

Nefrocalcinose associada ao uso de esteroide anabolizante

Nephrocalcinosis associated with the use of anabolic steroid

Autores

Weverton Machado Luchi¹
 Rodrigo Nasser Ricarte²
 Luciana Fernandes Roitman²
 Omar da Rosa Santos³

¹ Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

² Hospital Central do Exército, Rio de Janeiro.

³ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNIRIO).

RESUMO

Os esteroides anabolizantes têm sido usados como arma terapêutica em diversas condições clínicas. Entretanto, o uso abusivo e indiscriminado, associado a outros suplementos nutricionais, tem gerado efeitos adversos graves. **Relato do Caso:** Sexo masculino, 21 anos, admitido com náuseas, astenia, hiporexia, cefaleia e hipertensão arterial. Exames no sangue evidenciaram Cr: 3,9 mg/dl U:100 mg/dl e Cálcio total 14 mg/dl. Ultrassonografia e biópsia renal compatíveis com nefrocalcinose. Houve melhora gradativa da função renal e da calcemia após hidratação vigorosa e furosemida. Entretanto, após 1 ano, persistiram depósitos renais de cálcio e relação córtico-medular reduzida ao ultrassom e creatinina estável em 1,4 mg/dl. Casos anteriores evidenciaram necrose tubular aguda e nefrite intersticial com poucos depósitos de cálcio no interstício renal. Nesse caso, encontramos nefrocalcinose acentuada associada à nefrosclerose. O objetivo deste estudo é relatar a ocorrência de injúria renal aguda com nefrocalcinose associada ao uso de esteroide anabolizante e oferecer uma revisão do assunto.

Palavras-chave: esteroides; hipercalcemia; lesão renal aguda; nefrocalcinose.

ABSTRACT

The anabolic steroid have been used as a therapeutic tool in various clinical conditions. However, indiscriminate use associated with other nutritional supplements has generated serious adverse effects. **Case Report:** Male, 21 years old, admitted with nausea, fatigue, appetite loss, headache and hypertension. Blood tests showed Cr: 3.9 mg% U: 100 mg% and Total Calcium 14 mg/dl. Ultrasonography and renal biopsy were consistent with nephrocalcinosis. There has been gradual improvement in renal function and calcium levels after vigorous hydration and furosemide. However, after 1 year, renal calcium deposits persist, corticomedullary ratio reduced in ultrasound and stable creatinine of 1.4 mg/dl. Previous cases showed acute tubular necrosis and interstitial nephritis with little calcium deposits in the renal interstitium. In this case we found severe nephrocalcinosis associated with nephrosclerosis. Our objective is to report the occurrence of acute kidney injury with nephrocalcinosis associated with use of anabolic steroid and provide a review of the matter.

Keywords: acute kidney injury; hypercalcemia; nephrocalcinosis; steroids.

INTRODUÇÃO

Os hormônios esteroides são derivados do colesterol, produzidos pelo córtex das glândulas suprarrenais e pelas gônadas. Os esteroides anabólico-androgênicos pertencem à classe dos hormônios sexuais masculinos e, dentre eles, destaca-se a testosterona.¹ Uma série de indicações tem feito dos esteroides anabolizantes (EA) uma arma terapêutica para diversas

condições clínicas: deficiências androgênicas, aplasia de medula óssea, angioedema hereditário, sarcopenia associada à AIDS e DPOC e estados catabólicos em pacientes graves e grandes queimados.²⁻⁴ Entretanto, grande número de efeitos adversos tem sido encontrado, com lesões em múltiplos órgãos, consequência do consumo abusivo e indiscriminado.⁵ O uso de EA tem aumentado em proporções alarmantes nas últimas três décadas,

Data de submissão: 17/01/2014.

Data de aprovação: 18/03/2014.

Correspondência para:

Weverton Machado Luchi.
 Hospital das Clínicas da
 Universidade Federal do Espírito Santo.
 Av. Dr. Arnaldo, nº 455, 3º andar,
 sala 3310. São Paulo, SP, Brasil.
 CEP: 01246-903.
 E-mail: wmluchi@usp.br.

