

비타민 D 결핍성 구루병에 동반된 근위 신 세뇨관성 산증 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 국민건강보험공단 일산병원 소아과*

권승연 · 최윤정 · 김기혁*

= Abstract =

A Case of Proximal Renal Tubular Acidosis Accompanied by Vitamin D Deficient Rickets

Seung Yeon Kwon, M.D., Youn Jung Choi, M.D. and Kee Hyuck Kim, M.D.*

*Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul,
Department of Pediatrics*, NHIC Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

In the clinical state of vitamin D deficiency, it is possible that associated phosphate depletion, parathyroid hormone excess, and hypocalcemia may all depress the proximal tubular reabsorption of bicarbonate, in addition to abnormal skeletal modeling or remodeling. Although nutritional rickets is considered a rare disease in developed countries nowadays, cases of vitamin D deficient rickets caused by various unhealthy lifestyles such as insufficient exposure to sunlight, breast feeding infants without giving vitamin D supplements, unbalanced vegetarian diets of breast feeding mothers, low-birth weight, and maternal deficiency of vitamin D or calcium are increasing. Here, we present the case of an 8 month old girl, who was completely breastfed without any weaning diet or infant vitamin supplements. She visited our emergency room with hypocalcemic seizure and subsequently was diagnosed with vitamin D deficient rickets accompanied by overt bone changes and proximal renal tubular acidosis. After intravenous(IV) and oral calcium replacement therapy(IV calcium gluconate injection 1 mEq/kg/day for 6 days, 2 mEq/kg/day for 4 days followed by oral calcium gluconate administration 4 g/day for 3 days) with vitamin D supplement(Alfacalcidol 0.5 mcg/day) during admission, serum calcium level was normalized with clinical improvement. Oral sodium bicarbonate(0.6 g/day) was administered from the 2nd hospital day for 2 weeks, which normalized the serum bicarbonate(measured by tCO₂) level. Calcium and vitamin D replacement were continued for 2 weeks and 3 months each. After discontinuing medications, follow up laboratory findings showed good maintenance of serum calcium, alkaline phosphate and bicarbonate levels with complete improvement of bone X-ray findings. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2006;10:58-64)

Key Words : Vitamin D deficiency, Rickets, Renal tubular acidosis, Breast feeding

서 론

접수 : 2006년 3월 3일, 승인 : 2006년 3월 23일
책임저자 : 김기혁, 경기도 고양시 일산동 백석동 1232
국민건강보험공단 일산병원 소아과
Tel : 031)900-0520 Fax : 031)900-0343
E-mail : kkim@nhimc.or.kr

구루병은 산업 혁명 시대에 도시에서 높은 발
병률을 보였으나, 비타민 D의 실체와 자외선의

역할이 알려지고 비타민 D 강화 유제품과 유아식이 개발되면서 현재는 선진국 및 개발 국가에서는 매우 드문 것으로 알려져 있었다[1, 2]. 하지만, 최근 들어 햇빛 노출의 부족, 보조제 투여 없는 장기화된 모유 수유, 저체중출생아, 모체의 비타민 D 결핍증, 음식물 알레르기 환자에서의 잘못된 식이 제한으로 인한 비타민 D 결핍성 구루병의 보고가 증가하고 있으며[3, 4], 2000년대에 들어서면서 이러한 구루병의 재발현이 모유 수유 권장으로 인한 의도되지 않았던 결과라는 의견이 대두되면서 모유 수유아들에게 비타민 D 보충이 필수적인지에 관한 연구들이 계속되고 있다[1].

비타민 D 결핍성 구루병은 단순한 검사 소견상의 이상부터 골 형성 과정의 장애로 인한 골격형성 장애뿐 아니라, 비타민 D 결핍증과 동반되는 저칼슘혈증 및 이차적 부갑상선호르몬 항진증, 저인산혈증으로 인해 초래되는 근위 세뇨관성 산증까지 다양한 임상 양상을 나타낼 수 있다[5]. 최근 모유 수유 및 식품 알레르기로 인한 제한 식이가 증가하면서 하지 변형 및 저칼슘혈성 경련을 주소로 내원하여 비타민 D 결핍증을 진단 받은 증례들이 보고되고 있으나[2-8], 골 병변을 동반한 저칼슘혈증, 이차적 부갑상선 항진증, 저인산혈증으로 인해 신 세뇨관성 산증으로까지 이행된 예는 보고된 바가 없었다.

