

Marcelo Henrique da Silva Canto-Costa

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE 25-HIDROXIVITAMINA D E DE
PARÂMETROS DE ADIPOSIDADE COMO DETERMINANTES PARA
ADEQUAÇÃO DE SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL
PARA IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS

Tese apresentada à Universidade
Federal da São Paulo – Escola
Paulista de Medicina, para obtenção
do Título de Mestre em Endocrinologia

São Paulo
2004

Marcelo Henrique da Silva Canto-Costa

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE 25-HIDROXIVITAMINA D E DE
PARÂMETROS DE ADIPOSIDADE COMO DETERMINANTES DA
ADEQUAÇÃO DE SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL
PARA IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS**

**Tese apresentada à Universidade
Federal da São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do Título
de Mestre em Endocrinologia.**

Orientador:

Prof. Dr. Omar Magid Hauache

**São Paulo
2004**

Universidade Federal de São Paulo

Escola Paulista de Medicina

Disciplina de Endocrinologia

Chefe da Disciplina:

Prof. Dr. Antônio Roberto Chacra

Coordenadora do Curso de Pós-graduação:

Prof^a Dr^a Ieda Therezinha do Nascimento Verreschi

Canto-Costa, Marcelo Henrique da Silva

Avaliação dos níveis de 25-hidroxivitamina D e parâmetros de adiposidade como determinantes para adequação de suplementação de colecalciferol para idosos institucionalizados / Marcelo Henrique da Silva Canto-Costa, São Paulo, 2004.

p.78

Evaluation of 25-hydroxyvitamin D levels and adiposity parameters as determinants of adequacy of cholecalciferol supplementation in homebound elderly

Tese de Mestrado – Disciplina de Endocrinologia – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

1. Insuficiência de Vitamina D 2. Colecalciferol 3. Osteoporose

Dedico este trabalho a Paula, minha esposa, companheira fiel de todas as horas, pelo amor, dedicação e colaboração fundamentais em minha vida.

À minha mãe, Ana Clara, por todo carinho e incentivo em todos os momentos e pelo respeito às minhas decisões.

Ao meu pai, Paulo, pela minha educação, pelos valores a mim ensinados e pela certeza da vitória em minha vida.

Aos meus irmãos Ana Paula, Júnior e Rogério por quem tenho grande carinho e admiração.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Doutor Omar Magid Hauache, por todo o incentivo, ensinamento, apoio e paciência que teve comigo ao longo desta jornada. Agradeço por ter percorrido comigo passo-a-passo todas as etapas e pelas oportunidades que me deu, sempre disponível e acessível em todos os momentos. Com tantas qualidades, desperta fácil a admiração e o respeito de todos que o cercam.

Ao Dr. José Gilberto H. Vieira, sempre por perto na hora de nossas decisões, por quem tenho grande apreço.

À Dr^a Marise Lazeretti-Castro, incansável em sua busca pelo conhecimento científico que contagia a todos, por toda assistência prestada nos ambulatórios e pela atenção que sempre teve comigo.

À Dr^a Cynthia Brandão, sempre tão simpática e gentil, pela capacidade técnica e pelo acolhimento.

A Gabriela Luporini Saraiva, colega de pós-graduação, pelas dicas, pelas oportunidades profissionais e pela indicação da casa de repouso onde realizamos nosso trabalho.

Ao colega Sérgio Maeda que iniciou junto comigo a pós-graduação e compartilhou todos os anseios e expectativas. Agradeço por todas as discussões e auxílio.

A Marília Camargo, colega de Residência, de trabalho e de pós-graduação por estar sempre disponível para orientar os caminhos a serem seguidos na pós-graduação.

Às colegas de pós-graduação Elisabete, Monique, Mônica, Márcia e Aldrey com quem dividimos nosso dia-a-dia em ambiente de grande alegria.

A Ilda e Teresa do Laboratório de hormônios que sempre foram prestativas e estiveram ao meu lado em todas as etapas do trabalho lá desenvolvidas.

À técnica Geni que realizou todas as densitometrias dos nossos pacientes, com os quais foi muito carinhosa.

À secretária Amaryllis, sinônimo de eficiência, sempre à disposição das nossas solicitações durante a pós-graduação.

Às funcionárias Vanda, Marisa, Vera, Valquíria, Ieda e Ângela pela colaboração e amizade.

A todos os abrigados da casa de repouso Ondina Lobo, em especial à sua diretora Dea, que participaram do trabalho de forma espontânea, sendo inclusive submetidos a três coletas de sangue em um intervalo de cerca de cinco meses, e confiaram na boa intenção do estudo para o desenvolvimento da pesquisa. Sempre acolhedores, carinhosos e com tantas histórias para contar...

À técnica Meire que foi responsável pelas coletas de sangue, sempre muito simpática com os pacientes.

À FAPESP que financiou este trabalho.

Ao Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica, pelas dosagens de vitamina D e leptina.

Aos colegas e residentes do Hospital do Servidor Público Estadual que sempre me incentivaram e apostaram na minha capacidade.

A Érika R Barbosa, colega de Residência, de trabalho e de pós-graduação que sempre esteve comigo desde que cheguei a São Paulo, acompanhou de perto toda minha trajetória e sempre esteve ao meu lado. Guardo por ti grande carinho e amizade.

Ao amigo de todas as horas Flávio Sekeff Salem, colega de infância, de escola, de faculdade e de Residência que sempre me apoiou, incentivou e a quem eu admiro.

Trabalho financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo 02/11782-5).

ÍNDICE

GLOSSÁRIO	X
RESUMO	XI
ABSTRACT	XII
INTRODUÇÃO	13
<i>FISIOLOGIA DA VITAMINA D</i>	14
<i>FISIOLOGIA DO PTH</i>	16
<i>DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO</i>	17
<i>INGESTA E SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D</i>	20
<i>FATORES DETERMINANTES DOS NÍVEIS DE VITAMINA D</i>	22
<i>VITAMINA D E OBESIDADE</i>	24
OBJETIVOS	27
PACIENTES E MÉTODOS	28
<i>PACIENTES</i>	28
<i>MÉTODOS</i>	29
ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NO “JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM”	31
<i>ABSTRACT</i>	33
<i>INTRODUCTION</i>	34
<i>SUBJECTS AND METHODS</i>	35
<i>STATISTICAL ANALYSIS</i>	37
<i>RESULTS</i>	38
<i>DISCUSSION</i>	40
<i>REFERENCES</i>	45
CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	66

GLOSSÁRIO

25(OH)D: 25 hidroxivitamina D

1,25(OH)₂D: 1,25 diidroxivitamina D

CTX-s: fragmento sérico carboxi-ternminal do colágeno 1

OC: osteocalcina

DEXA: absorciometria por dupla emissão de raio X

DBP: proteína carreadora de vitamina D

IMC: índice de massa corpórea

PGC: porcentagem de gordura corpórea

PTH: paratormônio

PTHR: receptor do PTH

UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo

UVB: ultravioleta B

RESUMO

A carência de vitamina D é responsável por perda de massa óssea, com conseqüente aumento do risco de fratura. Grande prevalência de insuficiência da vitamina D tem sido observada principalmente em idosos o que tem estimulado a realização de vários estudos sobre suplementação da vitamina nestes indivíduos. Atualmente doses fixas de reposição são preconizadas, porém poucas avaliações sobre os fatores que influenciam os níveis plasmáticos da 25(OH)D após suplementação foram realizadas, o que motivou a realização deste estudo. Para analisar a relação entre a elevação plasmática da 25(OH)D após suplementação e adiposidade, estudamos um grupo de 42 idosos institucionalizados acima de 65 anos de idade, 31 mulheres (M) e 11 homens (H) com índice de massa corpórea variando de 15,62 a 36,68 Kg/m². Objetivamos, assim, avaliar se há necessidade de adequação de dose de colecalciferol para idosos de acordo com sua massa adiposa. Dosagens basais de 25(OH)D, paratormônio (PTH), leptina, marcadores de remodelação óssea e exames bioquímicos gerais foram realizadas. Aferimos também peso, altura, índice de massa corporal e porcentagem de gordura, sendo esta última medida por absorciometria por dupla emissão de raio X (DEXA). Dividimos os pacientes em três grupos separados de acordo com suas porcentagens de gordura corpórea e fornecemos colecalciferol na dose de 7.000 UI por semana por um período de 12 semanas. Verificamos que a elevação da 25(OH)D plasmática entre os grupos que receberam suplementação foi semelhante, com aumento médio de 7,46 ng/mL ($p < 0,05$). Com este aumento conseguimos apenas elevá-los da categoria de insuficiência de vitamina D para a de hipovitaminose. Foi atingido platô dos níveis de 25(OH)D já com 6 semanas de tratamento. Não observamos queda nos níveis de PTH nem dos marcadores de remodelação óssea (OC e CTX-s) ao longo deste período. Este estudo mostrou que há uma elevada prevalência de insuficiência de vitamina D nos idosos desta instituição e que a massa adiposa não influenciou a elevação dos níveis de 25(OH)D após suplementação, sugerindo não haver necessidade de adequação da dose de colecalciferol baseada em parâmetros de adiposidade.

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is responsible for loss of bone mass and increased risk of bone fractures. It has been observed mainly in the elderly and this promoted several studies about vitamin D supplementation in the geriatric population. Currently, fixed doses of cholecalciferol are advised, but since there are few studies evaluating the factors that influence the plasmatic levels of 25-hydroxivitamin D (25(OH)D) following supplementation, we decided to analyse the relationship between plasmatic elevation of 25(OH)D after supplementation and adiposity parameters. We studied a group of 42 homebound elderly over 65 years old (31 women), body mass index (BMI) ranging from 15.62 to 36.68 kg/m² and aimed to evaluate whether there is a need for adequation of the doses of cholecalciferol administered to this age group according to their adipose mass. Baseline measurements of 25(OH)D, intact parathyroid hormone (PTH), leptin, bone remodelling markers (osteocalcin and Carboxy-terminal fraction of the collagen type 1) and blood chemistry were performed. Weight, height, BMI, and body fat percentage were measured, the latter by double emission X ray absorptiometry. The patients were distributed into three separate groups according to their body fat percentage index and were provided with cholecalciferol 7,000 IU a week for twelve weeks. Elevation in plasmatic levels of 25(OH)D was similar among these groups, averaging 7.46 ng/mL ($p < 0.05$). Noteworthy, this rise only shifted these patients from an insufficiency level to the level of hypovitaminosis. Peak levels of 25(OH)D were attained with only six weeks of treatment. We observed no decrease in both PTH levels and bone remodelling markers levels. This study revealed there is a great prevalence of vitamin D insufficiency in the population of this nursing home and showed that adipose tissue mass does not influence the elevation of the levels of 25(OH)D following vitamin D supplementation, suggesting that there is no need for adequacy of cholecalciferol supplementation based in adiposity parameters.

INTRODUÇÃO

A carência de vitamina D é responsável por perda de massa óssea, com conseqüente aumento do risco de fraturas (1-3). Esta vitamina participa diretamente do metabolismo ósseo e da regulação do cálcio e fósforo e, com a diminuição dos seus níveis, há uma tendência de aumento do paratormônio (PTH) que, elevando-se para manutenção da homeostase do cálcio, promove reabsorção óssea (1-4).

Grande preocupação tem sido despertada com a constatação de elevada prevalência de deficiência de vitamina D que, embora não seja dosada de rotina, vem sendo observada em vários estudos, principalmente em indivíduos idosos (5-8). Sabe-se que a principal forma de obtenção da vitamina D dá-se pela síntese cutânea através da exposição solar. Em idosos, esta síntese encontra-se muito diminuída, ficando estes mais dependentes de fontes alimentares (9). Entretanto, poucos são os alimentos que contêm vitamina D em quantidades suficientes e capazes de suprirem as necessidades diárias e, desta forma, freqüentemente recorre-se à suplementação desta vitamina (10).

Alguns fatores são implicados como determinantes dos níveis de vitamina D no organismo, com destaque para a idade, raça, estações do ano e ingesta (11,12). Muitas pesquisas sobre a relação entre obesidade e vitamina D têm sido realizadas e alguns estudos apontam que os níveis plasmáticos da vitamina D são mais baixos nos obesos, sobretudo nos mórbidos, quando comparados a indivíduos magros, já que, por ser uma vitamina lipossolúvel, é estocada em tecido adiposo (11,13,14).

Atualmente, doses fixas de vitamina D são preconizadas como ideais para os grupos de crianças, adultos e idosos (15). O principal fator levado em consideração para estas determinações de doses suplementares é o nível capaz de evitar o aparecimento de raquitismo e osteomalácia, conseqüências de carência grave da vitamina D (16). Poucas avaliações sobre fatores que influenciam os níveis plasmáticos da vitamina D foram feitas, o que motivou a realização do presente estudo. Neste sentido, foram estudados 42 idosos

institucionalizados que foram caracterizados com relação aos níveis de vitamina D e PTH, no início do estudo. Foram analisadas as relações entre estes e a porcentagem de gordura corporal e a influência desta na mudança dos níveis plasmáticos da vitamina D e PTH após fornecimento de colecalciferol na dose de 7.000 UI por semana por um período de 12 semanas.

