

Oral D Vitamin Replasmanına Bağlı Gelişen Hiperkalsemi ve Akut Böbrek Hasarı

Hypercalcemia and Acute Kidney Injury Due to Oral Vitamin D Replacement

ÖZ

D vitamini (Kalsiferol), çok az besin maddesinin yapısında bulunan ve yağda çözünen bir vitamindir. D vitamininin ana kaynağı cilt sentezidir. Düşük serum 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyi ile tanı konulan subklinik D vitamin eksikliği oldukça sık görülen bir tablodur. Hiperkalsemi olgularında ilk yapılması gereken kalsiyum düzeyinin doğrulanmasıdır. Sonrasında serum parathormon (PTH) düzeyinin ölçümü yapılarak PTH aracılı ve PTH aracılı olmayan hiperkalsemi nedenlerinin ayırıcı tanıları yapılmalıdır. 71 yaşında kadın hasta hastaneye, 1 haftadır olan iştahsızlık, bulantı, bilinç bulanıklığı şikayetleri ile başvurdu. Olgumuzda, yapılan tanısal testler sonucunda oral D vitamin replasmanına bağlanan, hiperkalsemi ve akut böbrek hasarı saptandı. D vitamini birçok sistem üzerinde önemli etkilere sahip olmakla birlikte toplam replasman dozuna dikkat edilmesi, en az eksikliğin giderilmesi kadar önemlidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Vitamin D, Hiperkalsemi, Akut böbrek hasarı

ABSTRACT

Vitamin D (calciferol), is a fat-soluble vitamin and it is contained in very few foods. The main source of this vitamin is skin production. Subclinical vitamin D deficiency, diagnosed by a low 25 hydroxy vitamin D level, is a very common disorder. The first step in the evaluation of a patient with hypercalcemia is to verify the condition with a repeat measurement. After that, differential diagnosis of parathormone (PTH) mediated and non PTH mediated hypercalcemia should be performed by the measurement of PTH. A 71-year-old female patient presented to the hospital with a history of nausea, loss of appetite, and confusion for 1 week. Hypercalcemia and acute kidney injury, linked to oral vitamin D replacement, were detected. Vitamin D has many important effects on various systems and paying attention to the total replacement dosage is as important as treating the deficiency itself.

KEY WORDS: Vitamine D, Hypercalcemia, Acute kidney injury

GİRİŞ

D vitamini (Kalsiferol), çok az besin maddesinin yapısında bulunan, ana kaynağının cilt sentezi olduğu, yağda çözünen bir vitamindir. Düşük serum 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyi ile tanı koyulabilen subklinik D vitamin eksikliği oldukça sık görülmektedir.

D vitamini eksikliğinin tespiti ve tedavisi kas ve iskelet sistemi açısından olduğu kadar immün sistem ve kardiyovasküler sistem gibi diğer birçok sistem açısından da önem taşımaktadır. D vitamininin bağırsaklardan kalsiyum Emilimini düzenlemek, fosfat

emilimini uyarmak, paratiroid bezden parathormon salınımını direkt olarak baskılamak, osteoblast fonksiyonunu düzenlemek, parathormonun indüklediği osteoklast aktivasyonu ve kemik rezorbsiyonuna katkıda bulunmak gibi etkileri bulunmaktadır. Ana kaynağı cilt sentezi olduğu için özellikle güneşe teması sınırlı olan kişiler (infantlar, yaşlılar vb), ciltten D vitamin sentezi azalması nedeniyle yaşlılar, bağırsaktan Emilimini azaltan yağ malabsorbsiyonu ile giden Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreatik yetmezlik, kistik fibrozis, kısa bağırsak sendromu, kolestatik karaciğer hastalığı olanlar, sentezin azaldığı koyu cilt

İlter BOZACI¹
Tugay AVCI²
Sevil NALBANT²
İbrahim VASI²
Mehmet SOYDAN¹

- 1 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
- 2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Geliş Tarihi : 03.04.2017

Kabul Tarihi : 30.05.2017

Yazışma Adresi:

İlter BOZACI

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,

Eskişehir, Türkiye

Tel : +90 222 239 29 79

E-posta : ilterbozaci@gmail.com

rengi olanlar, D vitamin metabolizmasını hızlandırıcı fenitoin gibi ilaç kullananlar D vitamin eksikliği yönünden yüksek risklidirler. (1-7) D vitamini eksikliğinin en iyi laboratuvar belirteci serum 25 hidroksi (OH) vitamin D konsantrasyonunun ölçümüdür (8).