저자들은 8개월간 이유식이나 비타민 D 보충 없이 모유 수유만 지속하던 중 저칼슘혈성 경련으로 내원하여 철 결핍성 빈혈과 골 병변을 동반한 비타민 D 결핍성 구루병, 근위성 세뇨관성 산증을 진단 받고 철분, 칼슘, 비타민 D 및 중탄산염 보충 후 회복된 환자 1례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 아 : 8개월, 여아

주 소 : 2분간의 전신성 근간대성 경련

가족력 및 과거력 : 특이 사항 없음.

현병력 : 환아는 출생 후 8개월 동안 이유식이나 비타민 D 보충제 없이 모유 수유만 하던 환아로, 평소 건강하게 지내다가 내원 30분 전 약 2분 가량의 전신성 근간대성 경련을 주소로 내원하였다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 90/40 mmHg (50 백분위수), 맥박수 130회/분으로 안정적이었으며, 체온 37.2℃, 호흡수 30회/분이었고 체중 8.0 kg(25 백분위수), 신장 68 cm(10-25 백분위수), 두위 43.5 cm(50 백분위수)였다. 환아는 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 피부 및 결막과 입술은 창백하였으며, 두 개로(cranio-tabes) 소견이 관찰되었다. 흉부 청진상 호흡음과 심음에는 이상 소견 없었으며, 복부 진찰에서도 비정상적인 장음이나 간비종대, 이외의 촉진되는 종괴는 없었다. 사지의 변형이나 운동 제한 소견도 보이지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 시행한 혈액 검사상 혈색소 8.7 g/dL, 적혈구 용적율 29%, 평균 적혈구 용적 62 fL, 평균 적혈구 혈색소농도 30 g/dL, 혈청 ferritin 17 µg/dL, 혈청 iron 5 µg/dL, 총철결합능 475 µg/dL로 철 결핍성 빈혈 소견을 보였으며, 혈중 칼슘 및 이온화 칼슘 농도는 각각 6.7 mg/dL, 0.7 mmol/L로 저칼슘혈증 소견 보였다. 혈청 생화학적 검사상 BUN 18.4 mg/dL, Creatinine 0.5 mg/dL, AST 48 IU/L, ALT 43 IU/L, 총단백 5.8 g/dL, 알부민 3.4 g/dL로 정상이었으나, Alkaline phosphatase는 1,031 IU/dL(정상:145-420 IU/dL)로 증가되어 있었고, 인은 3.4 mg/dL(정상:3.8-6.5 mg/dL)로 감소되어 있었다. C-반응 단백질은 음성이었다. 갑상선 기능 검사상 T3 150 ng/dL, free T4 41.1 ng/dL, TSH 1.23 µIU/L로 정상이었으나 부갑상선 호르몬은 206 pg/mL(정상:10-65 pg/mL)로 증가되어 있었다. 1,25(OH)₂VitD₃는 22 pg/mL(정상:25-45 pg/mL)로 감소되어 있었으며, 25(OH)VitD₃는 12.08 ng/mL(정상:7.4-53.3 ng/mL)로 정상이었다.