DOI: 10.5935/0101-2800.20150020

tornando-se problema de saúde pública. No Brasil, estudos quantitativos realizados em academias de musculação de São Paulo, Porto Alegre e Goiânia encontraram altas prevalências do uso de anabolizantes (respectivamente, 19%; 11,1% e 9%), alertando para o problema. Os mais utilizados são: testosterona, nandrolona, estradiol, estanozolol, metandrostenolona, cipionato de testosterona, metenolona e oximetazona.⁶

As alterações renais pelo uso de EA têm sido pouco relatadas na literatura médica e os aspectos clínicos e fisiopatológicos ainda não são bem conhecidos. Apresentamos um caso de injúria renal aguda (IRA), secundária à hipercalcemia e nefrocalcinose, induzida por EA e analisamos a experiência da literatura.

RELATO DE CASO

LAP, masculino, 21 anos, branco, natural e procedente do Rio de Janeiro, solteiro, cabo do Exército Brasileiro, previamente hígido, foi admitido na Unidade de Emergência com relato de astenia, náuseas e vômitos, hiporexia e elevação dos níveis pressóricos há três semanas. Apresentava-se lúcido e orientado, hipocorado +/4, desidratado +/4, anictérico e acianótico. Ausculta cardiopulmonar sem alterações e pressão arterial de 180/120 mmHg. Abdome normal e ausência de edema periférico.

Na anamnese, relatou frequentar academia para praticar musculação oito meses antes da internação associado ao consumo dos suplementos BCA (aminoácidos L-Leucina, L-Valina, L-Isoleucina) e Get Big 25.000 - Midway, um hipercalórico que apresenta quantidades de cálcio e vitaminas A e D próximas à recomendação para ingestão diária. Em seguida, iniciou aplicações intramusculares de Deca Durabolin (Decanoato de Nandrolona), 1 ampola (25 mg/ml) semanalmente.

Nos exames iniciais, observamos hipercalcemia (cálcio total, CaT 14 mg/dl), creatinina sérica (Cr) de 3,9 mg/dl e ureia de 100 mg/dl. O hemograma estava normal, proteína C reativa 0,2 mg/dL, bilirrubina total 0,9 mg/dL e CPK de 29 U/L, todos dentro dos valores de referência. O PTH encontrava-se supresso, 6,15 pg/ml. Exame de urina sem leucocitúria ou hematúria e proteinúria de 24 h de 1,4 g. A ultrassonografia renal evidenciou rins de tamanho normal, com aumento difuso da ecogenicidade do parênquima, associado a focos de intenso aumento, compatível

com calcificações (Figura 1A). Realizada biópsia renal, que mostrou diversos focos de calcificação, nefrosclerose e necrose tubular (Figura 2).

Foi tratado com hidratação vigorosa, furosemida e anti-hipertensivos. Evoluiu com melhora lenta e parcial da função renal, permanecendo com Cr de 2,3 mg/dl após um mês da internação, apesar da melhora da hipercalcemia, CaT 11,9 mg/dL. A Cr persistiu caindo lentamente, estabilizando-se em 1,4 mg/dl cinco meses após a sua admissão. Nos exames do retorno ambulatorial, passado um ano do episódio inicial, observamos Cr 1,4 mg/dl, ureia 49 mg/dl e CaT 10,2 mg/dl, níveis pressóricos controlados com Anlodipina 5 mg ao dia e nova ultrassonografia com redução da relação córtico-medular e melhora parcial da hiperecogenicidade (Figura 1B).

DISCUSSÃO

As primeiras associações entre lesão renal e EA são da década de 60 do século XX, com trabalhos experimentais na Alemanha, de Bekemeier & Pohle, evidenciando o potencial efeito indutor de depósito renal de cálcio dessas drogas.⁷⁻¹¹ Em seguida, em 1977, Prat *et al.*¹² relataram um caso de Tumor de Wilms em um adulto que fazia uso abusivo de andrógenos e, em 1988, Hageloch *et al.*¹³ descreveram um caso de rabdomiólise com IRA após uso de EA em um praticante de musculação. O primeiro caso com biópsia renal foi descrito em 1994 por Yoshida *et al.*,¹⁴ que mostraram a presença de necrose tubular aguda (NTA) em um homem de 26 anos com grave colestase após o uso de estanozol. Corroborado por outros relatos, a colestase associada aos EA estabeleceu-se como um possível fator causal para IRA.¹⁵⁻¹⁹