D vitamininin toksik dozu net olarak bilinmemektedir. D vitamin toksisitesinin saptanabilen ilk bulguları hiperkalsemi ve hiperkalsemidir. Hiperkalsemi olgularının %90'ından fazlasından primer hiperparatiroidi ve maligniteler sorumludur (9-11). Hiperkalsemi ile gelen olgularda ilk yapılması gereken kalsiyum düzeyinin doğrulanması ve albümin düzeyine göre düzeltilmiş sonucunun tespitidir. Hiperkalsemi doğruluğu teyid edildikten sonra yapılması gereken serum parathormon (PTH) düzeyinin ölçümü yapılarak PTH aracılı hiperkalsemi ile PTH aracılı olmayan hiperkalsemi nedenlerinin ayırıcı tanılarının yapılmasıdır. Hiperkalsemi olgularında, asemptomatik veya hafif semptomları (kabızlık vb) olanlar ile kalsiyum düzeyleri <12 mg/dl olanlarda ve iyi tolere edilebilen kronik olarak yüksek 12-14 mg/dl düzeyindeki hiperkalsemisi olanlarda acil tedavi endikasyonu bulunmazken; 12-14 mg/dl düzeyine akut olarak yükselme olan durumlarda ve semptomların varlığından bağımsız olarak >14 mg/dl kalsiyum düzeyine sahip olgularda acil tedavi endikasyonu bulunmaktadır. 71 yaşında, semptomatik ve ağır hiperkalsemi ile başvuran olgumuzda tanı ve tedavi yaklaşımının yanı sıra özellikle son dönemde giderek artan kontrolsüz D vitamin replasmanının ne kadar ciddi sonuçlar doğurabileceğini ve bu yüzden D vitamin replasmanının dikkatli şekilde yapılmasının önemini vurgulamayı amaçladık.

OLGU

71 yaşında kadın hasta, son bir haftada giderek artan iştahsızlık, bulantı, bilinç bulanıklığı şikayetleri ile hastaneye başvurdu. İki hafta önce nefes darlığı, ayaklarda şişlik şikayeti ile gittiği kardiyoloji polikliniğinde konjestif kalp yetmezliği tanısı (ejeksiyon fraksiyonu (EF):%20) koyularak asetilsalisilikasit, ramipril, furosemid tedavileri başlanmış. Yapılan ilk muayenesinde bilinci açık ancak oryantasyon ve kooperasyonu azalmış olarak tespit edildi. Tetkiklerinde, üre, kreatinin ve kalsiyum değerlerinin yüksek olduğu saptandı. (BUN:47,9 mg/dl; Kreatinin:2,7 mg/dl; Kalsiyum:19,87 mg/dl). Elektrokardiyografisinde (EKG): ritim sinüs olup, QT mesafeleri kısa (300msn), QRS kompleksleri geniş (130msn) tespit edildi. Ağır hiperkalsemisi olan (Ca:>14 mg/dl) semptomatik hastaya, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliğinin de eşlik etmesi nedeniyle acil tedavi endikasyonu ile diyalizat ayarları yapılarak (düşük kalsiyumlu diyalizat ile) hemodiyaliz tedavisi başlandı. İki seans hemodiyaliz sonrasında klinik ve laboratuvar değerlerinde kısmi düzelleme sağlandı. Alınan anamnezinde hastaya, iki hafta önce aile hekimi tarafından yapılan tetkikinde D vitamini seviyesi düşük (9 ng/ml) tespit edilerek oral D vitamini verildiği öğrenildi. Bir hafta ara ile, ikincisini 5 gün önce aldığı 2 ampul D vitamini (300.000 IU/amp) kullanan hastanın 25 hidroksi (OH) vitamin D seviyesi 99,3 ng/ml olarak saptandı. PTH seviyesi 22 pg/ml olan hastada