Fisiologia da Vitamina D

Atualmente, sabe-se que a vitamina D tem uma participação muito importante na homeostase do cálcio. Apesar do uso do termo “vitamina”, trata-se de um hormônio que, junto com o PTH, exerce o principal papel na regulação do cálcio plasmático. As seguintes características são compatíveis com sua natureza hormonal: é sintetizada na pele e, sob condições ideais, não é requerida pela dieta; é transportada pelo sangue para locais distantes do organismo; age em receptores específicos em tecidos alvos, resultando, finalmente, na elevação plasmática do cálcio (17). A vitamina D é um esteróide sintetizado a partir do 7 deidrocolesterol que sofre clivagem por estímulo fotoquímico dos raios ultravioleta (UVB λ 290-315nm). Um platô de produção diária é atingido com exposição solar de 30 minutos. É formada, assim, a pré-vitamina D (6,7 *cis* isômero) que é acumulada na pele e, de forma lenta e espontânea, convertida a vitamina D. O aumento da pigmentação da pele diminui a sua síntese, tornando necessário tempo maior de exposição para produção de mesma quantidade da vitamina (18). Os vegetais também sintetizam a vitamina a partir do ergosterol, o principal esteróide das plantas. Quando originada de fonte vegetal, a vitamina D é chamada ergocalciferol (Vitamina D2); quando de animal, colecalciferol (Vitamina D3). Ambas têm a mesma ação e potência, e passam igualmente pelas mesmas etapas de ativação, embora para uma mesma quantidade ingerida o colecalciferol produza elevação plasmática três vezes superior ao ergocalciferol (17). Poucas são as fontes alimentares ricas em vitamina D (gema do ovo, peixes gordos e óleo de fígado de peixe), o que motivou o enriquecimento de produtos alimentícios para facilitar seu consumo. A vitamina D circula no plasma ligada à proteína carreadora de vitamina D (DBP) (19). No fígado, a vitamina D sofre hidroxilação por uma enzima mitocondrial formando a 25 hidroxivitamina D

[25(OH)D], que representa o principal metabólito circulante. Posteriormente, por processo rigorosamente controlado, sofre ativação renal pela enzima 1- α -hidroxilase formando a 1,25 diidroxivitamina D (calcitriol). Esta enzima é estimulada principalmente pelo paratormônio (PTH) e suprimida pelo fósforo. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D. É ele quem vai promover maior absorção intestinal do cálcio e fósforo e, através de *feedback* negativo sobre as paratiróides, diminuir a síntese e secreção do PTH. Quando os níveis de cálcio e fósforo são suficientemente elevados, a produção da 1,25 diidroxivitamina D é diminuída em favor de um outro metabólito, o 24,25 diidroxivitamina D, cuja função é ainda incerta (20). Além de participar da homeostase do cálcio e fósforo por ação no osso, rim e intestino, o calcitriol age em várias outras células que apresentam o receptor da vitamina D (VDR), como células hematopoiéticas, linfócitos, células epidérmicas, ilhotas pancreáticas, músculos e neurônios. Nestas células, o calcitriol participa de várias ações que não estão relacionadas ao metabolismo do cálcio, mediando processos inflamatórios, auto-imunes e de controle de níveis pressóricos, doenças cardiovasculares, diabete e câncer (21-23). No osso, o calcitriol estimula os osteoblastos a produzirem osteocalcina e fosfatase alcalina e seu papel na mineralização parece ser indireto através do estímulo à absorção intestinal do cálcio e fósforo. Como sua síntese é estreitamente regulada para manutenção da homeostase do cálcio, o calcitriol não pode ser utilizado para controle do *status* de vitamina D no organismo, pois tem sua produção aumentada ou diminuída de acordo com necessidades imediatas deste. Utiliza-se, então, a 25(OH)D para avaliar o estoque da vitamina D(17).

A principal forma de administração da vitamina D é via oral. Esta vitamina, quando ingerida, é absorvida no intestino delgado, sendo que a bile é essencial nesse processo. Esta absorção é, portanto, dificultada por disfunções hepáticas ou biliares sérias. Uma vez absorvida, a vitamina D circula no sangue ligada à DBP e desaparece do plasma com meia-vida de 19 a 25 horas, mas é estocada em tecido adiposo por períodos prolongados. Ativada no fígado, dá origem à 25(OH)D que tem maior afinidade pela DBP e tem meia-vida de aproximadamente 20 dias, constituindo a principal forma circulante da vitamina D. A principal via de excreção é a via biliar e apenas uma pequena

porcentagem da dose administrada é encontrada na urina. Como sofre ativamente passagem pelo ciclo enterohepático, os indivíduos com processos inflamatórios ou encurtamento intestinal apresentam grande perda dessa vitamina (17,24).

Fisiologia do PTH

O PTH é um hormônio peptídico formado por 84 aminoácidos e produzido pelas glândulas paratiróides. O PTH, juntamente com a vitamina D, constitui-se no principal regulador da homeostase do cálcio. É sintetizado como pré-hormônio contendo 115 aminoácidos (preparatormônio) e sofre dois processos de clivagem, nos quais perde 25 e 6 aminoácidos, originando, respectivamente, o paratormônio e finalmente o paratormônio. O principal estímulo à sua secreção é a falta de cálcio no organismo. Mudanças no cálcio circulante regulam a secreção do PTH através de um receptor de membrana chamado receptor sensível ao cálcio extracelular, expresso em vários tecidos relacionados à homeostase do cálcio. Quando este receptor expresso em células de paratiróide é ativado pelo cálcio extracelular, inibe a síntese e secreção do PTH. O inverso ocorre em situações de hipocalcemia (25). Grande parte do PTH é degradada por proteólise antes de ser liberada, sendo que, durante períodos de hipocalcemia, mais PTH é secretado e menos é degradado. Este mecanismo permite o suprimento imediato do hormônio sem que seja necessária mais síntese, embora esta possa ocorrer em poucos minutos. Se a hipocalcemia for prolongada, há um aumento da síntese com aumento da glândula paratiróide. O PTH tem meia-vida de 2 a 5 minutos e é removido principalmente pelo fígado e rins. Os primeiros 34 aminoácidos representam a fração aminoterminal, que é a fração ativa e interage no receptor do PTH, participando da regulação do cálcio; o restante da molécula compõe a fração carboxiterminal, cujo papel é pouco conhecido (26). O PTH age em um receptor de membrana chamado receptor do PTH (PTHr). O PTHr 1 está presente nos rins e nos ossos e é o receptor envolvido no metabolismo do cálcio. Nos ossos, o PTH estimula a reabsorção óssea, processo este que envolve degradação de componentes tanto orgânicos quanto minerais. O PTHr 1 é expresso em osteoblastos que, sob ação do PTH, comunicam-se

com os osteoclastos e promovem remodelação óssea. O PTH recruta células precursoras de osteoclastos para as novas unidades de remodelação óssea, e aumentos sustentados deste hormônio circulante resultam em mudanças histológicas características no osso, incluindo aumento na prevalência de sítios de reabsorção osteoclásticas e o recobrimento da porção superficial do osso por uma matriz não mineralizada (27). Níveis persistentemente elevados do PTH promovem, desta forma, perda de massa óssea, como vemos freqüentemente nos casos de hiperparatiroidismo, decorrente de autonomia de uma ou mais paratiróides. Este processo pode ser primário, quando ocorre devido ao desenvolvimento de um adenoma ou hiperplasia de paratiróides, ou secundário, decorrente geralmente da falta de cálcio e/ou vitamina D. Além de agir no osso, o PTH age também nos rins estimulando a ativação da 1- α hidroxilase e aumentando a reabsorção tubular do cálcio (17).

Deficiência de Vitamina D e Hiperparatiroidismo Secundário

Até há alguns anos o diagnóstico de deficiência de vitamina D era baseado em achados clínicos de raquitismo ou osteomalácia caracterizados por dores ósseas, fraqueza muscular, alterações radiológicas e níveis plasmáticos de cálcio e fósforo baixos, com aumento de fosfatase alcalina (28). Nas últimas duas décadas passou-se a fazer a dosagem da vitamina D com mais freqüência. Porém, os vários ensaios para dosagem de vitamina D carecem de uma padronização internacional. Por conta disso chega-se a obter variações de até 30% entre as diferentes metodologias (29). Outra questão é saber o que deve ser utilizado como referência, pois diferentes populações apresentam variações de seus níveis na dependência de condições climáticas e alimentares (30). Sendo assim, tem-se utilizado a classificação dos níveis de vitamina D baseada não na média da população, mas na presença de alterações fisiológicas decorrentes da falta da vitamina D, como o hiperparatiroidismo secundário ou o aumento de remodelação óssea. Desta forma, atualmente tem sido aceita a seguinte classificação: deficiência, insuficiência, hipovitaminose, suficiência e toxicidade (21). A deficiência (níveis menores que 5 ng/mL) está relacionada com a presença de raquitismo ou osteomalácia enquanto a insuficiência (níveis entre 5 e 20 ng/mL) está

relacionada a alterações funcionais como o hiperparatiroidismo secundário. Na hipovitaminose (níveis entre 20 e 40 ng/mL), os níveis de PTH elevam-se durante inverno, devido à diminuição da vitamina D. Esta alteração de PTH já não ocorre no indivíduo com suficiência (níveis entre 40 e 100 ng/mL) da vitamina D. Níveis acima de 100 ng/mL caracterizam a toxicidade, na qual temos elevação dos níveis plasmáticos e urinários do cálcio acima dos valores da normalidade.

Diversos estudos, baseados nessa classificação, apontam para elevada prevalência de carência de vitamina D em todas as regiões do mundo, inclusive em países tropicais, acometendo todas as faixas etárias (5-7,31,32). Desde 1982, vários estudos têm sido publicados documentando deficiência de vitamina D em indivíduos saudáveis, idosos ambulatoriais, menopausadas e hospitalizados. Esta deficiência epidêmica entre idosos é também endêmica em moradores de casas de repouso. A maioria dos estudos de prevalência da deficiência de vitamina D foram realizados nos Estados Unidos ou em países europeus, e demonstraram que essa prevalência pode atingir até 80% do grupo estudado (idosos no Reino Unido) (33). Os níveis de vitamina D são mais baixos na Europa que nos Estados Unidos e indivíduos hospitalizados, institucionalizados e com fraturas de quadril também apresentam níveis inferiores quando comparados com idosos saudáveis (34,35). Na França, um estudo revelou que 14% dos adultos e 39% dos idosos saudáveis apresentavam níveis inferiores a 12 ng/mL (7).

Os baixos níveis de vitamina D levam a uma diminuição do calcitriol e da absorção intestinal do cálcio. A queda das concentrações do cálcio plasmático, por sua vez, leva a um aumento do PTH, o qual estimula a 1- α hidroxilase a formar mais calcitriol. Por este mecanismo o calcitriol se mantém em níveis próximos do normal às custas da elevação do PTH, o que caracteriza o hiperparatiroidismo secundário (24). O aumento do PTH estimula a remodelação óssea que usualmente é associada à perda de massa óssea, principalmente de osso cortical (36). Tem sido proposto que o hiperparatiroidismo secundário é o principal responsável pela osteoporose senil e contribui diretamente para o aumento do risco de fraturas do colo do fêmur (1,33,35). Uma correlação positiva entre níveis de vitamina D e densidade

mineral óssea (BMD) é observada, principalmente em sítios onde há predomínio de osso cortical, como no colo do fêmur. Similarmente, tem sido observada correlação negativa entre BMD do colo do fêmur e PTH sérico, e entre o PTH e a vitamina D em indivíduos idosos (35). Os marcadores de remodelação óssea apresentam variações sazonais, elevando-se durante o inverno, quando há queda da vitamina D, mostrando claramente que há uma relação negativa entre os níveis de vitamina D e estes marcadores. Entre os indivíduos com insuficiência de vitamina D, cerca de metade apresenta elevação acima da normalidade de pelo menos um dos marcadores de remodelação óssea (37,38). O aumento do PTH e dos marcadores ósseos é consistente com o aumento da reabsorção e a perda óssea em pacientes com insuficiência de vitamina D. Dessa forma, os marcadores de *turnover* ósseo podem ser úteis para diagnóstico de grande remodelação e perda óssea em pacientes com vários graus de deficiência dessa vitamina (39).

A perda de massa óssea é causada por vários mecanismos: nos quadros de franca osteomalácia, o osteóide recém-formado não é mineralizado, o que causa um considerável déficit mineral. No hiperparatiroidismo secundário há também aumento do tecido osteóide, mas em menor proporção. Em ambos os casos a idade média do ósteon (unidade de formação óssea) é menor que a habitual devido ao alto *turnover* ósseo, e, quando isso acontece, o grau de mineralização é menor. Além disso, quando vários ósteons são remodelados ao mesmo tempo, o déficit temporário de osso (espaço de remodelação) é maior que o usual. Estes são os componentes reversíveis do processo de perda da massa óssea: aumento do tecido osteóide, diminuição da mineralização e aumento dos espaços de remodelação. O balanço de remodelação por ósteon é geralmente negativo no idoso e, nos estados de alto *turnover*, o número de ósteons ativos é multiplicado, o que intensifica ainda mais a perda óssea (40). Parfitt *et al.* (41) forneceram cálcio e vitamina D para um grupo de 28 pacientes e verificaram que o volume osteóide foi reduzido em 80% no osso cortical e trabecular. A porosidade cortical foi reduzida de 10,3% para 7,8% e o volume de osso mineralizado aumentou de 7,5% para 40% no osso trabecular. O déficit mineral diminuiu de 42% para 36% no osso cortical e de 32% para 6% no trabecular.

Ao final do estudo, observou-se que a perda óssea cortical irreversível ocorreu por conta de um estreitamento cortical causado pelo hiperparatireoidismo secundário. Além da perda óssea, a falta da vitamina D também causa distúrbio no metabolismo muscular, o que pode contribuir sobremaneira para instabilidades dos movimentos, com conseqüente aumento de quedas e fraturas. Estudos de raquitismo induzido experimentalmente em animais demonstraram diminuição de actinmiosina nas miofibrilas. Outros estudos demonstraram também que a quantidade de cálcio no retículo sarcoplasmático é menor no raquitismo. Miopatias subclínicas são observadas em indivíduos com vitamina D plasmática entre 4 e 20 ng/mL, sendo que, nesses casos, a reposição de vitamina D é capaz de normalizar a força muscular, desde que as doses sejam superiores a 400 UI/d (42).