Recentemente, Daher *et al.*²⁰ descreveram dois pacientes do sexo masculino que foram admitidos com dor abdominal, náuseas e vômitos após uso de EA e doses suprafisiológicas de vitaminas A, D e E. Exames apresentaram Cr de 3,9 e 1,9 mg/dl e CaT 13,2 e 11 mg/dl, urina rotina com proteinúria, leucocitúria e hematúria e biópsia renal com nefrite túbulo intersticial, poucos depósitos de cálcio e NTA. A hipercalcemia, nesses casos, estava relacionada ao excesso de vitamina D, que aumenta a absorção de cálcio no intestino e estimula a reabsorção óssea e a vitamina A, que aumenta a reabsorção óssea por estimular a atividade osteoclástica e inibir a osteogênese.²¹ Outros casos de IRA e hipercalcemia estiveram associados à suplementação de cálcio e/ou excesso de vitaminas A e D e, em alguns desses, a biópsia demonstrou nefrocalcinose.²¹⁻²⁶

Figura 1 A-B. Ultrassonografia renal mostrando aumento difuso da ecogenicidade com focos de maior intensidade, correspondendo à nefrocalcinose. Melhora parcial dos depósitos de cálcio, após um ano de evolução, porém com redução da relação córtico - medular.

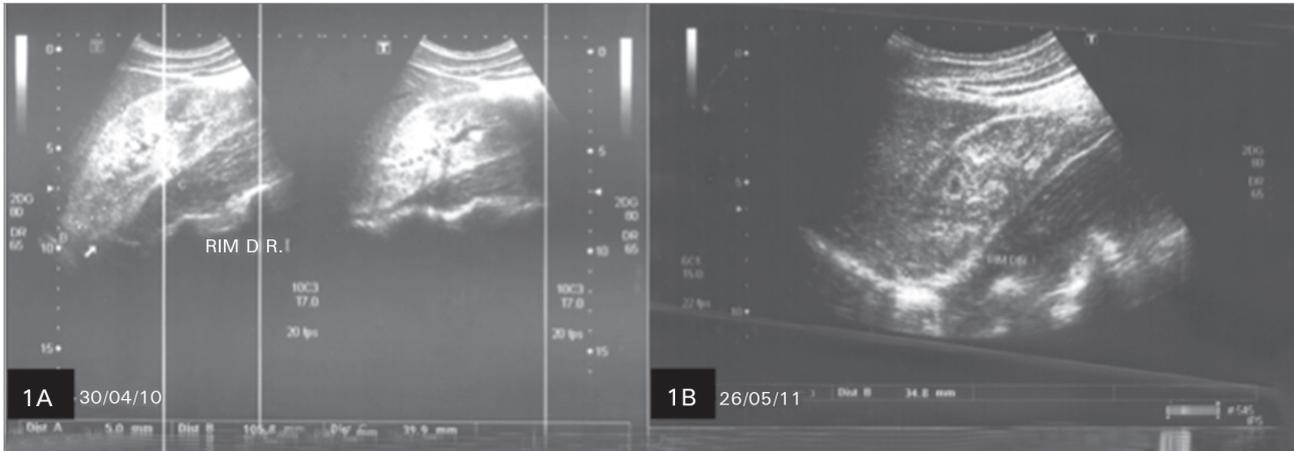
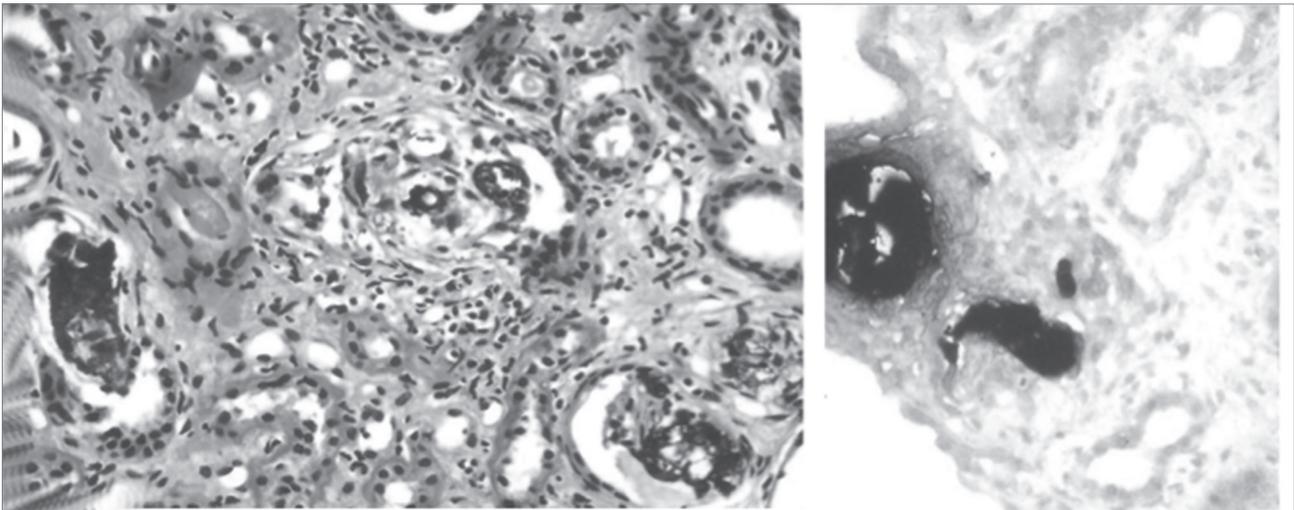