olası diğer PTH bağımsız hiperkalsemi nedenlerine yönelik olarak yapılan malignite taramaları (tüm batin ultrasonografisi, meme ultrasonografisi ve mamografi, pozitron emisyon tomografi (PET-CT)), tiroid patolojilerine yönelik tetkikleri (tiroid fonksiyon testleri, tiroid ultrasonografisi), eşlik eden böbrek yetmezliği de olması nedeniyle multiple myeloma yönelik tarama testleri (immünglobulinler, serum ve idrar kappa ve lambda seviyeleri, immünelektroforez), olası granüloamatöz ve ekstrarenal nedenlere yönelik tetkiklerin sonuçları (akciğer grafisi, serum ACE düzeyi, PPD, lenf nodu muayenesi) negatif olarak saptandı. Hastanın hiperkalsemisi, diğer nedenlerin dışlanması, yüksek serum 25 OH vitamin D seviyesi ve yüksek idrar kalsiyum değerleri nedeniyle, D vitamin intoksikasyonu düşünüldü. İki seans hemodiyaliz tedavisi sonrasında kalsiyum seviyesi normale gelene kadar idame tedavi olarak kontrollü şekilde salin infüzyonu, kalsitonin ve bifosfonat [Zolendronik asit (ZA)] verilen hasta, klinik bulgularının tamamen gerilemesi ve kalsiyum seviyesinin normale gelmesi üzerine poliklinik kontrolüne çağrılarak taburcu edildi. Hastanın 1. ay kontrolünde bakılan tetkiklerinde üre, kreatinin ve kalsiyum değerlerinin normal sınırlarda olduğu, 25 OH vitamin D seviyesinin 32 ng/ml'ye gerilediği tespit edildi. Hastanın ilk başvuru ve kontrol laboratuvar değerleri Tablo I'de sunulmaktadır.

TARTIŞMA

Son yıllarda D vitamini kullanımının artması ile rikets ve osteomalazi sıklığı azalmakla birlikte subklinik D vitamini eksikliği sık görülmektedir. D vitamininin kas iskelet, immün, kardiyovasküler sistem gibi birçok sistem üzerine etkilerinden dolayı son yıllarda kontrolsüz şekilde yüksek dozlarda D vitamini kullanımında artış görülmektedir. D vitamini eksikliğinin en iyi laboratuvar belirteci serum 25 hidroksi (OH) vitamin D konsantrasyonunun ölçümüdür (8). Olgumuzda D vitamini eksikliği 25 hidroksi vitamin D düzeyinin ölçümü ile

Tablo I: Hastanın ilk başvuru ve kontrol laboratuvar değerleri.

	Başvuru	Kontrol
BUN (mg/dl)	47,9	17
Kreatinin (mg/dl)	2,7	0,9
Na ⁺ (meq/L)	139	140
K ⁺ (meq/L)	3,99	4,48
Ca ⁺² (mg/dl)	19,87	8,97
Hb (g/dl)	11,7	10,5
Hct (%)	36,2	33,5
Eritrosit (X10 ⁶ µL)	4,61	4,06
Lökosit (X10 ³ µL)	9,3	7,3
Platelet (X10 ³ µL)	174	238
25 OH Vitamin D (ng/ml)	99,3	32
Parathormon (PTH) (pg/ml)	22	55
24 sa idrar Ca ⁺² (mg/gün)	310	190

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan üre azotu)

saptanmıştır. D vitamini yeterliliği için belirlenmiş net bir eşik değer olmamakla birlikte Amerika Tıp Enstitüsü (IOM)'ne göre bu sınır 20 ng/ml (50 nmol/L) (12) iken; diğer bazı kuruluşlarca (Amerika Endokrin Cemiyeti, Ulusal ve Uluslararası Osteoporoz Vakıfları, Amerika Geriatri Cemiyeti) kabul edilen sınır ise 30 ng/ml (75 nmol/L)'dir (13-17).

Olgumuzda tespit edilen 25 hidroksi (OH) vitamin D seviyesi 99,3 ng/ml idi. 2010 yılında IOM tarafından diyetle alınması gereken D vitamini miktarları: 1-18 yaş arası çocuklar, 70 yaşına kadar olan erişkinler, gebeler ve emziren anneler için günlük 600 IU (15 mcg) iken 71 yaş ve üzeri kişiler için 800 IU (20 mcg); 1 yaşa kadar olan infantlar için ise 400 IU (10 mcg) olarak belirlenmiştir. IOM tarafından belirlenen D vitamininin tolere edilebilir üst alım limiti (UL): sağlıklı erişkinler, 9-18 yaş arası çocuklar, gebe ve emziren kadınlarda günlük 4000 IU(100 mcg); infantlarda ve 9 yaşından küçük çocuklarda ise daha düşük olarak belirlenmiştir (18). Malabsorbsiyonu olanlarda ise günlük 10000 IU ile 50000 IU arası yüksek dozların kullanımı gerekebilmektedir. D vitamin replasman miktarı ve süresi ile ilgili net veri olmamakla birlikte klinik pratikte önerilen bazı replasman yaklaşımları bulunmaktadır. Buna göre 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyi 10 ng/ml (25 nmol/L)'nin altında ise 6-8 hafta boyunca haftada bir 50000 IU oral vitamin D verilmesi, sonrasında ise günlük 800 IU vitamin D ile tedavinin sürdürülmesi; 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyi 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) ise günlük 800-1000 IU oral D vitamin replasmanı, 3 ay sonra serum 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyinin kontrolü; 25 hidroksi(OH) vitamin D düzeyi 20-30ng/ml (50-75 nmol/L) ise günlük 600-800 IU oral D vitamin replasmanının yeterli olduğu düşünülmektedir. Malabsorbsiyonu olanlarda ise günlük D vitamin ihtiyacı 10000-50000 IU kadar; idame tedavide ise günlük 1500-2000 IU kadar yüksek olabilmekte, hedef 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyinin ise 30 ng/ml (75 nmol/L)'nin üzerinde tutulması önerilmektedir. Olgumuzda malabsorbif durumların eşlik etmemesine rağmen, D vitamin eksikliği, önerilen dozlardan çok daha fazla miktarda (7 gün içinde toplam 600,000 IU) replase edilmiş, sonucunda hiperkalsemi ve buna bağlı klinik bulgular ortaya çıkmıştır.