A principal conseqüência da perda de massa óssea é o aumento do risco de fratura de colo do fêmur (1,33,35). Os gastos com cirurgias, reabilitação e tratamento destas fraturas, cuja incidência é de aproximadamente 250.000 por ano, só nos Estados Unidos, chegam a 7 bilhões de dólares anuais (43). Sabe-se que cerca de 50% dos indivíduos que sofrem fratura de colo do fêmur irão falecer dentro de um ano por complicações dela decorrentes. Dos que sobrevivem, muitos ficam acamados ou com outras seqüelas que pioram bastante a qualidade de vida. Avaliações histológicas demonstram que boa parte destes pacientes apresenta alterações compatíveis com osteomalácia (2).

Ingesta e Suplementação de Vitamina D

A prevenção da falta de vitamina D tem que ser considerada, pois trata-se de um problema de saúde pública, com sérias implicações, como discutido anteriormente. Atenção especial deve ser dada a indivíduos idosos, principalmente aos institucionalizados, que representam a população de maior risco (8).

Entre as medidas a serem seguidas estão o estímulo à exposição solar e/ou o aumento da ingestão da vitamina D, seja por dieta ou reposição (16,44). Em relação ao aumento da exposição solar observa-se que em altas latitudes, esta é insuficiente para síntese cutânea adequada da vitamina D durante o

inverno (45). Não devemos esquecer também que o risco de câncer de pele aumenta com a idade e com a exposição aos raios UVB, sendo que, por conta disso, muitas alertas têm sido feitos à população acerca da importância do uso de bloqueadores solares, os quais, mesmo os com fatores de proteção mais baixos, chegam a diminuir a síntese cutânea da vitamina D em 90% (46). A adequada ingestão de vitamina D poderia ser uma medida fácil e efetiva de manter níveis plasmáticos em patamares saudáveis. Na Finlândia, a média de ingestão diária de vitamina D para homens é de 224 UI e para mulheres de 188 UI; na Holanda essa média é inferior a 200 UI e na Alemanha a média entre os homens é de aproximadamente 160 UI e para as mulheres 120 UI (33). Esta baixa ingestão de vitamina D pode ser extrapolada para boa parte do mundo, pois as fontes naturais da vitamina são escassas e poucos produtos são enriquecidos com ela.

Na verdade, existe dúvida sobre qual deveria ser a quantidade ideal da vitamina a ser ingerida diariamente. As recomendações muitas vezes são baseadas em quantidades que seriam capazes de evitar ou tratar grave deficiência de vitamina D, como a que resulta em osteomalácia, fazendo com que se tornem freqüentes recomendações de 200 a 600 UI por dia (16). Porém, estas quantidades são incapazes de elevar os níveis plasmáticos para além de 20 ng/mL. Suplementação de 800 UI/d resultou em aumento de apenas 5,6 ng/mL (47); em menopausadas, na Dinamarca, a suplementação durante o inverno promoveu aumento de 3,4 ng/mL em relação aos controles não suplementados (48). Estes dados indicam que, na ausência de radiação ultravioleta, as necessidades de ingestão de vitamina D são maiores que as atualmente recomendadas.

Embora vários estudos mostrem que nenhum efeito adverso é observado com a ingestão de 2.000 UI de vitamina D por dia, observa-se que a ingestão superior a 1.000 UI por dia, ou 7.000 UI por semana, tem sido evitada, por receio da toxicidade (16). No ambulatório de Doenças Osteometabólicas da UNIFESP, suplementa-se habitualmente 1.000 UI por dia e nunca foi observada nenhuma complicação com esta dose. Ingestão de 1000 UI dificilmente é alcançada só pela dieta, a menos que haja consumo regular de óleo de fígado de bacalhau ou de quantidades razoáveis de alimentos como

salmão, arenque ou enguia. A pequena elevação dos níveis plasmáticos resultante da dosagem suplementar diária de vitamina D atualmente recomendada é ineficiente para promover um aumento efetivo da absorção intestinal do cálcio. Embora existam estudos que mostram redução do risco de fratura com suplementação da vitamina D em doses de 800 UI, isso provavelmente só ocorre devido à suplementação concomitante de cálcio (49,50). Em idosos, estas doses devem ser ainda maiores, pois a síntese cutânea é menor e parece haver resistência à ação intestinal do calcitriol, uma vez que usando a mesma quantidade de vitamina D em idosos e jovens a absorção de cálcio naqueles é menor (51).

Fatores Determinantes dos Níveis de Vitamina D

Vários fatores determinam os níveis plasmáticos da vitamina D, sendo os mais importantes as estações do ano, raça, idade e ingesta (11,12). A relação observada entre os níveis de vitamina D e as estações do ano é mais relevante em grandes latitudes, onde as estações são melhor definidas, ou seja, mais evidente em países não tropicais (45). No inverno destes países, o ângulo zênite aumenta fazendo com que os raios do sol penetrem na atmosfera terrestre mais obliquamente, além das pessoas andarem muito cobertas, devido ao frio. Por causa disso, há uma grande queda nos níveis plasmáticos da vitamina D nesta época e muitos chegam a apresentar níveis de insuficiência desta vitamina. Como consequência, temos elevação do PTH e aumento dos marcadores de remodelação óssea. Só os indivíduos cujos níveis plasmáticos de vitamina D estão acima de 40 ng/mL não chegam a ter elevações importantes de PTH e dos marcadores de remodelação óssea (16,21,33).

Dessa forma, principalmente durante o inverno, é de fundamental importância que haja ingesta adequada da vitamina D. Os pacientes idosos têm síntese cutânea diminuída em relação aos mais jovens, pois apresentam diminuição do deidrocolesterol na pele. Após exposição solar por mesmo tempo e superfície corpórea, os jovens apresentam aumento nos níveis de vitamina D até quatro vezes maiores que os idosos, indicando que estes dependem muito mais da ingesta adequada (9). Porém, mesmo conservando

adequada absorção intestinal da vitamina D, os idosos apresentam em geral baixa ingestão dessa vitamina e de cálcio, motivada, em parte, por uma maior intolerância a produtos lácteos. Como consequência, temos observado alta prevalência de insuficiência de vitamina D nesta população, nas diversas partes do mundo (5-8). As ativações hepática e renal se mantêm preservadas, a não ser que haja afecções crônicas nestes órgãos (52).

Nas deficiências da vitamina D pode ocorrer o aparecimento do hiperparatiroidismo secundário (HPS), que está envolvido na fisiopatologia da osteoporose senil e, nos casos mais graves, pode levar à osteomalácia, podendo-se, inclusive, observar diminuição do calcitriol pela falta de substrato para sua síntese.

Quanto ao fator raça, se comparados com brancos, os negros apresentam níveis de 25 (OH) D consistentemente menores em todas as idades. Esta é uma diferença relevante que ocorre devido ao bloqueio à síntese cutânea causado pela melanina, mesmo efeito observado quando a exposição solar é feita com bloqueadores solares (18,46). Os níveis de PTH dos negros são maiores do que os níveis de indivíduos da raça branca, assim como os níveis de 1,25(OH)₂D e marcadores de remodelação óssea, como a osteocalcina, são mais elevados, segundo alguns autores (18). A absorção intestinal do cálcio é menor, o que sugere certa resistência intestinal à ação da 1,25(OH)₂D, mas, apesar destas alterações, os negros têm densidade mineral óssea (BMD) maior e menor incidência de fraturas de quadril que indivíduos da raça branca (53).

Em relação à ingestão, alguns autores, como Barger-Lux *et al.* (54), acharam correlação direta entre quantidade ingerida, medida por unidades/Kg/dia, e níveis plasmáticos de vitamina D, embora outros autores não tenham encontrado tal relação. Para indivíduos com suficiente exposição solar e síntese cutânea, essa correlação não é de grande importância, visto esta síntese ser a principal fonte da vitamina D. Entretanto, para indivíduos com muito pouca exposição solar ou com diminuição da síntese cutânea, como os idosos, a importância dessa correlação é maior, pois a quantidade ingerida é fator determinante do nível plasmático. Não obstante, através da ingestão de alimentos, dificilmente é ultrapassada a dose diária de 400 UI, quantidade que,

isoladamente, como discutido anteriormente, é incapaz de elevar os níveis plasmáticos de vitamina D a patamares acima de 20 ng/mL.

Vitamina D e Obesidade

A obesidade está relacionada com modificações metabólicas e endócrinas. Entre essas alterações está o hiperparatiroidismo secundário, que acredita-se ser secundário à hipovitaminose D. Adultos obesos e crianças acima do peso têm apresentado níveis mais baixos de vitamina D e mais elevados de PTH. Algumas justificativas para a diminuição da vitamina D em obesos são diminuição da exposição solar por limitação de mobilidade, diminuição de ativação hepática da 25 hidroxivitamina D devido à elevação dos níveis de 1,25 diidroxivitamina D, que exerceria *feedback* negativo sobre o fígado, e o excessivo acúmulo da vitamina no tecido adiposo (11-14).

Além dos fatores determinantes dos níveis de vitamina D descritos acima, alguns trabalhos também têm apontado relação dos níveis de vitamina D com a massa adiposa (11). Lumb *et al.* (55) foram os que primeiro demonstraram relação entre os níveis plasmáticos de vitamina D e quantidade de tecido adiposo em estudos sobre a fisiologia desta vitamina em homens renais crônicos. Estes autores formularam a hipótese de que, após a absorção intestinal, a vitamina era armazenada em certos tecidos como o adiposo e muscular e então liberada gradualmente para circulação, conforme a necessidade, mantendo-se o equilíbrio dinâmico. Essa teoria foi confirmada através da marcação radiológica do colecalciferol que, após administração, apresentava maior concentração no tecido adiposo.

Estas evidências também foram observadas em modelos animais, demonstrando que o tecido adiposo representa o principal local de armazenamento da vitamina D (56). Liel *et al.* (14), estudando obesos mórbidos, também sugeriram que a diminuição nos níveis de vitamina D se dava por alteração na distribuição dessa vitamina no tecido adiposo, devido à grande massa que este grupo apresentava. Worstman *et al.* (11) confirmaram que a diminuição da vitamina D proveniente da síntese cutânea nos obesos ocorria por grandes depósitos nos compartimentos adiposos e Arunabh *et al.* (57), analisando os níveis basais de vitamina D em mulheres divididas pela

porcentagem de gordura corporal, observaram que houve diferença significativa entre as que apresentavam maior e menor quantidade de gordura. Parikh *et al.* (58) acharam níveis mais baixos de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D nos obesos adultos, independentemente da idade, sexo ou raça, o que contrariou observações anteriores em que foram vistos níveis mais elevados da 1,25(OH)₂D nos obesos (13,14), níveis justificados, talvez, pelo aumento do PTH.

Recentes experimentos *in vitro* sugerem que a 1,25(OH)₂D induz um aumento dose-dependente do cálcio intracelular que irá estimular a síntese de gordura no adipócito, e que há tanto um aumento significativo na atividade da glicerol-3-fosfato desidrogenase quanto uma significativa inibição da lipólise isoproterenol estimulada. Estes dados levaram alguns pesquisadores a acreditar que a 1,25(OH)₂D poderia exercer um papel de coordenação sobre lipólise e lipogênese, através da modulação da sinalização do cálcio no adipócito, e contribuir para aumento do tecido adiposo (59).

Além de sabermos quais fatores são determinantes dos níveis plasmáticos da vitamina D, uma outra questão que surge é saber quais fatores influenciam a elevação plasmática da vitamina D após sua suplementação. Trata-se de um questionamento importante, porém pouco estudado. Evidências disponíveis indicam que um incremento de vitamina D, produzido por uma dose suplementada dessa vitamina, é maior quanto menor for o seu nível inicial (54). Entretanto a caracterização precisa desta relação deve ser melhor definida, assim como a relação da massa adiposa na resposta à suplementação. É sugerido que o obeso tem relativa resistência à elevação com as doses preconizadas e que sua elevação não seria tão grande quanto a do magro. Tal fato se daria pelo volume de distribuição da vitamina D na massa corpórea o que, sendo a vitamina armazenada no tecido adiposo, levaria a uma elevação mais lenta nos obesos. Outro questionamento seria se para a manutenção de diferentes níveis plasmáticos da vitamina D haveria necessidade de doses diferentes. Sobre isso, nenhuma avaliação foi realizada.

Dada toda a importância da vitamina D para regulação de vários processos, é fundamental que se busque a manutenção de níveis adequados dessa vitamina no organismo. Sabendo-se que indivíduos obesos têm

tendência a apresentarem níveis de vitamina D inferiores aos dos magros, restaria saber se a dose a ser recomendada ou fornecida da vitamina D para o obeso deveria ser maior para tentar responder a um dos questionamentos feitos acima. Poucas informações sobre esta pergunta existem na literatura e, até hoje, nenhuma recomendação específica foi dada sobre a relação entre a dose e o peso, índice de massa corpórea (IMC) ou porcentagem de gordura corporal.

No presente estudo, um grupo de 42 indivíduos, moradores de um abrigo para idosos em São Paulo, foi avaliado para que se pudesse analisar os níveis de vitamina D e PTH basais e após suplementação de colecalciferol, e a relação destes níveis com a porcentagem de gordura corporal. Todos os participantes tinham mais de 65 anos de idade (média 77,5 anos), residiam no abrigo há pelo menos 6 meses e nenhum era acometido de doenças ou usuário de medicações que pudessem interferir no metabolismo osteometabólico. Foram divididos em 3 grupos de acordo com suas porcentagens de gordura corporal; um quarto grupo serviu de controle e não recebeu suplementação da vitamina D. Após caracterização clínica e laboratorial inicial de nossos grupos de estudo, fornecemos colecalciferol (7.000 UI por semana) por um período de três meses. PTH, 25(OH)D, cálcio sérico, OC e CTX-s foram dosados imediatamente antes e após o período de administração da vitamina D. Os resultados obtidos nos permitiram analisar se há relação da elevação do nível plasmático de vitamina D e variação do PTH com a porcentagem de gordura corporal.