Figura 2. Aspecto da biópsia renal. A esquerda, mostra tubos com sofrimento e numerosos depósitos de material cálcico na luz; interstício expandido com fibrose peritubular (centro) e infiltrado celular de mononucleares; arteríolas exibem aspecto de hipertrofia. (HE 400x). A direita, aspecto da mesma biópsia mostrando túbulos dilatados contendo volumosos depósitos de cálcio, com expansão intersticial. (Von Kossa 400x).



As associações dos EA com glomerulopatias também são descritas. Estudo em modelo animal demonstrou o efeito da testosterona na apoptose de podócitos precedendo à formação de glomerulosclerose.²⁷ Em 2010, Herlitz *et al.*²⁸ descreveram 10 casos de GSEF, glomerulomegalia e arteriosclerose em praticantes de musculação, usuários de EA, hormônio do crescimento, aminoácidos, creatina e outras substâncias. Os indivíduos apresentaram proteinúria nefrótica e a hipertensão arterial esteve presente em 6 pacientes. Révai *et al.*,²⁹ em 2003, relataram um caso de síndrome nefrótica em um jovem de 22 anos praticante de musculação e usuário de EA e elevadas doses de creatina (200 g/dia). A biópsia renal demonstrou GNMP tipo 1. Encontrou-se também uma relação de colestase e nefropatia por IgA com o uso de Supradrol®, um derivado de testosterona, possivelmente explicado pela disfunção hepática e

hipergamaglobulinemia induzida por este composto, conforme descrito por Jasiurkowski *et al.*³⁰ em 2006. A Tabela 1 oferece um resumo dos principais casos acima descritos.

A utilização de diversas substâncias concomitantes limita e confunde a interpretação dos mecanismos de hipercalcemia e nefrocalcinose especificamente relacionados aos EA. A hipercalcemia e consequente IRA presente nos relatos de Samaha *et al.*³¹ e Schäfer *et al.*³² sugere estar vinculada aos EA, visto que as outras substâncias consumidas não poderiam explicá-la. Dos possíveis mecanismos de hipercalcemia causados pelos EA, podemos expor a literatura. Hagenfeldt *et al.*³³ observaram aumento dos níveis séricos de 1,25-dihidroxivitamina D em pacientes com hipogonadismo após reposição de testosterona, aumento também encontrado no relato de caso de Samaha *et al.*³¹ O estímulo à atividade hidroxilase