D vitaminin toksik dozu net olarak bilinmemektedir. Olgumuzda verilen replasman dozu günlük 80.000 IU'nin üzerindedir. Bildirilmiş olgu sunumlarında erişkinlerde D vitamini intoksikasyonu günlük 60000 IU'nin üzerindeki kullanımlarda rastlanmıştır (19). Akut intoksikasyon semptomları hiperkalsemiye bağlı olup kronik intoksikasyonlarda ise nefrokalsinozis, kemik demineralizasyonu, ağrı gibi semptomlar görülebilmektedir. Olgumuzda klinik ve laboratuvar bulgular hiperkalsemiye bağlı gelişmiş olup tedavi ile normale gelmesinin ardından klinik bulguların tamamen düzeldiği gözlenmiştir. D vitamin replasmanında veriliş sıklığından çok verilen toplam dozun önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda toplam aynı dozun verildiği olgularda verilme sıklığının değişmesinin D vitamin seviyesinde benzer artışlara yol açtığı gösterilmiştir (20). D vitamin toksisitesinin saptanabilen

ilk bulguları hiperkalsiüri ve hiperkalsemidir. Bu bulgular çalışmalarda 25 hidroksi (OH) vitamin D seviyesinin 88 ng/ml (220 nmol/L)'nin üzerinde olduğu durumlarda saptanabilmiştir (21-23). Olgumuzda da 25 OH vitamin D düzeyi yüksek (99,3 ng/ml) saptanmış olup 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı da 310 mg olarak yüksek saptandı. Hiperkalsemi olgularının %90'ından fazlasından primer hiperparatiroidi ve maligniteler sorumludur (9-11). Bu sebeple hiperkalsemi doğruluğu teyid edildikten sonra yapılması gereken serum parathormon (PTH) düzeyinin ölçümü yapılarak PTH aracılı hiperkalsemi (primer hiperparatiroidi, ailesel hiperparatiroidi sendromları) ile PTH aracılı olmayan hiperkalsemi (maligniteler, D vitamin intoksikasyonları, granüloamatöz hastalıklar, ekstrarenal D vitamin üretimi) nedenlerinin ayrımlarının yapılmasıdır. Olgumuzda bakılan PTH seviyesi 22 pg/ml olarak saptandı.

Belirgin olarak artmış PTH seviyeleri primer hiperparatiroidi lehine iken; normalin üst sınırında veya çok az artmış PTH seviyeleri ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi veya %10-20 olguda primer hiperparatiroidilerde görülmekte (24); düşük-normal veya düşük PTH seviyelerinin (<20 pg/ml) tespiti durumunda ise, olgumuzda olduğu gibi, PTH dışı nedenler akla gelmelidir. Hastamızda malign nedenlere yönelik olarak tarama testleri yapıldı ve sonuç negatif olarak saptandı. Diğer PTH dışı hiperkalsemi nedenleri arasında yer alan multiple myelom, tirotoksikoz, immobilizasyon, A vitamin toksisitesi, süt alkali sendromu (25) gibi klinik tablolar da yapılan tetkikler ile dışlandı. 25 OH vitamin D düzeyi (99,3 ng/ml) ve 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı (310 mg) yüksek saptanan hastamızda D vitamini intoksikasyonu düşünüldü. Olgumuzda kalsiyum düzeyi 19,87 mg/dl saptandığı için klinik semptom varlığından bağımsız olarak acil tedavi endikasyonu mevcuttu.