혈액 가스 검사상 pH 7.3, pCO₂ 28 mmHg, HCO₃ 16 mmol/L이었으며, 전해질 검사상 Na 136 mEq/L, K 3.4 mEq/L, Cl 109 mEq/L로 혈장의 음이온차(Na-HCO₃-Cl)는 11로 정상이었다. 요 검사상 Urine pH 5.5, urine SG 1.020였으며 혈뇨나 단백뇨는 없었다. 소변 전해질 검사상 Na 22 mEq/L, K 14.4 mEq/L, Cl 48 mEq/L로 소변의 음이온차(U_{Na}+U_K-U_{Cl})는 -11.6으로 근위 세뇨관성 산증의 소견을 보였다. 흉부 방사선 사진상 이상 소견 없었으나 골 방사선 사진상 척골 및 요골의 cupping 및 distal fraying deformity가 관찰되었다(Fig. 1A). 신장 초음파 검사상 이상 소견이 관찰되지 않았으며, 뇌파 검사에서 이상 간질과는 없었다.

치료 및 경과 : 입원 후 칼슘 글루코네이트 정맥 주사 투여(1 mEq/kg/day) 및 비타민 D 보충(Alfacacidol 0.5 mcg/day)을 시작하였으며, 경련 조절을 위해 페노바비탈을 투여(5 mg/kg/day)하였다. 입원 2일째부터 산혈증 교정을 위한 경구용 중탄산염(1 mEq/kg/day) 및 빈혈 교정을 위한 철분제(Hemo Q 1.5 mL/kg/day) 투여 시작하였다.

입원 4일째 시행한 혈액 검사상 혈중 칼슘

및 이온화 칼슘 농도가 각각 7.4 mg/dL, 0 mmol/L로 증가되는 소견을 보여 경구용 칼슘(Calcium gluconate 0.5 g/kg/day)로 전환하였으나, 입원 6일째 안구 고정을 동반한 전신성 직성 발작이 1분 정도 다시 발생함에 따라 시행한 혈액 검사에서 혈중 칼슘 및 이온화 칼슘 농도가 각각 5.3 mg/dL, 0.75 mmol/L로 감소되는 소견을 보여 다시 정맥 칼슘 글루코네이트 투하고(2 mEq/kg/day) 페노바비탈 투여를 유지하였다.

입원 10일째 시행한 혈청 칼슘 농도와 이온화 칼슘 농도가 각각 9.7 mg/dL, 1.33 mmol/L 회복되어 경구용 칼슘으로 전환하였으며 이후로 발생한 경련이나 발작 없이 전신 상태가 호전되었다. 입원 12일째, 경구용 비타민 D 및 칼슘 경구용 중탄산염 투여 유지하면서 시행한 혈액 검사상 혈청 칼슘 및 이온화 칼슘 농도는 각각 7.5 mg/dL, 0.99 mmol/L였으며 혈청 Alkaline phosphatase는 413 IU/L까지 감소되었고 혈청 인은 4.8 mg/dL로 정상화 되었다. 혈액 가스 검사상 pH 7.4, PCO₂ 31 mmHg, HCO₃ 22 mmol/L, urine pH 7.0로 대사성 산증 역시 호전되는 소견을 보였다.

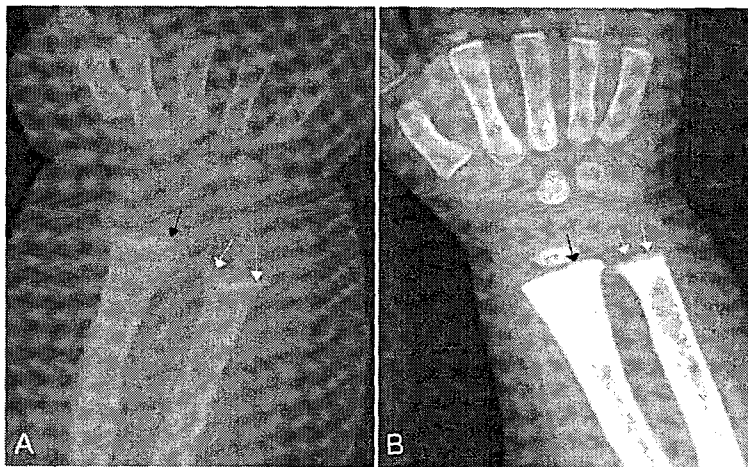


Fig. 1. Wrist radiographs of the patient before and after treatment. Wrist anterolateral X-ray before treatment (A) showed cupping(white arrow) and fraying(black arrow) deformity of the ulna and radius, which showed remarkable improvement 3 months after treatment (B).