TABELA 1 CASOS RELATOS NA LITERATURA DE LESÃO RENAL, COM BIÓPSIA, ENVOLVENDO O USO DE ESTEROIDES ANABOLIZANTES

Autor	Substâncias	Cr máxima	Biópsia renal	Urina rotina	Outros achados
Yoshida EM <i>et al</i> ¹⁴	Estanozolol	4,7	NTA	Leucocitúria	Colestase
Révai T <i>et al</i> ¹⁹	Metandiona e creatina	-	GNMP tipo 1	-	Síndrome nefrótica
Jasiurkowski B <i>et al</i> ²⁰	Metasterona	3,4	Nefropatia por IgA	-	Colestase
Daher EF <i>et al</i> ²⁰	2 casos - EA* e vitaminas A,D,E	3,9/3,2	Nefrite Intersticial e NTA	Proteinúria, leucocitúria e hematúria	Hipercalemia
Herlitz LC <i>et al</i> ²⁸	10 casos - Testosterona, estanozolol, nandrolona, metenolona, GH, aminoácidos e creatina	1,3 a 7,8	GESF, glomerulomegalia e arteriosclerose	Proteinúria e micro-hematúria	Síndrome nefrótica, hipertensão e apneia do sono

Cr: Creatinina sérica (mg/dL); EA*: Esteroide anabolizante não referido; GESF: Glomerulosclerose segmentar e focal; GNMP: Glomerulonefrite membranoproliferativa; NTA: Necrose tubular aguda.

dos esteroides poderia justificar essa elevação. Além disso, o receptor de esteroide interage como coativador da ligação da vitamina D ao seu receptor.³⁴ Em estudos experimentais, a testosterona promoveu o aumento do transporte ativo de cálcio no duodeno e aumentou a reabsorção de cálcio no túbulo distal.^{35,36} Ademais, como citado previamente, experimentos demonstram depósitos de cálcio nos rins induzido pelos EA.

No caso descrito, além do EA, o paciente fazia uso de suplementos contendo vitaminas A, D e cálcio em quantidades diárias próximas ao recomendado (aproximadamente 500 mcg, 200 UI e 800 mg, respectivamente), não justificando a elevação dos níveis de cálcio e destacando o provável papel do EA na gênese da hipercalemia. A falta da dosagem de vitamina D limita nossa interpretação, embora, conforme citado, os níveis de 1,25 OH vitamina D poderiam estar aumentados em consequência do próprio EA. A hipertensão arterial com nefrosclerose benigna num jovem também poderia ser atribuída ao próprio anabolizante ou à hipercalemia. O paciente também consumiu suplemento contendo os aminoácidos L-Leucina, L-Valina, L-Isoleucina. Apesar de estudos experimentais demonstrarem efeitos nefrotóxicos de alguns aminoácidos, como a lisina, não há na literatura nenhuma associação dos aminoácidos ingeridos com IRA ou hipercalemia e, contrariamente, esses aminoácidos demonstraram efeito protetor na lesão renal por isquemia e reperfusão em ratos.^{37,38}

Um dos mecanismos propostos da formação de nefrocalcinose intratubular envolve um insulto tubular inicial. As células epiteliais tubulares degeneradas e desdiferenciadas passam a expressar grande número de moléculas de adesão aos cristais de cálcio, o que não é encontrado nas células diferenciadas da membrana luminal intacta. Segue-se a internalização

e translocação desses cristais para o interstício.³⁹ Os achados de NTA e cristais intratubulares de cálcio na biópsia são compatíveis com esse mecanismo no presente relato. Os casos com nefrocalcinose descritos na literatura foram vinculados a superdosagens de vitamina D ou carbonato de cálcio.^{25,26} No nosso relato, não há estas sobrecargas e, portanto, trata-se do primeiro caso em que a hipercalemia e a nefrocalcinose sugerem estar exclusivamente associadas aos EA.

O paciente, após um ano de seguimento, permaneceu com Cr estável em 1,4 mg/dL e níveis pressóricos controlados com Anlodipina 5 mg/dia. A ultrassonografia renal evidenciou melhora parcial dos depósitos de cálcio, porém, com redução da relação córtico-medular, indicando evolução com cronificação.

