چپ به ترتیب ۱۲۱ و ۱۲۶ میلی‌متر بود. اکوی پارانشیم کلیه افزایش داشت و اتساع سیستم پیلوکالیسیل و سنگ دیده نشد. به دلیل تداوم درد شکمی و استفراغ خونی برای بیمار آندوسکوپی انجام شد که زخم‌ها و آروزیون‌های متعدد به همراه مالوری ویس دیده شد. با توجه به هیپرکلسمی و هیپرکلسیوری شدید و PTH پائین احتمال مسمومیت با ویتامین D مطرح شد. پس از چند روز انکار مصرف دارو بیمار اظهار داشت که طی چند هفته گذشته جهت آمادگی شرکت در مسابقات ورزشی و بدن‌سازی، ۷۰ آمپول ویتامین D3 و ۲۵ آمپول ناندرولون تزریق کرده است. نمونه خون جهت اندازه‌گیری سطح ویتامین D گرفته شد و سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، ۲۴۵ نانومول در لیتر بود (محدوده طبیعی ۲۵ تا ۱۲۵ نانومول در لیتر). بیمار در شروع بستری تحت درمان با سرم سالین نرمال به میزان ۵ لیتر در روز به همراه فورسماید ۸۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز (با توجه به نارسایی کلیه) قرار گرفت ولی هیپرکلسمی پاسخ مناسبی به درمان نداد. به دلیل هیپوکالمی ناشی از استفراغ و دیورز ناشی از مصرف سالین نرمال بیمار تحت درمان با KCL قرار گرفت. جهت بیمار کلسی‌تونین تزریقی با دوز ۲۰۰ واحد در روز و پامیدرونات ۶۰ میلی‌گرم به صورت دوز منفرد شروع شد که رفته رفته سطح کلسیم به حدود طبیعی بازگشت. نارسایی کلیه، آکالوز متابولیک و علائم گوارشی بهبود قابل ملاحظه‌ای پیدا کرد و بیمار با حال عمومی خوب ترخیص گشت. پس از گذشت ۲ هفته، بیمار مجدداً با علائم گوارشی و درجاتی از نارسایی کلیه و آکالوز متابولیک برگشت که این بار ضمن مایع درمانی با سرم سالین نرمال و دیورتیک، تحت درمان با پردنیزولون

در مقاله حاضر، سه مورد مسمومیت با Vit D3 همراه با نارسایی کلیه در سه مرد ورزشکار که جهت آمادگی جسمانی و شرکت در مسابقات ورزشی از میزان زیادی آمپول Vit D3 استفاده نموده‌اند معرفی شده است.



شکل ۱- کاهش QT در بیمار مبتلا به هیپرکلسمی ناشی از مسمومیت با ویتامین D بیمار اول:

آقای (۱- ه) ۱۸ ساله با شکایت تهوع و استفراغ و ضعف و بی‌حالی و درد شکم و تغییر رنگ ادرار مراجعه نموده بود. سابقه بیماری قبلی یا مصرف دارو را ذکر نمی‌کرد. در معاینه فیزیکی علائم حیاتی بیمار طبیعی بود و به جز درد در ناحیه اپی‌گاستر نکته مهمی وجود نداشت. آزمایش‌های انجام شده در بدو ورود به این شرح بود: هموگلوبین ۱۵ گرم در لیتر، تعداد لوکوسیت‌ها: ۱۴۵۰۰، نیتروژن اوره خون ۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کراتینین ۷/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، پتاسیم ۴ میلی‌اکی‌والان در لیتر، سدیم ۱۳۶ میلی‌اکی‌والان در لیتر، کلسیم ۱۷/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و فسفر ۲/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر. آکالین فسفاتاز در حد طبیعی بود. در بررسی وضعیت اسید و باز $pH = 7/44$ ، $Hco_3 = 34$ mEq/L و $Pco_2 = 52$ mmHg بود.