환아는 입원 13일째 더 이상의 경련 없이 전신 상태 양호하여 퇴원하였으며, 퇴원 1개월 후 외래에서 시행한 혈액 검사상 혈청 칼슘 및 이온화 칼슘 농도는 각각 9.9 mg/dL, 1.25 mmol/L로 정상화 되고, ALP 380 IU/L으로 잘 유지되어 경구용 칼슘제 투여를 중단하였다. 퇴원 2개월 후 시행한 전해질 검사상 tCO₂ 22 mmol/L로 정상 범위 내로 유지되어 경구용 중탄산염 투여를 중지하였으며, 퇴원 3개월 후 시행한 혈액 검사상 혈색소 13.3 g/dL, 적혈구 용적을 38%로 정상화 되어 철분제 투여를 중지하였으나 비타민 D보충은 퇴원 후 3개월간 유지하였다. 퇴원 4개월 후 추적 관찰을 위해 시행한 혈액 검사상 혈색소 14.7 g/dL, 적혈구 용적을 41%로 빈혈 소견은 보이지 않았으며, 혈청 칼슘 및 이온화 칼슘 농도는 각각 9.3 mg/dL, 1.32 mmol/L, ALP는 276 IU/L로 정상 범위가 유지되었고, 전해질 검사상 tCO₂ 24 mmol/L, 요 화학 검사상 pH 5.5, 요 비중 1.025로 산혈증 소견도 더 이상 보이지 않았다. 발병 3개월 후 시행한 골 방사선 사진상 cupping이나 fraying deformity 없이 정상으로 회복된 소견을 보였다(Fig. 1B).

고 찰

비타민 D는 20세기 초에 '비타민'으로 알려졌던 바와는 달리, 1970년대에는 체내 칼슘과 인 및 골 형성을 조절하는 '스테로이드 호르몬의 일종'이라는 것이 밝혀졌다. Cholecalciferol이라고도 불리우는 비타민 D₃는 동물의 피부에서 자외선 조사에 의해 합성되어 간과 신장에서의 수화 작용을 통해 생물학적 활성성을 갖는 1,25-dihydroxycholecalciferol 형태로 전환되므로[1, 9], 적당한 햇빛 노출이 있는 사람에게는 별도의 경구용 보충이 필요하지 않기 때문에 엄격한 의미에서 비타민은 아니라는 것이다[1, 3].

19세기 초, 산업 혁명 시대에 도시에서의 높은 발병률로 주목을 받았던 구루병은, 이후 비타민

D의 실체가 밝혀지면서 비타민 D 결핍에 의한 병이라는 것이 밝혀졌으며, 자외선의 항구루병 효과가 알려지고 비타민 D 강화 유제품과 이유식이 개발되면서 그 발병률이 현저히 감소하여 1980년대 이후 선진국 및 개발 국가에서는 매우 드문 병으로 알려져 있었다[1, 2, 6, 10]. 하지만 1990년대에 들어서면서 모유 수유의 우수성이 알려지고 모유 수유가 사회적으로 적극 권장되면서 모유 수유아에서의 구루병의 발생에 관한 보고가 점차 증가하고 있다[1, 4, 11, 12].

여러 보고에 의하면, 비타민 D 구루병은 햇빛 노출의 부족, 피부 착색의 증가(검은 피부), 장기화된 모유 단독 수유, 저체중출생아, 모체의 비타민 D 결핍증, 음식물 알레르기 환자에서의 잘못된 식이 제한 등의 위험 요인을 동반한 경우 발병률이 증가하는 것으로 알려져 있으며, 특히 햇빛 노출이 부족한 도시에서의 모유 단독 수유가 중요한 위험인자로 대두되고 있다[3, 4, 7, 11, 13]. 이는 모유에 포함된 활성 비타민 D의 양(15-50 IU/L)이 하루 요구량인 400 IU/L에 크게 못 미치기 때문이며[6, 14, 15], 따라서 충분한 자외선 노출이 없는 환경에서 모유 단독 수유를 장기간 지속하는 경우에는 비타민 D 결핍증과 구루병이 나타날 기회가 높아지게 된다.