CONCLUSÃO

O conhecimento detalhado da fisiopatologia da lesão renal pelos EA ainda não está claro. A busca de um estereótipo estético da sociedade atual tem feito dessas substâncias uma regra atraente a ser desestimulada. A presença de disfunção renal em frequentadores de academias de musculação deve alertar o médico para esse fator etiológico, assim como no contexto de hipercalemia, hiperbilirrubinemia ou rabdomiólise e em algumas glomerulopatias. A presença de nefrocalcinose no caso supracitado propõe um mecanismo adicional de lesão dos EA.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Tenentes-coronéis João da Silva Couto e Aurélio Fentanes Barros, responsáveis

pelo Serviço de Nefrologia do Hospital Central do Exército, e ao Professor Carlos Alberto Basílio de Oliveira pelo estudo histopatológico.

REFERÊNCIAS

- Hoberman JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Sci Am* 1995;272:76-81. PMID: 7817189 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/scientificamerican0295-76>
- Conway AJ, Handelsman DJ, Lording DW, Stuckey B, Zajac JD. Use, misuse and abuse of androgens. The Endocrine Society of Australia consensus guidelines for androgen prescribing. *Med J Aust* 2000;172:220-4. PMID: 10776394
- Handelsman DJ. Testosterone: use, misuse and abuse. *Med J Aust* 2006;185:436-9. PMID: 17137434
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59. PMID: 20525905 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2354>
- Lise ML, da Gama e Silva TS, Ferigolo M, Barros HM. Abuse of anabolic-androgenic steroids in sports. *Rev Assoc Med Bras* 1999;45:364-70.
- Iriart JA, Chaves JC, Orleans RG. Body cult and use of anabolic steroids by bodybuilders. *Cad Saude Publica* 2009;25:773-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000400008>
- Bekemeier H. Effect of androgens on calcium deposits in the kidney of the rat. *Acta Biol Med Ger* 1965;14:863-4. PMID: 5853791
- Bekemeier H. Nephrocalcitropotropic action of ethinyl nortestosterone and progesterone. *Naturwissenschaften* 1965;52:397. PMID: 5881405 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00621435>
- Bekemeier H. Localization of calcium deposits in the kidney of mouse, rabbit, dog and in hypervitaminosis D treated with estrogens. *Z Urol Nephrol* 1967;60:145-8. PMID: 5585481
- Pohle K, Bekemeier H. Coincidence between nephrocalcitropotropic and estrogenic efficacy of some anabolic agents, androgens, gestagens and estrogens. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl Gesamte* 1967-1968;52:362-5. PMID: 4318762
- Pohle K, Bekemeier H. Parallelism between nephrocalcitropotropic and estrogenic activity of some anabolic steroids, androgens, progestational hormones and estrogens. *Endokrinologie* 1968;52:362-5. PMID: 4302947
- Prat J, Gray GE, Stolley PD, Coleman JW. Wilms tumor in an adult associated with androgen abuse. *JAMA* 1977;237:2322-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1977.03270480062023>
- Hageloch W, Appell HJ, Weicker H. Rhabdomyolysis in a bodybuilder using anabolic steroids. *Sportverletz Sportschaden* 1988;2:122-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-993678>
- Yoshida EM, Karim MA, Shaikh JF, Soos JG, Erb SR. At what price, glory? Severe cholestasis and acute renal failure in an athlete abusing stanozolol. *CMAJ* 1994;151:791-3.
- Habscheid W, Abele U, Dahm HH. Severe cholestasis with kidney failure from anabolic steroids in a body builder. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:1029-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1024477>
- Hoffmann U, Przybilla P, Kraatz G. Cholestasis in a body-builder after use of metandienone - a case report. *Toxicol Krimtech* 2005;72:115-7.
- Nasr J, Ahmad J. Severe cholestasis and renal failure associated with the use of the designer steroid Superdrol (methasteron): a case report and literature review. *Dig Dis Sci* 2009;54:1144-6. PMID: 18720005 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-008-0457-x>
- Krishnan PV, Feng ZZ, Gordon SC. Prolonged intrahepatic cholestasis and renal failure secondary to anabolic androgenic steroid-enriched dietary supplements. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:672-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e318188be6d>
- Rosenfeld GA, Chang A, Poulin M, Kwan P, Yoshida E. Cholestatic jaundice, acute kidney injury and acute pancreatitis secondary to the recreational use of methandrostenolone: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:138. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-5-138>