OBJETIVOS

1. Verificar a prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e de hiperparatiroidismo secundário no grupo de idosos institucionalizados estudado;
2. Avaliar, via dosagem de 25(OH)D e PTH, a eficácia da dose de 7.000 UI por semana de colecalciferol administrada para este grupo;
3. Verificar se há diferença entre os níveis basais de vitamina D e PTH entre os grupos divididos por porcentagem de gordura corporal;
4. Determinar se há relação da elevação do nível plasmático de vitamina D e variação do PTH com a porcentagem de gordura corporal após administração de 7.000 UI de colecalciferol por semana por período de três meses.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Selecionamos um grupo de pacientes residentes em um abrigo para idosos localizado na região de Santo Amaro, em São Paulo-SP, todos com mais de 65 anos e moradores do abrigo há pelo menos 6 meses, para que fosse caracterizada a condição de abrigados. Este grupo já havia participado de outra análise, pelo grupo de Doenças Osteometabólicas da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), sobre avaliação do nível de vitamina D plasmática em pacientes institucionalizados (60). Desta avaliação prévia pudemos fazer uma seleção inicial excluindo pacientes com alterações laboratoriais decorrentes de doenças ou em uso de medicações que pudessem interferir no metabolismo osteometabólico, como alterações hepáticas ou renais, ou de distúrbios osteometabólicos, como o hiperparatireoidismo primário. Ainda assim, como estes resultados já apresentavam um ano de sua coleta, o grupo selecionado foi submetido a uma nova análise antes do início deste estudo. Tivemos acesso a uma lista de 69 nomes. Destes, quatro haviam falecido antes do início deste estudo, cinco foram embora do asilo e nove apresentavam critérios de exclusão. Oito novos moradores interessaram-se em participar deste estudo, contabilizando assim 59 abrigados entre mulheres (n = 45) e homens (n = 14). Tentando diminuir fatores que pudessem causar alguma interferência nos resultados, optou-se por excluir quatro senhoras negras, reduzindo para 41 o número de mulheres. Os homens foram mantidos no estudo, apesar de serem minoria, pois vários trabalhos indicaram não haver diferença entre os níveis e comportamento da vitamina D entre os sexos. Os abrigados foram, então, convidados diretamente pelo organizador da pesquisa a participarem do estudo sobre a correlação entre elevação dos níveis plasmáticos da vitamina D e a porcentagem de gordura corporal e, após aceitarem participação, assinaram termo de consentimento (modelo em anexo). Todos deambulavam, eram capazes de realizar suas atividades básicas e tinham entendimento sobre o objetivo do estudo. Tratava-se de um grupo homogêneo submetido às mesmas condições alimentares, de atividades físicas e de exposição ao sol. As refeições eram feitas no refeitório e eram

constituídas de desjejum, um copo de café no meio da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar. Estas refeições não eram elaboradas por nutricionista. No desjejum tomavam um copo americano de leite integral misturado com café e comiam um pão francês com margarina; no almoço habitualmente havia salada de hortaliças, arroz, feijão, carne bovina ou de frango e uma fruta de sobremesa como banana, maçã, pêra e melancia. No lanche da tarde era servido bolacha água e sal e refresco de laranja. O jantar costumava ser repetição do almoço. Com esta dieta, nota-se claramente uma ingestão inapropriada de cálcio, dificilmente chegando a 500 mg por dia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP e foi requerido apoio financeiro à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – processo 02/11782-5) para as dosagens laboratoriais.

Métodos

Os 55 participantes envolvidos no estudo realizaram exame físico com medição da peso e altura e foram questionados sobre detalhes relacionados a antecedentes pessoais e história medicamentosa. Depois disso foi feita uma coleta de sangue inicial em que foram dosados cálcio total e iônico, TGO, TGP, magnésio, creatinina, albumina, PTH, OC, CTX-s, leptina e 25(OH)D. Esta coleta foi realizada na própria casa de repouso com os abrigados em jejum de uma noite, no início da manhã. Foram utilizados 4 tubos de sangue de 5 ml: o primeiro para dosagem de cálcio total, TGO, TGP, magnésio, creatinina e albumina, realizados no Laboratório Central da UNIFESP; o segundo para dosagem do cálcio iônico, tubo este a vácuo; o terceiro para dosagem do PTH, OC e CTX-s, sendo utilizado tubo gelado e transportado, em isopor com gelo, até o Laboratório de Hormônios da UNIFESP; o quarto tubo para dosagem da 25(OH)D e leptina, realizada no Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica, envolto em papel alumínio para proteção contra luz. Excetuando o primeiro e segundo tubos, os demais foram centrifugados em centrífuga refrigerada, alíquotados em pequenos frascos e congelados até a realização de suas análises. Após centrifugação, a dosagem de cálcio iônico foi imediatamente realizada. Não foi conseguida punção de duas abrigadas por dificuldade técnica e, por conta disso, foram excluídas do trabalho. Após análise dos exames, duas pacientes foram excluídas por apresentarem hiperparatiroidismo

primário, duas pacientes por terem transaminases elevadas e outra por apresentar creatinina alterada. Antes do início do fornecimento do colecalciferol, duas pacientes foram embora do albergue e uma faleceu de infarto do miocárdio. Três participantes recusaram-se a ir até o hospital para verificação da porcentagem de gordura corpórea, e, desta forma, foram excluídos do estudo. Portanto, foi estudado um total de 42 pacientes, sendo que foi iniciada a medicação para 31 dos albergados na dose aproximada de 7.000 UI por semana, durante três meses. Esta medicação foi manipulada (Magister Farmácia de Manipulação LTDA) na dose de 1.000 UI por gota e sua administração foi feita pessoalmente pelo organizador do estudo, durante todo o período. Para a certificação do conteúdo de vitamina D manipulado, foram enviadas amostra para a Tishcon Corp em Nova Iorque (EUA), cuja análise revelou a presença de 22.000 UI por mililitro, ou seja, cerca de 1.100 UI de colecalciferol por gota. Com 6 semanas de uso do colecalciferol, foi realizada coleta intermediária para dosagem do cálcio iônico, PTH e 25(OH)D seguindo o mesmo processo da primeira. Ao final das 12 semanas, foi feita a terceira e última coleta, em que foram dosados o cálcio total, cálcio iônico, PTH, OC, CTX-s e 25(OH)D. Antes do início do fornecimento de colecalciferol, os pacientes foram até o Hospital São Paulo em grupos de cinco por vez para a análise da composição corporal para que obtivéssemos a porcentagem de gordura corpórea de cada participante. O aparelho usado foi o Hologic QDR 4.500 A (Waltham, MA) da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP. Diante dos exames iniciais de PTH, 25(OH)D e da porcentagem de gordura corpórea, o grupo foi dividido em pacientes tratados e não tratados. Como era pretendido dividir o grupo de pacientes tratados em três níveis (baseados na porcentagem de gordura corpórea), foram selecionados 11 indivíduos para constituir o grupo controle. Na constituição deste grupo, para o qual não foi feita suplementação com vitamina D, foi evitada a inclusão de pacientes com valores de PTH alto ou normal alto, pois o objetivo em relação a este grupo era apenas constatar a manutenção dos níveis da 25(OH)D ao longo dos três meses de estudo.

**ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NO “JOURNAL OF
CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM”**

**EVALUATION OF 25-HYDROXYVITAMIN D LEVELS AND
ADIPOSIY PARAMETERS AS DETERMINANTS OF ADEQUACY OF
CHOLECALCIFEROL SUPPLEMENTATION IN HOMEBOUND
ELDERLY**

Abbreviated title: adiposity as determinant of supplementation of cholecalciferol

MARCELO HENRIQUE DA SILVA CANTO-COSTA, ILDA KUNII and OMAR
MAGID HAUACHE

*Disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade
Federal de São Paulo, São Paulo-SP, Brazil.*

Address all correspondence and request for reprints to:

Omar M. Hauache, Laboratório de Endocrinologia Molecular, Disciplina de
Endocrinologia, EPM – UNIFESP, Rua Pedro de Toledo, 781, 12º andar,
04039-032 – São Paulo – SP, Brazil. E-mail: omar.hauache@fleury.com.br

Key words: cholecalciferol, vitamin D insufficiency, hyperparathyroidism,
obesity, body fat content

* This work was supported by grant from FAPESP (Fundação de Amparo à
Pesquisa do Estado de São Paulo – grant 02/11782-5)

Abstract

Vitamin D deficiency is responsible for loss of bone mass and increased risk of bone fractures. It has been observed mainly in the elderly and this promoted several studies about vitamin D supplementation in the geriatric population. Currently, fixed doses of cholecalciferol are advised, but since there are few studies evaluating the factors that influence the plasmatic levels of 25-hydroxivitamin D (25(OH)D) following supplementation, we decided to analyse the relationship between plasmatic elevation of 25(OH)D after supplementation and adiposity parameters. We studied a group of 42 homebound elderly over 65 years old (31 women), body mass index (BMI) ranging from 15.62 to 36.68 kg/m² and aimed to evaluate whether there is a need for adequation of the doses of cholecalciferol administered to this age group according to their adipose mass. Baseline measurements of 25(OH)D, intact parathyroid hormone (PTH), leptin, bone remodelling markers (osteocalcin and Carboxy-terminal fraction of the type 1 collagen) and blood chemistry were performed. Weight, height, BMI, and body fat percentage were measured, the latter by double emission X ray absorptiometry. The patients were distributed into three separate groups according to their body fat percentage index and were provided with cholecalciferol 7,000 IU a week for twelve weeks. Elevation in plasmatic levels of 25(OH)D was similar among these groups, averaging 7.46 ng/mL ($p < 0.05$). Noteworthy, this rise only shifted these patients from an insufficiency level to the level of hypovitaminosis. Peak levels of 25(OH)D were attained with only six weeks of treatment. We observed no decrease in both PTH levels and bone remodelling markers levels. This study revealed there is a great prevalence of vitamin D insufficiency in the population of this nursing home and showed that adipose tissue mass does not influence the elevation of the levels of 25(OH)D following vitamin D supplementation, suggesting that there is no need for adequacy of cholecalciferol supplementation based in adiposity parameters.

Introduction

Vitamin D insufficiency has been diagnosed mainly in the elderly and is responsible for loss of bone mass, leading to an increased risk of bone fractures. Low levels of vitamin D are related to secondary hyperparathyroidism and elevation in the levels of bone remodelling markers (1,2). Several factors are considered determinants of baseline plasmatic levels of 25-hydroxivitamin D (25(OH)D) such as age, race, and seasons of the year; other factors such as obesity, however, have been studied only recently (3-5).

Some changes in vitamin D physiology have been observed in people with obesity. Plasmatic parathormone (PTH) and 1,25(OH)₂D levels are elevated in obese men and women but plasmatic 25(OH)D levels are lower when compared to nonobese individuals (4,5). Elevation of urinary cyclic AMP levels and decrease of calcium levels have also been described in these patients when compared to nonobese people matched by age (6). Although the explanation to the increase in the risk of vitamin D deficiency in the obese is unknown, it has been postulated that this population, due to lower mobility, is less exposed to sun radiation which is crucial for skin synthesis of vitamin D (7). It is also assumed that an increase in production of the active form of vitamin D [1,25(OH)₂D] plays a role in the negative feedback over liver hydroxylation limiting the synthesis of 25(OH)D (4).

In the 1970's, some studies were published reporting a correlation between vitamin D and fat tissue: Mawer *et al.* (8) demonstrated that parenterally administered radiolabelled vitamin D was found in high concentration in adipose tissue. Liel *et al.* (5), when evaluating people with morbid obesity, suggested that the decrease of plasmatic 25(OH)D in this population could be secondary to a change in the distribution of the vitamin D associated with increased vitamin D storage in adipose tissue. Worstman *et al.* (9) compared the elevation of plasmatic levels of 25(OH)D in obese and nonobese individuals after exposure to UVB radiation and after orally administered ergocalciferol and confirming the reduction in vitamin D biodisponibility in obese individuals. Having this evidence in mind, it would be

expected that obese people need higher doses of supplementary vitamin D than what is usually recommended.

In the last few years, with the advances in the study of osteoporosis in elderly people, a strong correlation between low bone mass and vitamin D insufficiency in the elderly was found. These observations changed the way how one determines the ideal levels of vitamin D. In this regard, deficiency was formerly accepted as levels associated to osteomalacia. Currently, the trend toward elevation of PTH levels is already accepted to characterise hypovitaminosis D, being related to elevation of risk of bone fractures (10,11). It is important for one to know which factors influence the plasmatic levels of vitamin D and which factors modify these levels after vitamin D supplementation, so that inadequate treatment can be avoided. Adiposity seems to play a role in the decrease of vitamin D levels; however, it remains unclear whether it interferes with elevation of these levels after vitamin D replacement.

We studied 42 geriatric patients living in a nursing home in São Paulo, Brazil, who were provided with oral vitamin D (cholecalciferol) in a weekly basis for 3 months. Plasmatic vitamin D levels and its correlation with adipose tissue parameters were evaluated.