비타민 D 결핍성 구루병은 단순한 혈액 검사 소견의 이상부터 저칼슘혈증, 발육 부전, 하지 변형 및 통증, 골절, 경련이나 테타니 등 다양한 정도의 임상 양상이 나타날 수 있으며[3, 4, 6-8, 10], 저칼슘혈증에 따른 이차적인 부갑상선 항진증 및 저인산혈증으로 인한 신 세뇨관성 산증까지 동반될 수 있다[5]. 최근 저칼슘혈증 경험으로 내원하여 비타민 D 결핍성 구루병을 진단 받은 예가 드물지 않게 보고되고 있으며[3, 6], 하지 변형과 골절, 발육 부전 등을 보고한 예도 다수 있었으나[3, 4, 11], 이차적인 부갑상선 기능 항진증과 저인산혈증으로 인해 유발되는 신 세뇨관성 산증의 예는 보고된 바 없었다.

신 세뇨관성 산증은 근위 세뇨관에서의 중탄산

염 재흡수 및 근위 세뇨관에서의 수소 이온의 배출의 장애로 인해 초래되는 전신성 대사성 산증으로서, 근위 세뇨관성 산증은 근위 세뇨관의 중탄산염 재흡수 장애에 의해 발생한다[16]. 따라서 근위 세뇨관성 산증에서는 혈장의 중탄산이온의 농도가 정상일 때 정상인처럼 여과량의 85%를 흡수하지 못하고 60% 정도만 흡수하게 되며, 원위 세뇨관에서 15%를 흡수해도 약 25%는 소변으로 잃게 된다. 그러나 혈장 중탄산이온의 농도가 15-18 mEq/L까지 떨어지면 여과된 중탄산이온을 전량 재흡수하는 것이 가능하므로 소변으로 중탄산염의 소실은 더 이상 일어나지 않게 되어 소변의 산도가 5.5 이하로 될 수 있다[17, 18].

근위 세뇨관성 산증은 단독 질환으로 발생할 수도 있으나 근위 세뇨관의 물질 이동에 전반적 결함이 있어 단백뇨, 당뇨, 인산뇨, 아미노산뇨 등이 동반되는 Fanconi 증후군과 연관되어 발생할 수 있으며, 이 중 인산뇨는 저인산혈증을 초래하여 골성 질환과 소아에서의 성장 이상을 초래할 수도 있으므로 진단적 검사와 함께 신장의 산 조절 능력의 부전을 일으킬만한 다양한 질환들에 대한 고려를 해야 한다[5, 8].

이러한 질환 중 가장 흔한 것이 비타민 D 흡수 부전을 포함한 흡수 장애 증후군과 약물 중독으로[19], 비타민 D 결핍 상태에서는 장에서 칼슘 흡수가 감소함에 따라 저칼슘혈증이 초래되며, 이에 따라 부갑상선 호르몬 농도가 증가하여 신장에서의 인산 배출이 증가되고 저인산혈증이 유발된다[4]. 비타민 D 결핍과 동반된 저칼슘혈증, 저인산혈증 및 부갑상선 항진증은 모두 신세뇨관에서 중탄산이온, 당, 아미노산 등의 재흡수를 억제하여 궁극적으로 근위 세뇨관성 산증을 일으킬 수 있다[20, 21].

또한 1,25(OH)₂ vitamin D의 투여가 구루병과 Fanconi 증후군 모두를 교정할 뿐 아니라, 특발성 Fanconi 증후군에서 비타민 D를 투여했을 때 호전되는 것을 볼 때 구루병이 신장에서의 비타민 D의 대사 부전과도 연관 있음을 알 수 있으

며, 근위 세뇨관의 손상으로 인해 25(OH) vitamin D에서 1,25(OH)₂ vitamin D로의 전환이 감소되었을 가능성도 고려해 볼 수 있다[5].