- Daher EF, Silva Júnior GB, Queiroz AL, Ramos LM, Santos SQ, Barreto DM, et al. Acute kidney injury due to anabolic steroid and vitamin supplement abuse: report of two cases and a literature review. *Int Urol Nephrol* 2009;41:717-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-009-9571-8>
- Titan SM, Callas SH, Uip DE, Kalil-Filho R, A Galvão PC. Acute renal failure and hypercalcemia in an athletic young man. *Clin Nephrol* 2009;71:445-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP71445>
- Chiricone D, De Santo NG, Cirillo M. Unusual cases of chronic intoxication by vitamin D. *J Nephrol* 2003;16:917-21.
- Tuon FF, Nihei CH, Grysckek RC, Seguro AC. Vitamin D intoxication: a cause of hypocalcaemia and acute renal failure in a HIV patient. *Int J STD AIDS* 2008;19:137-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1258/ijsa.2007.007161>
- Rocha PN, Santos CS, Avila MO, Neves CL, Bahiense-Oliveira M. Hypercalcemia and acute kidney injury caused by abuse of a parenteral veterinary compound containing vitamins A, D, and E. *J Bras Nefrol* 2011;33:467-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000400013>
- Skjønberg H, Hartmann A, Fauchald P. Acute renal failure caused by hypercalcemia. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:1781-3. PMID: 11464680
- Blau EB, Hoyman S. Severe hypercalcemia, renal failure, and medullary nephrocalcinosis secondary to calcium carbonate ingestion. *Pediatr Nephrol* 1997;11:391. PMID: 9203205
- Doublier S, Lupia E, Catanuto P, Periera-Simon S, Xia X, Korach K, et al. Testosterone and 17 β -estradiol have opposite effects on podocyte apoptosis that precedes glomerulosclerosis in female estrogen receptor knockout mice. *Kidney Int* 2011;79:404-13. PMID: 20962747 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.398>
- Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:163-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009040450>
- Révai T, Sápi Z, Benedek S, Kovács A, Kaszás I, Virányi M, et al. Severe nephrotic syndrome in a young man taking anabolic steroid and creatine long term. *Orv Hetil* 2003;144:2425-7.
- Jasiurkowski B, Raj J, Wisinger D, Carlson R, Zou L, Nadir A. Cholestatic jaundice and IgA nephropathy induced by OTC muscle building agent superdrol. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2659-62. PMID: 16952289 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00735.x>
- Samaha AA, Nasser-Eddine W, Shatila E, Haddad JJ, Wazne J, Eid AH. Multi-organ damage induced by anabolic steroid supplements: a case report and literature review. *J Med Case Rep* 2008;2:340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-2-340>
- Schäfer CN, Guldager H, Jørgensen HL. Multi-organ dysfunction in bodybuilding possibly caused by prolonged hypercalcemia due to multi-substance abuse: case report and review of literature. *Int J Sports Med* 2011;32:60-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1267200>
- Hagenfeldt Y, Linde K, Sjöberg HE, Zumkeller W, Arver S. Testosterone increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D and insulin-like growth factor-I in hypogonadal men. *Int J Androl* 1992;15:93-102.

34. Yang L, Ma J, Zhang X, Fan Y, Wang L. Protective role of the vitamin D receptor. *Cell Immunol* 2012;279:160-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.10.002>
35. Hope WG, Ibarra MJ, Thomas ML. Testosterone alters duodenal calcium transport and longitudinal bone growth rate in parallel in the male rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:536-41. PMID: 1508946 DOI: <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-200-43467>
36. Couchourel D, Leclerc M, Filep J, Brunette MG. Testosterone enhances calcium reabsorption by the kidney. *Mol Cell Endocrinol* 2004;222:71-81. PMID: 15249127 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2004.05.001>
37. Racusen LC, Finn WF, Whelton A, Solez K. Mechanisms of lysine-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int* 1985;27:517-22. PMID: 3923249 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1985.41>
38. Xie LP, Zheng XY, Qin J, Tong YY. Amino acids protects against renal ischemia-reperfusion injury and attenuates renal endothelin-1 disorder in rats. *Chin J Traumatol* 2004;7:87-90.
39. Vervaeck BA, Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Nephrocalcinosis: new insights into mechanisms and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2030-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp115>