Hiperkalsemi tedavisinde birbirini tamamlayıcı üç temel yaklaşım vardır. İlk yapılması gereken izotonik salin ile hacim genişletilmesidir. Kalp ve/veya böbrek yetmezliğinin eşlik etmediği olgularda rutinde salin infüzyonu ile eş zamanlı diüretik kullanımı ise önerilmemektedir (26). İkinci yaklaşım, etkisi 12-48 saat içinde görülen, 4 IU/kg dozunda kalsitonin başlanması; kalsiyum düşüşü varsa 4-8 IU/kg dozunda devam edilmesidir (27,28). Üçüncü olarak ise etkisi 2-4 günde görülen bifosfonat [Zolendronik asit (ZA)] 4 mg intravenöz,15 dakika içinde; pamidronat 60-90 mg,2 saatte) verilmesidir (29). Hidrasyon ve kalsitonin, kalsiyumda hızlı düşüş sağlarken, bifosfonatlar daha uzun süreli bir etki sağlarlar. Hiperkalsemi olgularında eşlik eden böbrek yetmezliği varsa, kalsiyum 18-20 mg/dl kadar yüksek değerlerde ise ve eşlik eden nörolojik semptomları olup dolaşımı stabil olanlarda hemodiyaliz düşünülmelidir (30). Olgumuzda tanı konulmuş bir konjestif kalp yetmezliği olması, başvuru anında akut böbrek hasarı eşlik etmesi nedeniyle yeterli ve güvenli salin infüzyonu yapılamayacağından ve kalsiyum düzeyinin başvuru anında çok yüksek olmasından dolayı tedaviye hemodiyaliz ile başlandı. İki seans hemodiyaliz sonrasında kısmi düzelme sağlanan klinik ve laboratuvar değerleri nedeniyle idame tedavide kontrollü şekilde salin

infüzyonu, kalsitonin ve bifosfonat kullanılarak semptomlarda ve laboratuvar değerlerinde tam düzelme sağlandı. D vitamini birçok sistem üzerinde önemli etkilere sahip olmakla birlikte toplam replasman dozuna dikkat edilmesinin, en az eksikliğin giderilmesi kadar önemli olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yetley EA: Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88:558S-564S
2. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA: Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US Population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1519-1527
3. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS: Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-783
4. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, Wuister JD: High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006;84:350-353
5. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S: Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:685-690
6. Compher CW, Badellino KO, Boullata JI: Vitamin D and the bariatric surgical patient: A review. *Obes Surg* 2008;18:220-224
7. Gallagher JC, Peacock M, Yalamanchili V, Smith LM: Effects of vitamin D supplementation in older African American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1137-1146
8. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Vitamin D. In: *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, Fluoride*. Washington DC: National Academies Press, 1997;250
9. Lafferty FW: Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991;(6 Suppl 2):s51-59
10. Burtis WJ, Wu TL, Insogna KL, Stewart AF: Humoral hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1988;108:454-457
11. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ, Ratcliffe JG: Role of assays for parathyroid-hormone-related protein in investigation of hypercalcemia. *Lancet* 1992;339:164-167
12. Yetley EA, Brulé D, Cheney MC, Davis CD, Esslinger KA, Fischer PW, Friedl KE, Greene-Finestone LS, Guenther PM, Klurfeld DM, L'Abbe MR, McMurry KY, Starke-Reed PE, Trumbo PR: Dietary reference intakes for vitamin D: Justification for a review of the 1997 values. *Am J Clin Nutr* 2009;89:719-727
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society: Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930
14. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. [İnternet yayını] [Atf: 23 Ocak 2014] Erişim: <http://nof.org/files/not/public/content/resource/913/files/580.pdf>
15. Vieth R: What is the optimal vitamin D status for health. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:26-32
16. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N: IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-1154
17. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults: Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:147-152
18. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010)
19. Morgan SL, Weinsier RL: *Fundamentals of clinical nutrition*. St. Louis: Mosby, 1998;3
20. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R: Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3430-3435
21. Gertner JM, Domenech M: 25-Hydroxyvitamin D levels in patients treated with high-dosage ergo- and cholecalciferol. *J Clin Pathol* 1977;30:144-150
22. Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-856
23. Dudenkov DV, Yawn BP, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Cha SS, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD: Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/ml: A 10-year population-based study. *Mayo Clin Proc* 2015;90:577-586
24. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF Jr, Singer FR: Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: Performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem* 1991;37:162-168
25. Beall DP, Scofield RH: Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:89-96
26. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA: Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. *Q J Med* 1981; 50:473-481
27. Austin LA, Health H 3rd: Calcitonin: Physiology and pathophysiology. *N Eng J Med* 1981;304:269-278
28. Deftos LJ, First BP: Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med* 1981;95:192-197
29. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-567
30. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK: Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996;72:424-428