1990년대 이후 모유 수유가 권장되면서 여러 임상 양상을 동반한 비타민 D 결핍성 구루병의 증례가 보고되는 가운데, Welch 등[1]은 “구루병의 재발현은 바람직한 건강 행태인 모유 수유 권장 과정에서 나타난 의도하지 않은 결과”라고 하였으며, 미국소아과학회(American Academy of Pediatrics)는 2003년 임상 보고서를 통해 “햇빛 노출의 적당한 양을 정할 수 없는 상태에서, 건강한 영·유아에서 구루병과 비타민 D 결핍을 예방하기 위해서는 하루 200 IU의 비타민 D 보충이 필요하며, 특히 첫째 하루에 비타민 D 강화 우유 및 이유식이 500 mL까지 도달하지 못한 모든 모유 수유아, 둘째 모유 수유아가 아니라도 하루에 비타민 D 강화 우유나 이유식의 섭취가 500 mL에 도달하지 못하는 유아, 셋째 정기적인 햇빛 노출을 받지 못하는 소아 및 청소년 중, 비타민 D 강화 우유 및 식이를 500 mL 이상 섭취하지 않거나 비타민 D가 200 IU 이상 포함되는 복합 비타민을 복용하지 않는 경우 에 하루 200 IU의 비타민 D 보충 요법을 시행”하도록 권장하였다[22]. 이 밖에도 여러 연구들에서 비타민 D 보충 요법 실시에 관한 다양한 지침이 제시되어 있으나 아직 모든 모유 수유아를 대상으로 비타민 D 보충 요법을 시행해야 하는지에 대한 부분에는 아직 논란의 여지가 남아 있다. 하지만 여러 연구 결과를 통해 밝혀진 위험인자들- 장기화된 모유 단독 수유아, 검은 피부, 햇빛 노출의 부족, 모체의 비타민 D 결핍증 등-이 있는 아이들에게서의 비타민 D 보충요법은 모두 공통적으로 지적되고 있는 바이다[1, 2, 4, 7, 11, 13, 15].

최근 한국에서도 모유 수유가 사회적으로 적극 권장되면서, 이유식을 시작해야 할 시기임에도 불구하고 모유 단독 수유를 지속하려는 잘못된 인식과 알레르기 질환을 가진 환아에서의 지나친식이 제한으로 인해 비타민 D 결핍이 초래될 위

험성이 증가하고 있는 시점에서, 임상 의들이 이러한 비타민 D 결핍의 기전을 이해하고 모든 모유 수유 환아, 특히 앞서 제시된 위험요인이 있는 아이들에게 비타민 D 보충요법을 시행함으로써 비타민 D 결핍에 의해 초래될 수 있는 다양한 양상의 합병증을 예방하는 것이 필요하다[4, 6].

본 증례의 환아는 출생 후 8개월간 모유만 단독으로 수유를 지속하던 중 저칼슘혈증 경련을 주소로 내원하여 철 결핍성 빈혈과 골 병변을 동반한 비타민 D 결핍성 구루병, 이에 따른 부갑상선호르몬 항진증 및 근위 세뇨관성 산증을 진단 받았으며, 철분 보충제, 적절한 칼슘과 비타민 D, 중탄산염 보충 후 빈혈, 저칼슘혈증과 비타민 D 결핍증, 산증에서 완전히 회복되었고, 방사선 사진상의 골 병변 역시 정상화 되었다. 저자들은 본 증례를 통하여 올바른 모유 수유에 대한 인식과 위험 요인이 있는 환아에서의 비타민 D 보충의 필요성을 상기시킴으로써 비타민 D 결핍에 의한 저칼슘혈증, 골 변화 및 신 세뇨관성 산증 등의 합병증을 예방하는데 도움이 되고자 한다.