هیپرکلسمی، نارسایی کلیه و آلکالوز متابولیک بود. در ECG، فاصله QT کوتاه شده بود. در سونوگرافی کلیه‌ها طول ۱۲۷ و ۱۲۳ به ترتیب در طرف راست و چپ با افزایش اکری پارانیشیم، بدون اتساع سیستم پیلوکالیسیل و سنگ گزارش شد. بیمار در گردآوری ادرار ۲۴ ساعته با کراتینین ۱۳۷۰ میلی‌گرم، کلسیم ۲۲۰۰ میلی‌گرم و فسفر ۱۳۰۰ میلی‌گرم داشت. سطح PTH سرم ۶ pg/mL بود. با توجه به شواهد فوق احتمال مسمومیت با ویتامین D برای بیمار مطرح شد و پس از گذشت دو سه روز از زمان بستری بیمار اظهار داشت که طی ۲ هفته گذشته جهت آمادگی جسمانی برای مسابقات ورزشی ۲۶ آمپول ویتامین D3 و ۱۲ آمپول ناندرولون تزریق کرده است. بیمار با سرم سالین نرمال (روزانه ۵ لیتر) و فورسماید (۶۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز) تحت درمان قرار گرفت. علائم بیمار و سطح کلسیم سرم پاسخ مناسبی به درمان نداد. بیمار تحت درمان با آمپول پامیدرونات ۶۰ میلی‌گرم به صورت دوز واحد و پردنیزولون

دوز ۶۰ میلی‌گرم و ۱ دوز پامیدرونات ۶۰ میلی‌گرم در روز قرار گرفت. بیمار پاسخ قابل ملاحظه‌ای داد و با بهبود کامل علائم مرخص شد و در پی‌گیری چند ماهه، علائم برگشت نداشته و بیمار در حال کاهش دوز و قطع پردنیزولون است.

بیمار دوم:

آقای ع - ج ۲۲ ساله با شکایت تهوع و استفراغ، ضعف و بی‌حالی، تکرر ادرار و شب‌ادراری مراجعه نموده بود. سابقه بیماری قبلی یا مصرف دارو را ذکر نمی‌کرد. در معاینه فیزیکی بیمار نکته مهمی دیده نشد. در آزمایش‌های انجام شده در بدو ورود هموگلوبین طبیعی، لکوسیتوز ۱۳۲۰۰، نیتروژن اوره خون ۷۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کراتینین ۴/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، سدیم و پتاسیم سرم طبیعی، کلسیم ۱۶/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و فسفر و فسفاتاز آلکالین طبیعی داشت. در بررسی وضعیت اسید و باز $pH = 7/46$ ، $Pco2 = 47$ mmHg و $Hco3- = 27$ mEq/lit بود. آزمایش‌های ادرار، وزن مخصوص ۱۰۰۸ و لوکوسیتوری دیده شد. بیمار در بخش بستری شد و آزمایش‌های مجدد بیمار حاکی از

جدول ۱- مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران

مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران	بیمار اول	بیمار دوم	بیمار سوم
سن	۱۸	۲۲	۲۵
علائم بیمار حین مراجعه	تهوع و استفراغ و ضعف و بی‌حالی درد شکم و استفراغ خونی	تهوع و استفراغ و ضعف و بی‌حالی و تکرر ادرار و شب‌ادراری	تهوع و استفراغ و ضعف و بی‌حالی و کاهش حجم ادرار
BUN (mg/dL)	۸۰	۷۳	۶۳
Cr (mg/dL)	۷/۱	۴/۲	۴/۹
Ca (mg/dL)	۱۷/۱	۱۶/۱	۱۴/۴
P (mg/dL)	۳/۹	۲/۶	۳/۸
Alkph	طبیعی	طبیعی	طبیعی
PTH (pg/mL)	۷	۶	۹
سطح سرمی 25(OH)2D(nmol/l)	۲۴۵	۱۹۲	-
Na(mg/dL)	۱۳۶	۱۴۰	۱۳۸
K(mg/dL)	۴	۴/۵	۴/۲
پروتئین سرم (gr/dL)	۴/۲	۳/۹	۴/۱
وزن مخصوص ادرار	۱۰۰۹	۱۰۰۸	۱۰۱۲
Ca(mg/day) ادرار ۲۴ ساعته	۳۷۰۰	۲۲۰۰	۱۸۰۰
P(mg/day) ادرار ۲۴ ساعته	۱۰۹۰	۱۳۰۰	۱۰۰۰
Cr(mg/day) ادرار ۲۴ ساعته	۱۱۵۰	۱۳۷۰	۱۳۰۰
تعداد آمپول Vit D3 مصرفی	۷۰	۲۶	۱۸

آزمایش‌های بیمار بهتر شد و علائم بیمار برطرف گشت. طی درمان، بیمار دچار هیپوکالمی شد که تحت درمان با کلرور پتاسیم قرار گرفت. به دلیل عدم همکاری بیمار و همراهان، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 چک نشد. بیمار با حال عمومی خوب مرخص و تحت پی‌گیری سرپایی است. مشخصات بالینی و آزمایشگاهی سه بیمار در جدول ۱ خلاصه شده است.