Subjects and Methods

All subjects were over 65 years old and had been living in a nursing home in São Paulo - Brazil for at least 6 months. After initial selection, we excluded patients with renal problems (serum creatinine over 1.4 mg/dL), elevation of liver enzymes, primary hyperparathyroidism, other causes of hypercalcemia, hypercalciuria, end-stage diseases, Paget disease, past history of nephrolithiasis, bedridden patients, patients using medications known to interfere with bone metabolism such as corticosteroids, bisphosphonates, anticonvulsants, lithium, thiazide diuretics, sodium fluoride, vitamin D or calcium. In this context, out of fifty-five patients initially selected, thirty-one women and eleven men participated and concluded the study. They all signed

an informed consent and the study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of São Paulo. All the patients were able to walk and accomplish their daily living activities and were capable of understanding the objectives of the study. Estimation of daily calcium intake, based on evaluation of weekly food intake, averaged less than 500 mg a day.

Biochemistry exams, 25(OH)D, PTH, osteocalcin (OC) and Carboxy-terminal fraction of the type 1 collagen (CTX-s) and leptin were first measured before the beginning of cholecalciferol supplementation which was prescribed for three groups of patients divided according to their body fat percentages. The control group included eleven patients who received no cholecalciferol supplementation. In this group, we chose not to include patients with high or normal high levels of PTH because they would not be provided with any sort of treatment, and our main objective related to this group was to confirm the stability of the 25(OH)D levels during the study. The treated groups received vitamin D (cholecalciferol) 7,000 IU a week for 12 weeks, personally provided by the author. Two further blood collections were carried out within 6 and 12 weeks from the beginning of the study. On the sixth week, PTH, 25(OH)D and ionic calcium were measured. In addition to these exams, OC and CTX-s were also measured at the end of the study.

Vitamin D (cholecalciferol) in drops (Magister Handling Pharmacy Ltd., São Paulo-SP), 1,000 IU/drop was administered. The content of vitamin D found of this medication was analysed by Tishcon Corp (Westbury, NY) revealing 1,100 IU/drop. The medication was handled all at once and conserved at a temperature of 8° C protected from light.

Blood was drawn after an eight-hour-long fasting. Total calcium, ionic calcium, magnesium, albumin, creatinine, AST, ALT, PTH, 25(OH)D, OC, CTX-s, and leptin were measured. Total calcium (Reference Values: 8.4-10.2 mg/dL), magnesium (RV: 1.9-2.5 mg/dL), albumin (RV: 3.5-5.0 g/dL) and creatinine (RV: 0.8-1.2 mg/dL) were measured by an automated colorimetric method. Ionic calcium was measured by an ion-selective electrode method (RV between 1.15 and 1.40 mmol/L). An electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys analyzers-Roche) was used to measure PTH (RV: 15-65 pg/mL), CTX-

s (RV: 0.010-5.94 ng/mL) and OC (RV: 11-43 ng/mL). Leptin was measured by an inhouse immunofluorimetric assay (Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica, São Paulo, Brazil, RV: 0.4 to 14.0 ng/mL for men with BMI ranging from 20 to 25 Kg/m²; 0.7 to 30 ng/mL for men with BMI ranging from 25 to 30 Kg/m²; 1.5 to 59 ng/mL for women with BMI ranging from 20 to 25 Kg/m² and 6.5 to 88 ng/mL for women with BMI ranging from 25 to 30 Kg/m²). Levels of 25(OH)D were measured by HPLC (Chromsystem kit), ranging from 10 to 60 ng/mL (mean total coefficients of variation (CV) were 10%). Blood samples reserved for the measurement of PTH were stored in cooled tubes and conserved in ice. All samples were centrifuged for about one hour after collection. Serum samples were distributed in vials and kept in a freezer until the measurements, except for ionic calcium dosage, that was carried out immediately.

Each participant had a total body scan using dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) with a radiation densitometer (HOLOGIC, model 4500 A, Waltham MA). Kilograms of total body fat and nonfat soft tissue weight were estimated by DXA on total body scan.

Statistical analysis

To quantify the differences between the treated and not treated groups in relation to the measured variables along time, we used a model of Variance Analysis (ANOVA) with repeated measurements. In this model, two factors were taken into account: groups (treated and not treated) and time (0, six and twelve weeks). To evaluate the influence of the adipose tissue index over 25(OH)D, treated patients were distributed into three groups according to terciles of body fat percentage. In this case, two-factor ANOVA was also employed. The correlations between variables were analyzed by Pearson's linear correlation coefficient. To evaluate the influence of baseline values of 25(OH)D on its elevation after treatment, we distributed the treated patients in two groups: 25(OH)D lower than 20 ng/mL (insufficiency) and higher than 20ng/mL. In this case, both groups were compared to each other using Student's t test. The

computer softwares employed for the statistical evaluation were the SPSS and the proc MIXED of SAS. P value lower than 0.05 was taken to indicate a statistically significant difference.

Results

The mean age of the patients studied was 77.5 years (ranging from 65 to 92 years old). Regarding weight, patients ranged from leanness to grade 2 obesity. Body mass index (BMI) varied from 15.62 to 36.68 Kg/m². Baseline features of the groups divided by total body fat mass (TBF) and of the non treated group are described in Table 1. The groups were homogenous in relation to age and 25(OH)D basal levels. The group presenting the lower body fat mass had lower mean 25(OH)D values than the other groups, but this difference was not statistically significant. As for PTH, the non treated group had levels significantly lower ($p < 0.05$) than the ones presented by the treated groups because we decided not to include in the non treated group patients with high or normal high levels of PTH. There was also no difference among groups regarding bone remodeling markers (table 1).

Seventeen patients (40.47%) had insufficient levels of vitamin D (< 20 ng/mL) prior to the beginning of cholecalciferol supplementation. No patient had levels compatible with deficiency (< 5 ng/mL). Only one female patient in the first blood collection presented levels of sufficiency (> 40 ng/mL). At the end of the study, four treated patients (12.9%) still had levels of vitamin D lower than 20 ng/mL and only two patients had levels higher or equal to 40 ng/mL (figure 1). No patient had any kind of adverse effects or showed intolerance to the medication. Hypercalcemia was not observed in any patient during this study, but most patients reached only the hypovitaminosis levels (20 – 40 ng/mL).

The non treated group had a 2.7 ng/mL non significant decrease of the plasmatic levels of 25(OH)D by the end of 12 weeks. Vitamin D levels similarly and significantly increased in the groups that received vitamin D supplementation. The mean elevation in the group with body fat percentage

lower than 25% was of 6.2 ng/mL and in the groups with body fat percentage between 25% and 38% and higher than 38% was of 8.1 ng/mL; hence, no influence of body fat percentage, as well of leptin (data not shown) on plasmatic elevation of 25(OH)D was found (figure 2). After 6 weeks of treatment, the plasmatic levels of 25(OH)D reached a plateau, for the 12 weeks quantification showed almost identical levels to the levels observed at 6 weeks. The elevation of 25(OH)D levels was not associated to changes in CTX-s and OC (table 2). We observed no gender differences regarding basal, 6 and 12 weeks plasmatic 25(OH)D levels.

Levels of PTH did not vary significantly in neither group along the 12 weeks period of study. Nine patients (21.42%) had levels of PTH higher than reference values, indicative of diagnosis of secondary hyperparathyroidism. When dividing the patients into two groups with levels of PTH higher than 60 pg/mL or lower than 60 pg/mL, we noted that the former group had more elevated levels of bone remodeling markers ($p < 0,05$). Nevertheless, these markers did not significantly decrease after treatment with vitamin D. This same group presented an 18% decrease of PTH levels at the end of the study ($p < 0.05$). We found no difference in age, total body fat mass (TBF), BMI, weight or leptin between those groups (data not shown).

Mean elevation in the levels of 25(OH)D among the patients who received cholecalciferol and presented baseline levels lower than 20 ng/mL was 10.15 ng/mL versus 5.18 ng/mL for the patients presenting baseline levels higher than 20 ng/mL ($p < 0.05$) (figure 3).

Discussion

This is a longitudinal study designed to evaluate the need of tailoring vitamin D doses administered to patients who are over 65 year old, depending on one's body fat percentage, weight, BMI and basal leptin levels. Some studies demonstrated that obese people have lower plasmatic levels of vitamin D when compared to nonobese people (4-9), but few data in literature is available regarding the influence of weight or body fat percentage on elevation of plasmatic 25(OH)D levels after vitamin D supplementation (9). With this in mind, we decided to study a population of institutionalized geriatric patients whose weight values were situated between the end figures.

Baseline levels of vitamin D are influenced mainly by the seasons of the year, race, age, and vitamin intake (12-14). The role of obesity has recently been evaluated. Compston *et al.* (7) conducted the first studies comparing the baseline levels of vitamin D between obese and nonobese people and observed that these levels were significantly lower in obese individuals. In this study, the obese population was constituted of patients with morbid obesity.

Parikh *et al.* (15) studied adults of both genders involving various races and observed that the obese group (n=154) (mean BMI 37.4 ± 6 kg/m²) displayed mean levels of 25(OH)D of 23.5 ± 12.2 ng/mL, significantly higher than the observed in the nonobese group (n=148, mean levels of 25(OH)D of 31 ± 14.4 ng/mL). Arunabh *et al.* (16) evaluated a group of 410 healthy women aged between 20 and 80 years and BMI ranging from 17 to 30 kg/m² and after adjustments for race, age, season of the year and vitamin intake, found a discrete but significant correlation between plasmatic levels of 25(OH)D and body fat percentage ($r = -0,13$). However, this significance was verified only when distributing the study group into quartiles and by comparing the highest body fat percentage quartile (fat > 42%) with the lowest one (fat < 31%), with average plasmatic levels of 25(OH)D obtained being 17.68 ng/mL and 22.64 ng/mL, respectively.

Scragg *et al.* (17) evaluated a group of 390 New Zealand inhabitants among natives and people descending from European relatives, and similar to

our findings, they did not verify any relation between plasmatic levels of 25(OH)D and BMI. In our study, there were no differences in baseline plasmatic levels of 25(OH)D among the groups when they were divided according to body fat percentage (<25%, 25-38% and >38%). It is important to consider that we studied a geriatric population and none of our patients had extreme values of weight.

The influence of age in the levels of 25(OH)D has been demonstrated by several authors. Low vitamin D intake, less sun exposure, and above all, skin synthesis decrease with age. After sun exposure for a similar period of time, the elder person synthesizes about 80% less vitamin D than the young (18). However, vitamin absorption is not affected by aging (19). In our study, all participants were older than 65 years and there were no differences in the levels of 25(OH)D after they have been divided by age (data not shown). In this context, differences are usually evident when old and young people are compared.

Another factor that influences the plasmatic levels of 25(OH)D is race (20). In black people, skin synthesis of vitamin D is lower than in white ones owing to the great amount of melanin in their skins. Use of sun blockers exerts the same effect. In our group, we excluded four black women to try to homogenize our sample. Even though Brazilian population has a great mixture of races, the great majority of the individuals (n=31) in our sample was composed of white people, and few (n=11) were crossbred. Considering this and the fact that there was only subtle difference in skin color between them, comparison between these individuals was not performed.

The seasons of the year also influence the levels of vitamin D. One can observe this influence in the geographic regions where the seasons are well defined and thermic amplitudes between summer and winter are bigger (21,22). Our study was completed between May and October, comprising the whole winter period in the south hemisphere. It is important to stress that São Paulo is situated geographically above the tropic of Capricorn, and during the winter the average temperature reaches values between 10° C and 20° C. Our control

group showed a non significant decrease in the levels of 25(OH)D during the study.

Supplementation of vitamin D is recommended to aged patients presenting loss of bone mass, regardless its severity (24). This measure along with calcium intake represents the basic treatment of osteoporosis. Chapuy *et al.* (25) succeeded to demonstrate a reduction in the risk of femoral neck fractures in aged patients receiving only calcium and vitamin D. In the last decades, a better comprehension of the physiopathology of senile osteoporosis allowed us to recognize that the secondary hyperparathyroidism, due to low calcium intake and low levels of vitamin D, is the major responsible for osteoporosis in the elderly people. Currently, the lack of vitamin D is graded in deficiency, insufficiency, and hypovitaminosis, based in bone alterations and laboratory evaluations, such as PTH elevation (26). A concern has arisen from this classification: what are the ideal doses of vitamin D to be recommended so we can reach sufficient plasmatic levels of 25(OH)D? In the last few years, the recommended doses to people aged over 70 years has varied from 600 to 2.000 IU of cholecalciferol a day, well below the toxic doses (27). Lips *et al.* (28), in a multicentric study, observed that supplementation of 400 to 600 IU of cholecalciferol a day promoted a mean elevation of vitamin D levels of 8.6 ng/mL. Barger-Lux *et al.* (13) provided a group of healthy young men (n = 116) with cholecalciferol 1,000 IU a day for 8 weeks, and at the end of this period verified a mean elevation of plasmatic levels of 25(OH)D of 11.44 ng/mL. Our geriatric patients were provided with 7,000 IU of cholecalciferol a week for 12 weeks and presented a mean increase of 25(OH)D levels of 7.60 (\pm 6.8 SD) ng/mL quite evident after only 6 weeks of supplementation. These levels remained stable between 6 and 12 weeks, allowing us to assume that the elevation peak was reached within 6 weeks or less of supplementation. This dose was only enough to shift most part of our patients from insufficiency to hypovitaminosis.