한 글 요약

최근 들어 모유 단독 수유의 장기화 및 잘못된 식이 제한 등으로 인한 비타민 D 결핍성 구루병의 발병이 점차 증가하고 있는 시점에서, 비타민 D 결핍성 구루병 및 이와 동반된 저칼슘혈증성 경련에 대한 예는 다소 보고된 바 있으나, 비타민 D 결핍으로 인해 골 병변 뿐 아니라 저칼슘혈증, 부갑상선 기능 항진증, 나아가 신세뇨관성 산증까지 초래한 예는 보고된 바 없었다. 저자들은 8개월간 모유 단독 수유만 유지하던 중 저칼슘혈증성 경련을 주소로 내원하여 골 병변을 동반한 비타민 D 결핍성 구루병과 부갑상선 항진 및 근위 세뇨관성 산증을 진단 받은 후, 적절한 칼슘, 비타민 D, 중탄산염 투여 후 완전히 회복된 환자의 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obster Gyneocol Neonatal Nurs* 2005;34:367-72.
- 2) Feldman KW, Marcuse EK, Springer DA. Nutritional Rickets. *Am Fam Physician* 1990;42:1311-8.
- 3) Miyako K, Kinjo S, Kohno H. Vitamin D deficiency rickets caused by improper life-style in Japanese children. *Pediatr Int* 2005; 47:142-6.
- 4) Bloom E, Klein EJ, Shushan D, Feldman KW. Variable presentations of rickets in emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:126-30.
- 5) Rothstein M, Obialo C, Hruska KA. Renal tubular acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:869-87.
- 6) Bellazzini MA, Howes DS. Pediatric hypocalcemic seizures: a case of rickets. *J Emerg Med* 2005;28:161-4.
- 7) Pugliese MT, Blumberg DL, Hludzinski J, Kay S. Nutritional rickets in suburbia. *J Am Coll Nutr* 1998;17:637-41.
- 8) Ahmed I, Atiq M, Iqbal J, Khurshid M, Whittaker P. Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcemic seizures. *Acta Paediatr* 1995;84: 941-2.
- 9) Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *Am J Clin Nutr* 1994;59 (suppl 2):484S-91S.
- 10) Bachrach S, Fisher J, Parks JS. An outbreak of vitamin D deficiency rickets in a susceptible population. *Pediatrics* 1979;64: 871-7.
- 11) Cosgrove L, Dietrich A. Nutritional rickets in breast-fed infants. *J Fam Pract* 1985;21: 205-9.
- 12) Peng LF, Serwint JR. A comparison of breast fed children with nutritional rickets who present during and after the first year of life. *Clin Pediatr* 2003;42:711-7.

- 13) Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000;137:153-7.
- 14) Greer FR. Do breastfed infants need supplemental vitamins? *Pediatr Clin North Am* 2001;48:415-23.
- 15) Greer FR, Searcy JE, Levin RS, Steichen JJ, Asch PS, Tsang RC. Bone Mineral content and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D. *J Pediatr* 1981;98:696-701.
- 16) Chan JCM. Acid-Base disorders and the kidney. Year Book Medical Publishers, Inc. 1984:418-23.
- 17) Laing CM, Toye AM, Capasso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1151-61.
- 18) Igarashi T, Sekine T, Watanabe H. Molecular basis of proximal renal tubular acidosis. *J Nephrol* 2002;15(Suppl 5):S135-41.
- 19) Larsen. Vitamin D-Related Disorders. Elsevier, Williams textbook of endocrinology, 2003, 10th ed. 1345-6.
- 20) Emmett M, Seldin DW. Disturbances in acid-base balance during hypophosphatemia and phosphate depletion. *Adv Exp Med Biol* 1978;103:313-25.
- 21) Goldfarb S, Westby GR, Goldberg M, and Agus GS. Renal tubular effects of chronic phosphate depletion. *J Clin Invest* 1977;59:770-9.
- 22) Gartner LM, Greer FR; Section on Breast-feeding and Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New Guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003;111:908-10.