بحث

مسمومیت Vit D3 یکی از علل غیرمعمول هیپرکلسمی است که اکثراً نادیده گرفته می‌شود.^{۱۱۰} برای ایجاد مسمومیت با Vit D3 مصرف دوز فوق‌العاده بالایی از این ویتامین در حد ۵۰-۱۰۰ واحد در روز لازم است.^{۶،۱۲} لذا مسمومیت Vit D بیشتر یا تروژنیک است و معمولاً در بیمارانی که به اشتباه دوز زیادی از دارو، برای درمان استئوپروز، هیپوپاراتیروئیدی و رنال استنوزیستروفی برایشان تجویز شده، دیده می‌شود.^{۱۲} بیماران معرفی شده بدون اطلاع از اثرات و عوارض این دارو و جهت بهبود آمادگی جسمانی خود، برای شرکت در مسابقات ورزشی، در کنار سایر داروهایی که معمولاً در ورزشکاران به صورت بی‌رویه مصرف می‌شود (مثل ناندرولون و کراتین)، از تعداد زیادی از آمپول‌های Vit D3 ۶۰۰ هزار واحدی، در مدت کوتاهی استفاده نموده‌اند. مسمومیت Vit D علاوه بر مصرف Vit D3 در مصرف آنالوگ‌های آن مثل (OH)D₂ و ۲۵ OH)D₃ هم دیده می‌شود. اکثراً علائم هیپرکلسمی در مسمومیت Vit D تشخیص داده نمی‌شود زیرا علائم تهوع و استفراغ و لتارژی و ضعف ناشی از هیپرکلسمی با بیماری‌های ویروسی اشتباه گرفته می‌شود؛ لذا این علائم را باید به بیماران تحت درمان با این داروها گوشزد کرد. علت هیپرکلسمی در مسمومیت Vit D، افزایش جذب روده‌ای کلسیم، افزایش بازجذب استخوانی کلسیم و کاهش کلیرانس کلیوی آن است زیرا هیپرکلسمی باعث کاهش GFR (از طریق انقباض عروق کلیوی) می‌شود.^{۵۱۲} در مسمومیت با Vit D3 هیپرکلسمی می‌تواند به صورت شدید و مزمن دیده شود که ناشی از نخیزه شدن آن در بافت چربی است. سطح PTH در این بیماران کاهش یافته و سطح D (OH) ۲۵ به شدت بالا می‌رود. در حالی که سطح D (OH) ۲۵ و ۱ فقط کمی بالا می‌رود یا در حد طبیعی باقی می‌ماند؛ زیرا افزایش سطح

۵۵ میلی‌گرم روزانه قرار گرفت. بیمار طی درمان دچار هیپوکالمی شد که تحت درمان با کلرور پتاسیم قرار گرفت. پس از چند روز علائم بالینی، آلكالوز متابولیک، هیپوکلسمی و نارسایی کلیه بیمار بهبود یافت و بیمار اکنون جهت کاهش و قطع پردنیزولون تحت پیگیری است. سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D که پس از ترخیص بیمار آماده شد ۱۹۲ نانومول در لیتر بود (محدوده طبیعی ۲۵ تا ۱۲۵ نانومول در لیتر).

بیمار سوم:

م/ع- ن ۲۵ ساله با شکایت تهوع، استفراغ، ضعف و بی‌حالی و کاهش حجم ادرار از ۲ هفته قبل، بستری شده بود. سابقه بیماری قبلی کلیوی و مصرف داروها را ذکر نمی‌کرد. در معاینه فیزیکی به جز فشارخون ۱۴۵/۹۵ نکته مهم دیگری نداشت. در آزمایش‌های انجام شده هموگلوبین ۱۵ گرم در لیتر، تعداد لکوسیت‌ها ۱۲/۷۰۰، نیتروژن اوره خون ۶۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کراتینین ۴/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، کلسیم ۱۴/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، فسفر ۲/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. آلكالین فسفاتاز در حد طبیعی و PTH= 4pg/mL بود. در آزمایش تجزیه ادرار، وزن مخصوص ۱۰۱۲، لکوسیتوری بدون هماچوری و پروتئینوری دیده شد. پس از بستری در بخش، آزمایش‌ها تکرار شد که نتایج مشابه آزمایش‌های بدو ورود بود. در گردآوری ادرار ۲۴ ساعته کراتینین ۱۲۰۰ میلی‌گرم، کلسیم ۱۸۰۰ میلی‌گرم و فسفر ۱۰۰۰ میلی‌گرم بود. در سونوگرافی، اندازه کلیه‌ها نرمال بود ولی اکوی پارانشیم کلیه افزایش پیدا کرده در حد کبد و طحال بود. اتساع سیستم پیلوکالیسیل و سنگ دیده نشد. طی بستری و پس از تأکید بر مصرف داروها و نقش آن در نارسایی کلیه، بیمار اظهار داشت که طی ۲ هفته گذشته جهت شرکت در تمرین‌های بدن‌سازی و مسابقات ورزشی ۱۸ آمپول ویتامین D3 و مقداری پودر کراتین مصرف کرده است. بیمار با تشخیص مسمومیت با Vit D3 و هیپرکلسمی و نارسایی کلیه ناشی از آن، تحت درمان با سرم نرمال سالین و فورسماید (با دوز ۶۰ میلی‌گرم دو بار در روز) قرار گرفت. با این درمان سطح اوره، کراتینین و کلسیم کاهش نسبی پیدا کرد ولی علائم بیمار ادامه یافت.

به دلیل عدم تهیه، آمپول پامیدرونات مصرف نشد و برای بیمار پردنیزولون ۶۰ میلی‌گرم روزانه شروع شد و مایع درمانی بیمار هم ادامه یافت. پس از چند روز

در همهٔ بیماران دچار مسمومیت Vit D، سطح پلاسمای ۲۵(OH) D آشکارا بالاست ولی سطح ۱(OH) ۲۵ و ۱ این افراد طبیعی یا پایین یا کمی بالا است. آلکان فسفاتاز طبیعی و سطح PTH سرم پایین می‌باشد.^{۶،۱۲}

برای درمان این بیماران از مایع درمانی، رژیم غذایی با کلسیم پایین، گلوکوکورتیکوئیدها و بی‌فسفونات استفاده شده است.^{۱۷-۱۹، ۶، ۱۲}

برای مایع درمانی از سرم سالیین نرمال که باعث افزایش دفع Ca در ادرار می‌شود، استفاده می‌شود. کورتیکوستروئید با دوز بالا در درمان مسمومیت Vit D به کار می‌رود زیرا باعث کاهش مستقیم جذب روده‌ای کلسیم و مهار فعالیت استئوکلاست‌ها و لذا کاهش بازجذب استخوانی کلسیم می‌گردد. بی‌فسفونات‌ها نیز با کاهش بازجذب استخوانی باعث کاهش سطح کلسیم در این بیماران می‌شوند. از این گروه از پامیدرونات تزریقی،^{۱۵} آلدرونات خوراکی^{۱۶} و کلودرونات^{۱۷} در مسمومیت Vit D3 استفاده شده است.

هیپرکلسمی ممکن است تا هفته‌ها پس از قطع مصرف Vit D ادامه یابد که دلیل آن تجمع در بافت چربی و آزاد شدن طولانی مدت است.^{۱۲} از این رو، لازم است این بیماران تا چند ماه پیگیری شوند. بیماران معرفی شده ۲-۳ ماه تحت درمان و پیگیری بوده‌اند. در هر سه آنها عملکرد کلیه به حد طبیعی برگشته و سطح کلسیم سرم طبیعی است، تمامی علائم بالینی از بین رفته و بیماران در حال کاهش دوز پردنیزولون جهت قطع آن می‌باشند.