More recently, there have been some issues regarding which factors influence the elevation of plasmatic levels of 25(OH)D after vitamin D supplementation. As the chemical process of hepatic hydroxilation is saturable,

it is expected that the individuals showing lower starting levels of 25(OH)D will present a greater increase of plasmatic levels of vitamin D. In agreement with this, Barger-Lux *et al.* (13) proposed a mathematical formula which proves that the elevation in 25(OH)D is exponential, instead of a straight line. In our study, patients presenting basal levels of 25(OH)D lower than 20 ng/mL (mean levels of 13.31 ng/mL \pm 3.1 SD), compatible with vitamin D insufficiency, reached mean values of 22.7 ng/mL \pm 4.9 SD by the end of the study. This difference was significantly higher than the observed in patients with basal levels of 25(OH)D higher than 20 ng/mL, whose vitamin D levels varied from 28.22 ng/mL \pm 5.0 SD at the beginning of the study to 33.47 ng/mL \pm 6.1 SD after 12 weeks of vitamin D supplementation. Francis *et al.* (29) studying a group of aged people between 65 and 80 years old in England to whom 1,000 IU of cholecalciferol a day were given observed a baseline plasmatic level of 25(OH)D from 14.4 ng/mL that rose to 24.4 ng/mL at the end of 6 months of treatment. By their turn, Sorva *et al.* (30), after providing elderly people with 1,000 IU a day of cholecalciferol saw elevation of 25(OH)D from 4.8 ng/mL to 22.8 ng/mL at the end of 9 months.

In addition to the starting level of 25(OH)D, weight or body fat percentage have been implicated by some authors as determinants of the variation of vitamin D levels after supplementation. Barger-Lux *et al.* (13) verified that after giving 800 IU a day of cholecalciferol for 8 weeks to a group of young adults, there was an elevation of about 5.6 ng/mL for those weighing around 55 Kg and of 3.6 ng/mL for those weighing around 85Kg. We divided the participants of our study into three groups: those with body fat percentage lower than 25%, between 25 and 38%, and higher than 38%, and observed a mean rise in the plasmatic levels of 25(OH)D of 6.2 ng/mL \pm 6.9 SD for the first group and of 8.1 ng/mL \pm 8.5 and \pm 5.3 SD, respectively, for the other two groups, meaning that no relationship between elevation of plasmatic levels of 25(OH)D and fat percentage was observed.

The same studies that observed a negative correlation between vitamin D and adipose tissue also demonstrated higher levels of PTH in the obese individuals (4-9). In our study, we did not observe any correlation either

between 25(OH)D and body fat tissue or between PTH and adiposity. In the groups divided according to body fat percentage we did not observe any changes in levels of PTH in the patients treated during the 12 weeks of study. Dividing the groups according to levels of PTH, we observed that 10 individuals (23.8%) had secondary hyperparathyroidism, with PTH levels higher than the reference values and normal calcium levels. This group also had the greatest values of bone remodeling markers (OC and CTX-s) ($p < 0.05$) and at the end of 12 weeks mean PTH levels decreased from 86.46 pg/mL to 70.81 pg/mL ($p < 0.05$) but with no significant decrease in the levels of bone remodeling markers (data not shown).

In conclusion, we did not find any correlation between elevation of plasmatic levels of 25(OH)D and body fat percentage, weight, BMI and leptin in this group of institutionalized patients. The groups with different body fat percentages had very similar elevations in the levels of 25(OH)D after vitamin D supplementation. When these patients were provided with cholecalciferol, they at most progressed to hypovitaminosis meaning that cholecalciferol 7,000 IU a week was unable to actually improve this condition. Considering that higher doses of cholecalciferol could still be safely supplemented, it should be interesting to provide these patients with a bigger dose, able to take them to vitamin D sufficiency and evaluate the correlation between this dose and body fat percentage. The peak of plasmatic elevation of 25(OH)D was seen within 6 weeks, and this short interval may be enough to evaluate the increased vitamin D levels after supplementation with oral vitamin D is started. Population-based studies are necessary to assess more safely the lack of correlation between increase of the 25(OH)D plasmatic levels after oral cholecalciferol supplementation and body fat percentage.

References

1. Riggs L, Melton LJIII. 1986 Medical progress: Involutional osteoporosis. *N Engl J Med.* 314:1676-86.
2. Kessenich CR, Rosen CJ. 1996 The Pathophysiology of Osteoporosis In: Rosen CJ (Editor). *Osteoporosis – Diagnosis and Therapeutic Principles.* Humana Press Inc. New Jersey. 47-63.
3. Corless D, Beer M, Boucher BJ, Gupta SP. 1975 Vitamin D status in long-stay geriatric patients. *Lancet.* 1:1404-6.
4. Bell NH, Epstein S, Greene A, Oexmann MJ, Shaw S. 1985 Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest.* 76:370-3.
5. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. 1988 Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int.* 43:199-201.
6. Bell NH, Shaw S, Turner RT. 1984 Evidence that 1,25 – dihydroxyvitamin D₃ inhibits the hepatic production of 25 – hydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest.* 74:1540-44.
7. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TRE. 1981 Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr.* 34:2359-63.
8. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. 1972 The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci.* 43:414-31.
9. Worstman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. 2000 Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 72:690-3.
10. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. 1994 Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J.* 308:1081-2.

11. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. 1994 The effect of vitamin D supplementation on the incidence of hip fractures in elderly people. *J Bone Miner Res.* 9(suppl 1):112.
12. Kartz BS, Jackson GJ, Hollis BW, Bell NH. 1993 Diagnostic criterion of vitamin D deficiency. *Endocrinologist.* 3:248-53.
13. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. 1998 Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int.* 8:222-30.
14. Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, *et al.* 1997 Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr.* 66:929-36.
15. Parikh JS, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, *et al.* 2004 The relationship between obesity and serum 1,25 Dihydroxy Vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(3):1196-99.
16. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. 2003 Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:157-61.
17. Sragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. 1995 Serum 25 hydroxyvitamin D₃ is related to physical activity and ethnicity but not to obesity in a multicultural workforce. *Aust N Z Med.* 25:218-23.
18. Holick M, Matsuoka LY, Wortsman J. 1989 Age, vitamin D and solar ultraviolet radiation. *Lancet.* 4:1104-5.
19. Clemens TL, Zhou XY, Myles M, Endres D, Lindsay R. 1986 Serum vitamin D₂ and vitamin D₃ metabolite concentrations and absorption of vitamin D₂ in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 63:656-60.
20. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. 1985 Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest.* 76:470-3.

21. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JAS, Mudgal S, Dawson-Huges B. 2000 Vitamin D Insufficiency and Hyperparathyroidism in a Low Income, Multiracial, Elderly Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(11):4125-30.
22. Harris SS, Dawson-Huges B. 1998 Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr.* 67:1232-36.
23. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Huges B. 1989 Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 26:1777-83.
24. Ooms ME, Ross JC, Bezemer PD, Van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. 1995 Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(4):1052-8.
25. Chapuy MC, Arlot , Duboeuf F. 1992 Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 327:1637-42.
26. Zittermann A. 2003 Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 89:552-72.
27. Vieth R. 1999 Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 69:842-56.
28. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. 1996 Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 124:400-6.
29. Francis RM, Boyle IT, Moniz C, *et al.* 1996 A comparison of the effects of alfalcidol treatment and vitamin D2 supplementation on calcium absorption in elderly women with vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 6:284-90.

30. Sorva A, Risteli J, Risteli L, Valimaki M, Tilvis R. 1991 Effect of vitamin D and calcium on markers of bone metabolism in geriatric patient with low serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Calcif Tissue Int.* 49(suppl):S88-9.

Table 1: Mean values of the main baseline parameters observed among the groups presenting different body fat percentages. 25(OH)D – plasmatic 25-hydroxy-vitamin D (ng/mL); CTX-s – Carboxy-terminal fraction of type 1 collagen; OC – Osteocalcin; PTH – Parathyroid hormone; TBF – Total body fat mass. Mean values \pm SD.

	Non treated group	Fat < 25%	25% < Fat < 38%	Fat > 38%
Age (yr)	77.5 \pm 5.1	78.7 \pm 8.2	74.4 \pm 7.2	78.8 \pm 7.0
25(OH)D (ng/mL)	24.5 \pm 7.1	18.8 \pm 6.4	22.4 \pm 10.7	24.2 \pm 7.4
PTH (pg/mL)	29.6 \pm 8.2 ^a	58.6 \pm 17.5 ^b	51.2 \pm 28.1 ^b	53.6 \pm 28.6 ^b
TBF (%)	34.8 \pm 9.0 ^a	21.9 \pm 5.2 ^b	33.0 \pm 4.4 ^a	40.7 \pm 1.2 ^c
OC (ng/mL)	25.66 \pm 8.6	26.2 \pm 8.1	40.3 \pm 22.8	34.5 \pm 14.2
CTX-s (ng/mL)	0.53 \pm 0.21	0.54 \pm 0.23	0.79 \pm 0.57	0.65 \pm 0.34
Leptin (ng/mL)	10.9 \pm 11.1 ^a	2.7 \pm 3.45 ^a	9.2 \pm 5.8 ^a	22.7 \pm 10.4 ^b

Different letters above the numbers refer to statistical differences between the groups at the same parameter ($p < 0.05$).

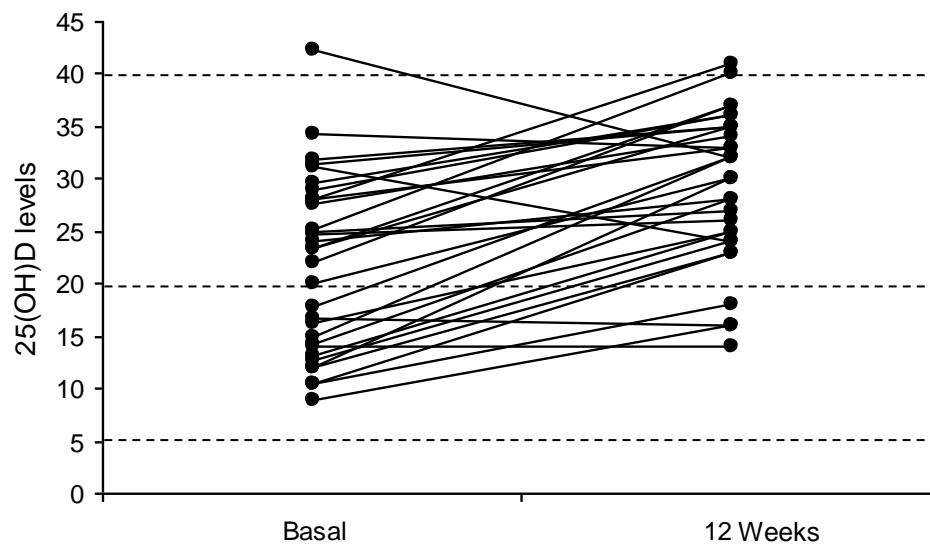


Figure 1: Basal and 12 weeks. Levels of 25(OH)D (ng/mL) in the groups treated with cholecalciferol at the beginning and the end of the study.

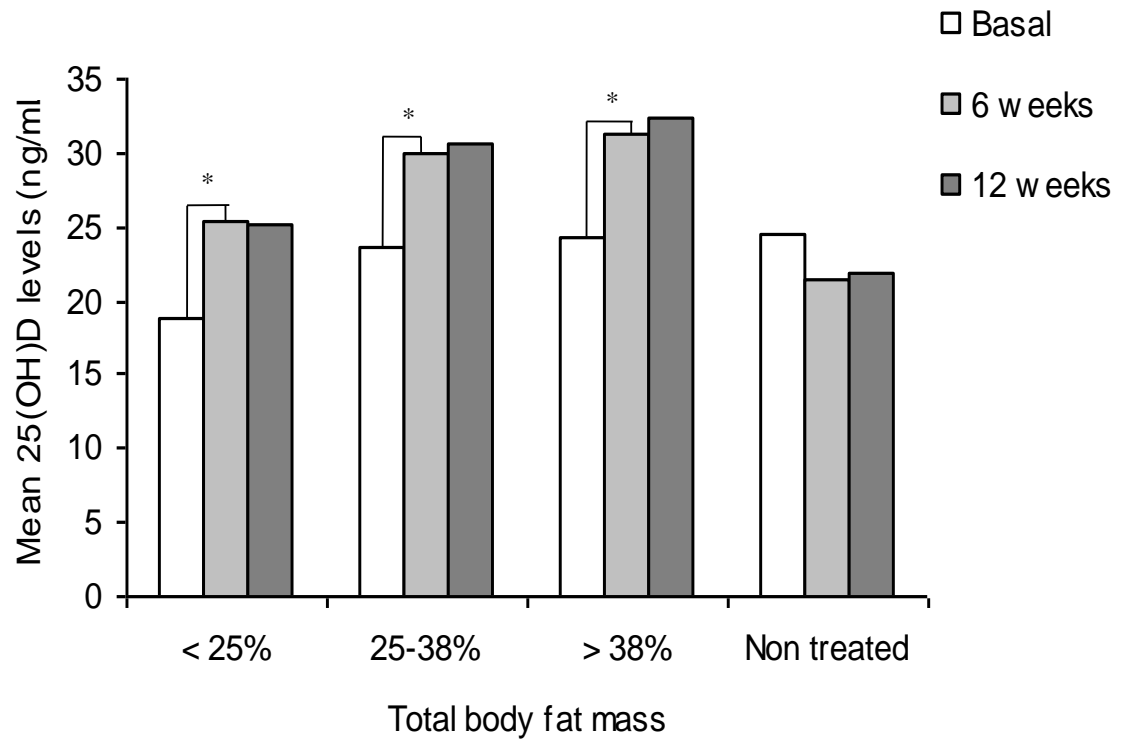


Figure 2: Elevation in the levels of vitamin D at six and twelve weeks in relation to baseline levels in the groups treated with cholecalciferol 7,000 IU/week divided by body fat percentage. * $p < 0.05$. Same data for the non treated group are shown.

Table 2: Variation in the levels of 25(OH)D, PTH, carboxy-terminal fraction of type 1 collagen (CTX-s), osteocalcin (OC) and total calcium. TBF – Total body fat mass.