کلسیم و فسفر و D (OH) ۲۵ و ۱ باعث کاهش $1-\alpha$ هیدروکسی‌لیشن Vit D در کلیه می‌شود. اثرات Vit D در متابولیسم فسفر کمتر از کلسیم مطالعه شده است. Vit D باعث افزایش جذب روده‌ای فسفر می‌شود.^۸ نارسایی حاد کلیه در مسمومیت Vit D، شباهت زیادی از نظر عملکردی، کلینیکی و بیوشیمیایی به نارسایی پیش کلیوی دارد ولی به دلیل صدمهٔ توبولی ایجاد شده معمولاً در گروه نارسایی کلیوی پیش کلیوی اینترنسیک حاد رتبه‌بندی می‌شود.^۵ هیپرکلسمی ممکن است باعث نفروکلسیتوزیس یا رسوب کلسیم در کلیه در اطراف غشای پایهٔ توبولی و به خصوص اطراف توبول‌های دیستال و مجاری جمع‌کننده شود. رسوب کلسیم از توبول‌های مدولاری شروع و سپس به توبول‌های دیستال و پروگزیمال کورتیکال و فضای بینابینی گسترش می‌یابد. این رسوب بعداً باعث انفیلتراسیون سلول‌های مونونوکلر و نکروز توبولی می‌شود.^۸ همچنین کلیفیکاسیون ریه^{۱۳} و مفاصل^{۱۴} نیز در مسمومیت Vit D گزارش شده است. تشخیص مسمومیت با Vit D کلینیکی است؛ زیرا دوزی از دارو که بتواند باعث مسمومیت شود معمولاً توسط پزشک نسخه شده و بیشتر در بیماران مبتلا به استئوپروز یا هیپوپاراتیروئیدی یا نارسایی مزمن کلیه دیده می‌شود. در بررسی مدلاین در ۲۰ سال اخیر موردی که جهت آمادگی جسمانی و افزایش قدرت عضلانی از این دارو استفاده شده باشد و باعث مسمومیت شده باشد دیده نشد. لذا به نظر می‌رسد عدم اطلاع کافی از اثرات مثبت و عوارض این دارو در ورزشکاران و مسئولان باشگاه‌های ورزشی، عامل ایجاد این مسمومیت بوده است.

References

- Bell NH, Stern PH. Hypercalcemia and increases in serum hormone value during prolonged administration of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med.* 1978; 1;298(22):1241-3.
- Holick MF, Shao Q, Liu WW, Chen TC. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med.* 1992; 30;326(18):1178-81.
- Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, Chen TC, Holm IA, Kolodny JM, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med.* 1992; 30;326(18):1173-7.
- Blank S, Scanlon KS, Sinks TH, Lett S, Falk H. An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *Am J Public Health.* 1995; 85(5):656-9.
- Kelly CJ, Neilson EG. Tubulointerstitial diseases. In: Brenner BM, Editors. *The kidney.* 7th. Edition Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004; 1484-1500.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Bringham FR, Demay MB, et al. *Hormones and Disorders of Mineral Metabolism.* In: Larsen, 10th ed. Kroneberg, Melmed, Polonsky, "Williams Text book of Endocrinology." Tenth edition Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2003, Vol2, 1303-1371.
- Humes HD, Ichikawa I, Troy JL, Brenner BM. Evidence for a parathyroid hormone-dependent influence of calcium on the glomerular ultrafiltration coefficient. *J Clin Invest.* 1978; 61(1):32-40.
- Beck N, Singh H, Reed SW, Murdaugh HV, Davis BB. Pathogenic role of cyclic AMP in the impairment of urinary concentrating ability in acute hypercalcemia. *J Clin Invest.* 1974; 54(5):1049-55
- Nguyen HT, Woodard JC. Intranephronic calculosis in rats: an ultrastructural study. *Am J Pathol.* 1980; 100(1):39-56.

10. Haussler MR, McCain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (first of two parts). *N Engl J Med.* 1977 ;297(18):974-83.
11. Markowitz ME, Rosen JF, Smith C, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3-treated hypoparathyroidism: 35 patients years in 10 children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(4):727-33.
12. Stewart A.F. Kenneth L. Becker. "Principales and practice of Endocrinology and Metabolism" Second edition, Nonparathyroid hypercalcemia. Philadelphia: Lippincott Company. 2000; 520-532.
13. Bartolozzi G, Calzolari C, Pela I, Terni M, Cappelli E, Biagini R. Pulmonary calcification in vitamin D poisoning in an infant. *Pediatr Med Chir.*1988 ;10(5):541-2.
14. Butler RC, Dieppe PA, Keat AC. Calcinosis of joints and periarticular tissues associated with vitamin D intoxication. *Ann Rheum Dis.* 1985;44(7):494-8.
15. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(5):531-6.
16. Bereket A, Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):899-901
17. Rizzoli R, Stoermann C, Ammann P, Bonjour JP. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: effects of clodronate therapy. *Bone.* 1994;15(2):193-8