	Non treated group		TBF < 25%		25%< TBF < 38%		TBF > 38%	
	Basal	12 w	Basal	12 w	Basal	12 w	Basal	12 w
25(OH)D (ng/mL)	24.5 ± 7.1	21.8 ± 9.2	18.8 ± 6.4	25.0 ± 6.0*	22.4 ± 10.7	30.5 ± 6.5*	24.2 ± 7.4	32.3 ± 7.0*
PTH (pg/mL)	29.6 ± 8.2	36 ± 12.2	58.6 ± 17.5	57.2 ± 30.5	51.2 ± 28.1	58.4 ± 25.4	53.6 ± 28.6	50.1 ± 25.1
CTX-s (ng/mL)	0.53 ± 0.2	0.51 ± 0.12	0.54 ± 0.23	0.73 ± 0.31	0.79 ± 0.57	0.67 ± 0.48	0.65 ± 0.34	0.52 ± 0.33
OC (ng/mL)	25.6 ± 8.6	27.1 ± 8.1	26.2 ± 8.1	35.1 ± 18.1	40.2 ± 22.8	40.9 ± 20.8	34.5 ± 14.2	33.9 ± 16.6
Ca T (mg/dL)	8.8 ± 0.3	8.9 ± 0.2	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.2	8.8 ± 0.4	8.8 ± 0.3	8.84 ± 0.4	8.8 ± 0.3

* Significantly different ($p < 0.05$), from basal to 12 weeks.

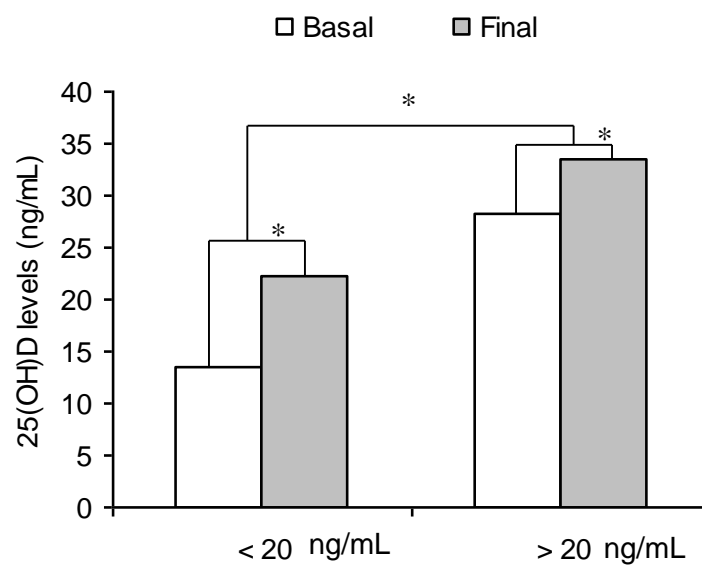


Figure 3: Variation of the levels of 25(OH)D among the groups of patients that received cholecalciferol distributed by their initial values of 25(OH)D: lower than 20 ng/ml (left) and higher than 20 ng/mL (right). * $p < 0.05$.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Encontramos motivação na realização deste trabalho devido ao fato de vários estudos recentes virem apresentando dados sugerindo que indivíduos obesos apresentam taxas de 25(OH)D plasmáticas inferiores quando comparados a indivíduos mais magros (11,13,14,54,58). Tais estudos justificam este fato pelo estoque da vitamina D em tecido adiposo. Os primeiros relatos desta observação datam da década de 70 (13). Mais recentemente, até mesmo pela melhora metodológica na dosagem da vitamina D, muitos trabalhos têm sido publicados não só retratando esta relação com a obesidade, mas também, de uma forma mais ampla, redefinindo o conceito de carência da vitamina e alertando para a alta prevalência de insuficiência de vitamina D em todo o mundo (21,33).

Arunabh *et al.* (11), em sua última publicação em 2003, estudaram 410 mulheres e observaram que havia uma sutil diferença nos níveis basais de 25(OH)D entre obesas e magras e sugeriu que a dose de reposição do colecalciferol na obesa deveria ser maior pois, para que fosse atingido o equilíbrio dinâmico da medicação, a obesa iria requerer doses maiores para promover elevação plasmática semelhante à da magra. Com o objetivo de ajudar a responder a este questionamento, realizamos o presente estudo. Trabalhamos com um grupo de idosos institucionalizados pois, conforme apontam vários estudos, representam o grupo de maior risco e também pelo fato de representarem uma população praticamente isolada e submetida a hábitos semelhantes. Tanto é um grupo de risco que, na casa de repouso onde trabalhamos, constatamos que quase metade apresentava insuficiência de vitamina D, mesmo considerando que não incluímos no estudo os idosos acamados ou com doenças mais graves, o que certamente aumentaria ainda mais esse número. Além disso, o número de fraturas de colo do fêmur, que representa a principal complicação da osteoporose e que sabemos ter íntima relação com a carência de vitamina D nesta faixa etária, é da ordem de 3 a 4 por ano nesta casa de repouso que conta com cerca de 110 abrigados, número

este que traz grande preocupação. Não trabalhamos com extremos de peso (obesos graves X magros), pois, além da dificuldade de reunirmos um número suficiente de participantes, consideramos que não são a maior parte da população e por isso seria mais útil consideramos a variação de peso em que se enquadra habitualmente a maioria das pessoas.

Não achamos correlação entre a elevação plasmática da 25(OH)D com a porcentagem de gordura corpórea, peso, IMC e leptina. As elevações foram muito semelhantes entre os mais magros e os mais obesos, de modo que sugerimos não ser necessário considerar-se o peso no momento de fazermos reposição de vitamina D.

A dose de colecalciferol que administramos, de 7.000 UI por semana, está amplamente embasada na literatura, a qual tem preconizado doses de 400 a 2.000 UI por dia para idosos. No ambulatório de Doenças Osteometabólicas da UNIFESP utiliza-se habitualmente reposição de colecalciferol na dose de 1.000 UI por dia ou 7.000 UI por semana para idosos com osteopenia /osteoporose. Conforme constatamos, estas doses são incapazes de promoverem aumentos expressivos nos níveis plasmáticos da 25(OH)D (16). É bem verdade que os pacientes com níveis iniciais de 25(OH)D mais baixos apresentam elevação proporcionalmente maior que os indivíduos com níveis iniciais maiores, mas ainda assim os nossos participantes que tinham insuficiência da vitamina D no início apresentaram elevação de 10,15 ng/mL e passaram apenas ao patamar de hipovitaminose, não de suficiência da vitamina. Raros são os trabalhos que mostraram hipercalcemia/hipercalcúria com dose de 2.000 UI por dia de colecalciferol sem que o paciente tivesse um hiperparatiroidismo primário oculto; a maioria só começa a observar complicações com doses acima de 10.000 UI por dia. Em nosso ambulatório de Doenças Osteometabólicas, na UNIFESP, nunca observamos nenhum caso de intoxicação com dose de 7.000 UI por semana. Aliás, em nosso estudo, utilizando-se esta dose de colecalciferol, não observamos queda significativa dos níveis de PTH nem dos marcadores de remodelação óssea, o que sugere que poderia ser utilizada uma dose maior da vitamina. Para constatar a suficiência da dosagem utilizada é necessária a realização de exames laboratoriais, como a dosagem de PTH, um marcador sensível da falta de

cálcio e vitamina D no organismo, ou mesmo a dosagem da 25(OH)D. Sem esses exames, corremos o risco de estar subtratando nossos pacientes e não fazendo a prevenção de forma apropriada.

Como os idosos têm a síntese cutânea da vitamina D diminuída e esta constitui a principal forma de obtenção dessa vitamina para o organismo, esses indivíduos acabam ficando dependentes de fontes alimentares que, por sua vez, são escassas e freqüentemente insuficientes para repor suas necessidades. Por isso, é de extrema importância o enriquecimento de alimentos com vitamina D. Em alguns países, como os Estados Unidos, encontra-se grande variedade de produtos alimentícios enriquecidos e por isso o aporte de vitamina D de sua população tem melhorado, quando comparado às populações européias. Consideramos importante, em vista disso, alertar as autoridades para criação de incentivos a esta prática, pois seria de grande alcance para a população e de interesse para a saúde pública. Não devemos esquecer, também, da importância de um melhor aporte de cálcio na dieta, pois o principal papel da vitamina D é favorecer o aumento da absorção intestinal deste elemento. Vimos que, no grupo estudado, não avaliando de forma individual mas sim pelo que era oferecido aos abrigados, a ingestão de cálcio na alimentação era baixa e isso deve ter contribuído para ausência de queda do PTH e dos marcadores de remodelação óssea. Como nosso objetivo principal era avaliar elevação plasmática da vitamina D, decidimos por não fazer administração concomitante de cálcio.

A osteoporose representa hoje uma das grandes preocupações na população idosa. O aumento da expectativa de vida global fez com que o contingente de casos de osteoporose alcançasse grande dimensão. Em idosos, como já discutido anteriormente, há íntima relação com a carência de vitamina D, porém não vemos recomendação específica em consensos para a dosagem desta vitamina. Como é sabido, a não dosagem do PTH inviabiliza o diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário e a não dosagem da vitamina D impossibilita o diagnóstico de carência dessa vitamina. Neste trabalho ficou claro que adoção de uma medida genérica de suplementação de colecalciferol para os idosos estudados não chegou a promover um resultado satisfatório do ponto de vista laboratorial para todos. Sem a dosagem da 25(OH)D não temos

idéia do quanto o indivíduo necessita desta vitamina. Pode ser que 1.000 UI ao dia seja suficiente para alguns, mas para outros não. Isto reforça a necessidade de conduta individualizada com exames para que, assim, possamos fazer um trabalho preventivo ou terapêutico adequado.

CONCLUSÕES

Ao final deste trabalho, podemos concluir que:

- A prevalência de insuficiência de vitamina D no grupo de idosos institucionalizados estudado é alta, atingindo 40,47% dos participantes;

- A dose de 7.000 UI por semana de colecalciferol, administrada aos pacientes, mostrou-se incapaz de promover normalização dos níveis de 25(OH)D, pois, ao final do estudo, apenas 2 pacientes tratadas chegaram ao patamar de suficiência da vitamina. Esta dose também foi incapaz de diminuir os níveis de PTH e dos marcadores de remodelação óssea avaliados;

- O platô da elevação plasmática da 25(OH)D foi visto em 6 semanas, podendo este curto período ser utilizado para avaliação da elevação promovida por uma suplementação de vitamina D, e

- Não há correlação entre a elevação da 25(OH)D plasmática com a porcentagem de gordura corpórea, peso, IMC ou leptina, pois, como se viu, a elevação foi semelhante entre os grupos divididos por porcentagem de gordura corporal e, desta forma, dose de suplementação de colecalciferol pode estar sendo indicada para os idosos com insuficiência da vitamina D sem que se leve em consideração a adiposidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lips P, Obrant KJ. The pathogenesis and treatment of hip fractures. *Osteoporos Int* 1991;1:218-31.
2. Hordon LD, Peacock M. Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Miner* 1990;11:247-59.
3. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures. *Eur J Clin Invest* 1996;26:436-42.
4. Melton III LJ, Atkinson EJ, O' Connor MK, O' Fallon WM, Riggs BL. Determinants of bone loss from the femoral neck in women of different ages. *J Bone Miner Res* 2000;15:24-31.
5. van der Wielen RPJ, Lowik MRH, van der Berg, de Groot LCPGM, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-10.
6. Thomas MK, Llyod-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;338:777-83.
7. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.
8. Gloth III FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274:1683-86.
9. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-5.

10. Omdahl JL, Garry PJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwin JS. Nutritional status in a healthy elderly population : vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1225-33.
11. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157-61.
12. Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr* 1997;66:929-36.
13. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TRE. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2359-63.
14. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988;43:199-201.
15. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intake: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
16. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.
17. Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors and biological response. *Endocr Ver* 1982;3:331-66.
18. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1985;76:470-3.
19. McDonnell DP, Pike JW, O' Malley BW. The vitamin D receptor: a primitive steroid receptor related to thyroid hormone receptor. *J Steroid Biochem* 1988;30:41-6.

20. Kumar R. Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Physiol Rev* 1984;64:478.
21. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
22. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1992;13:719-64.
23. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):362-71.
24. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989;320:980-91.
25. Brow EM. PTH secretion *in vivo* and *in vitro*. *Miner Electrolyte Metab* 1982;8:130-50.
26. D'Amour P, Palardy J, Bahsali G. The modulation of circulating parathyroid hormone immunoheterogeneity in man by ionized calcium concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:525-32.
27. Parfitt Am, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon CG. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1014-31.
28. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Eng J Med* 1998;338:828-9.
29. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Huges B, Pols HAP, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999;9:394-7.
30. McKenna M. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
31. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis among free-living postmenopausal women referred to an

- osteoporosis outpatient clinic in Northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999;9:2269.
32. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez A, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing* 1989;18:392-7.
33. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22(4):477-51.
34. Pun KK, Wong FWH, Wang C, Lau P, Pun WK, Chow SP, Cheng CL, Leong JCY, Yuong RTT. Vitamin D status among patients with fractured neck of femur in Hong Kong. *Bone* 1990;11:365-8.
35. Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJM, Rubertus A, van der Vijgh WJF, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fractures and elderly control subjects. *Am J Clin Nutr* 1987;46:1005-10.
36. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV, Lindsay R, Clemens TL, Bilezikian JP. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner* 1989;4:283-91.
37. Dawson-Huges B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer J. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115:505-12.
38. Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1999;51:217-21.
39. Demiaux B, Arlot ME, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum osteocalcin is increased in patients with osteomalacia: correlations with biochemical and histomorphometric findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1146-51.

40. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. Bone histomorphometry standardization of nomenclature, symbols and units. *J Bone Miner Res* 1987;2:595-10.
41. Parfitt AM, Rao DS, Stanciu J, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B. Irreversible bone loss in osteomalacia: comparison of radial photon absorptiometry with iliac bone histomorphometry during treatment. *J Clin Invest* 1985;76:2403-12.
42. Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, Ehrens R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, Tyndall A, Theiler R. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:54-8.
43. Ray NF, Chan JK, Thamer M. Medical expenditures for the treatment of Osteoporosis fractures in the United States in 1995. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-68.
44. Chel VGM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothrost AA, Meulemans CCI, Lips P. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998;13:1238-42.
45. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;7:373-8.
46. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-8.
47. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Nuotio I, Irjala K, Viikari J. The effect of conventional vitamin D supplementation on serum 25(OH)D concentration is weak among peripubertal Finnish girls: a 3 year prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:431-7.

48. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sorensen OH. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr* 2001;86(suppl.1):S97-S103.
49. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brum J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Eng J Med* 1992;327:1637-42.
50. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on bodyweight and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-38.
51. Eastell R, Yergey AL, Vieira NE, Cedel SL, Kumar R, Riggs BL. Interrelationship among vitamin D metabolism, true calcium absorption, parathyroid function and age in women: evidence of an age-related intestinal resistance to 1,25(OH)₂D action. *J Bone Miner Res* 1991;6:125-32.
52. Sherman SS, Hollis BW, Tobin J. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:405-13.
53. Dawson-Huges B, Harris SS, Finneran S, Rasmussen HM. Calcium absorption responses to calcitriol in black and white premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3068-72.
54. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 1998;8:222-30.
55. Lumb Y, Mawer EB, Stanbury SW. The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure: a study of the physiology of vitamin D in man. *Am J Med* 1971;50:421-31.

56. Rosenstreich SJ, Rich C, Volwiler W. Deposition and release of vitamin D₃ from body fat: evidence for a storage site in the rat. *J Clin Invest* 1971;50:679-87.
57. Worstman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
58. Parikh JS, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, *et al.* The relationship between obesity and serum 1,25 Dihydroxy Vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1196-99.
59. Zemel MB. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J Am Coll Nutr* 2002;21:146-51.
60. Saraiva GL, Ramos, JR, Quirino, LM, Kunii I, Lui VA, Borba VCZ *et al.* High prevalence of vitamin deficiency and hyperparathyroidism in elderly population from the city of São Paulo, Brazil. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl.1):S458.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA: “ESTUDO DA NECESSIDADE DE ADEQUAÇÃO DA DOSE DE COLECALCIFEROL EM IDOSOS DE ACORDO COM SUA MASSA ADIPOSITIVA”.

O objetivo deste estudo é verificarmos os pacientes com falta de Vitamina D. Esta vitamina é importante para evitar osteoporose. Para isso é necessário fazer exame de sangue (20 ml) uma vez por mês durante três meses.

O único desconforto pode ser pequena dor no momento da coleta. Caso seja confirmada a falta de Vitamina D, esta será fornecida em forma de gotas que deverá ser tomada uma vez por semana.

Será preciso ainda realizar densitometria óssea, exame este que é parecido com exame de Raio X, para vermos o grau de fraqueza dos ossos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. Marcelo HS Canto Costa** que pode ser encontrado na Rua Pedro de Toledo, 718, no 12º andar, telefone 5084-5231; Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar- conjunto 14, FONE: 5571 – 1062; FONE/FAX : 5539 – 7162.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Não haverá nenhuma despesa para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Eu, Marcelo Henrique da S. Canto Costa, pesquisador principal do estudo, tenho o compromisso de utilizar os dados do material coletado somente para esta pesquisa.

Eu discuti com o Dr. Marcelo HS Canto Costa sobre minha decisão em participar neste estudo. Ficam claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição.

Assinatura do paciente ou representante legal

Assinatura de testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

DATA ___/___/___

Tabela 1: Dados gerais dos pacientes estudados, agrupados por porcentagem de gordura corporal.

Grupo 1: PGC < 25 %													
Paciente	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)	Ca i 1 (mmol/L)	Ca i 3 (mmol/L)	Ca T 1 (mg/dL)	Ca T 3 (mg/dL)	Alb (g/L)	Creat (mg/dL)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	Mg (mg/dL)
1	75	39	1,34	21,72	1,30	1,34	8,6	8,7	3,8	1,2	18	8	1,9
2	81	39	1,50	17,33	1,31	1,33	8,9	9,1	4,3	1,0	19	14	1,6
3	88	47	1,45	22,35	1,28	1,30	8,7	8,8	4,4	1,3	17	19	2,0
4	92	44	1,38	23,10	1,31	1,32	8,9	9,0	4,4	1,2	20	18	2,1
5	76	52	1,69	18,21	1,21	1,25	8,4	8,4	4,0	1,2	18	12	2,0
6	78	35,5	1,35	19,48	1,25	1,28	8,7	8,6	4,4	1,1	23	15	2,1
7	67	50	1,61	19,29	1,35	1,33	9,0	8,8	4,6	1,2	17	13	2,0
8	72	51	1,60	19,92	1,37	1,35	9,6	9,3	4,8	1,4	21	20	2,0
9	91	49	1,45	23,31	1,28	1,30	8,9	9,1	4,4	1,1	18	12	2,0
10	73	72	1,62	27,43	1,31	1,29	8,8	8,6	4,4	1,2	19	22	1,7
11	73	53	1,57	21,50	1,33	1,30	8,8	8,8	4,2	1,2	17	15	2,1
Grupo 2: 25 % < PGC < 38 %													
12	68	68	1,56	27,94	1,37	1,35	9,1	9,0	4,4	1,2	16	21	2,3
13	80	70	1,64	26,03	1,25	1,28	8,4	8,4	3,5	1,1	14	13	1,8
14	73	42,5	1,45	20,21	1,33	1,30	8,8	8,5	4,4	1,2	20	18	2,1
15	69	80	1,56	32,87	1,28	1,32	8,5	8,7	3,8	1,3	9	11	1,7
16	76	52,3	1,48	23,88	1,35	1,33	8,9	9,1	4,6	1,0	11	9	2,3
17	71	50	1,54	21,08	1,32	1,30	8,9	8,8	4,1	0,9	18	14	1,9
18	80	93	1,72	31,44	1,36	1,34	9,4	9,2	4,5	1,3	24	18	2,2
19	88	52	1,41	26,16	1,33	1,35	8,9	9,3	4,2	1,2	21	15	1,9
20	65	69	1,48	31,50	1,31	1,29	9	8,8	4,6	0,9	16	13	1,9
21	80	48	1,53	20,50	1,35	1,35	9,6	9,4	4,7	1,0	18	7	2,1
Grupo 3: PGC > 38 %													
22	77	57	1,57	23,12	1,39	1,38	9,5	9,3	4,5	1,2	16	6	1,9
23	74	55	1,58	22,03	1,29	1,32	8,8	9,0	4,3	1,0	17	13	2,1
24	82	70	1,49	31,53	1,23	1,25	8,6	8,9	4,2	1,0	17	13	1,8
25	76	75	1,43	36,68	1,21	1,25	8,4	8,4	4,0	1,2	14	13	2,0
26	77	74	1,51	32,45	1,21	1,23	8,5	8,5	4,1	1,0	17	21	2,1
27	77	70	1,47	32,39	1,34	1,31	9,4	9,2	4,8	1,0	24	25	2,0
28	87	50	1,56	20,55	1,34	1,36	9,2	9,4	4,6	0,9	19	17	2,1
29	89	61	1,45	29,01	1,23	1,28	8,7	8,7	4,2	0,9	18	14	2,2
30	65	70	1,76	22,60	1,28	1,34	8,5	8,6	4,1	0,9	17	12	2,1
31	84	82	1,53	35,03	1,35	1,31	9,1	8,8	4,4	1,3	20	14	2,2
Grupo Controle													
32	76	50	1,56	20,55	1,35	1,37	8,8	8,8	4,4	0,9	13	10	2,2
33	83	56	1,52	24,24	1,22	1,25	8,6	8,6	4,3	1,0	19	10	2,2
34	75	71	1,55	29,76	1,29	1,27	8,6	8,6	4,4	1,0	18	24	2,3
35	83	48	1,50	21,33	1,30	1,30	9,1	9,1	4,3	1,0	21	13	2,0
36	73	54	1,49	24,32	1,30	1,33	8,8	8,8	4,2	1,1	21	16	1,9
37	72	39	1,58	15,62	1,38	1,35	9,6	9,6	4,7	1,1	23	14	1,9
38	82	58	1,54	24,46	1,38	1,36	9,2	9,2	4,4	1,1	15	12	2,1
39	69	54	1,53	23,07	1,40	1,38	9,3	9,3	4,3	1,4	21	21	2,0
40	80	43	1,50	19,11	1,33	1,35	8,8	8,8	3,8	1,0	20	17	2,0
41	84	64	1,51	28,07	1,36	1,34	9,3	9,3	4,6	1,2	20	19	1,8
42	76	81	1,57	32,86	1,26	1,28	8,8	8,8	4,2	1,1	22	10	1,9

IMC – Índice de massa corpórea; Ca i – Cálcio iônico; Ca T – Cálcio total; Alb – Albumina; Creat – Creatinina; Mg – Magnésio sérico; PGC – Porcentagem de gordura corporal. 1 = basal e 3 = 12 semanas.

Tabela 2: Dosagens da 25(OH)D e PTH basais, intermediários e finais, marcadores de remodelação óssea basais e finais, leptina e porcentagem de gordura corporal dos pacientes estudados, agrupados por porcentagem de gordura corporal.

Grupo 1: PGC < 25 %												
Paciente	Vit D1 (ng/mL)	Vit D2 (ng/mL)	Vit D3 (ng/mL)	PTH 1 (pg/mL)	PTH 2 (pg/mL)	PTH 3 (pg/mL)	OC1 (ng/mL)	OC3 (ng/mL)	CTXs 1 (ng/mL)	CTXs 3 (ng/mL)	Leptina (ng/mL)	% FAt
1	14	13	14	96,7	108,2	137	43,3	46,8	0,98	1,10	2,0	28,5
2	23	36	35	53,3	72,1	80,1	26,7	81,9	0,58	0,871	4,0	23,9
3	17	28	32	48,9	53,0	42,1	20,8	27,8	0,58	1,22	12,5	27,0
4	10	19	23	52,5	60,0	57,1	31,1	41,9	0,64	0,78	1,5	23,9
5	12	23	23	77,9	50,3	59,6	27,4	27,6	0,59	0,47	1,0	16,1
6	24	28	27	73,8	46,3	50,9	16,5	25,4	0,29	1,04	0,3	19,8
7	16	20	16	52,9	64,2	59,4	22,6	32,7	0,50	0,52	0,1	11,2
8	24	32	28	45,2	37,1	47,9	30	23,8	0,70	0,49	1,1	17,3
9	31	30	24	62,0	66,9	26,8	33,31	42,5	0,37	0,53	1,7	24,5
10	20	26	30	40,3	39,7	27,5	14,9	16,7	0,11	0,22	5,2	24,1
11	12	24	24	41,3	52,1	40,9	21,7	27,7	0,56	0,80	1,0	24,7
Grupo 2: 25 % < PGC < 38 %												
12	31	34	35	19,8	25,0	19,1	16,6	19,8	0,23	0,22	3,8	25,6
13	14	27	28	28,0	29,2	36,4	22,0	29,8	0,54	0,41	0,8	25,4
14	31	39	35	29,7	56,0		27,7		0,31		11,9	29,9
15	9,0	20	16	93,7	69,5	40,2	45,5	53,3	0,83	0,58	6,1	36,3
16	42	31	32	72,7	81,0	79,8	42,9	37,6	1,88	1,41	9,5	34,7
17	15	22	32	97,1	57,3	55,0	66,6	56,6	0,55	0,50	8,2	35,9
18	12	22	30	54,6	55,2	56,6	55,7	49,3	1,28	0,77	10,3	37,1
19	25	41	40	48,0	79,4	47,0	22,0	27,9	0,52	0,47	21,1	37,2
20	28	32	33	25,69	34,9	37,7	19,4	14,1	0,25	0,13	14,9	34,3
21	16	23	25	43,21	76,7	103,8	84,2	80,1	1,49	1,50	5,7	33,7
Grupo 3: PGC > 38 %												
22	23	32	37	100,2	89,5	83,0	24,0	30,0	0,51	0,76	17	39,5
23	27	32	34	48,4	49,3	43,5	44,2	60,4	0,79	0,70	9,1	38,2
24	13		25	93,9		75,2	55,3	24,5	1,00	0,22	28,2	42,2
25	10	19	18	84,7	104,3	93,8	60,8	64,2	1,40	1,29	32	40,3
26	22	35	37	45,5	40,0	36,7	25,3	26,8	0,48	0,33	41,9	44,3
27	29	32	36	35,4	38,4	31,7	31,5	21,7	0,55	0,21	25,5	40,0
28	28	41	41	35,1	48,8	48,7	25,2	27,8	0,63	0,53	10,6	38,9
29	24	28	26	34,0	40,6	26,2	19,4	18,2	0,15	0,30	29	43,6
30	34	34	33	17,4	28,5	21,3	25,0		0,45	0,33	13,4	40,1
31	29	29	36	41,3	42,3	40,7	33,9	31,9	0,52	0,50	20,5	40,6
Grupo Controle												
32	17	17	22	20,5	37,7	29,6	32,8	33,4	0,56	0,41	3,3	31,4
33	30	25	23	38,0	32,3	32,6	14,6	16,4	0,64	0,67	1,5	37,5
34	14	15	12	37,9	58,6	53,6	23,2	19,3	0,34	0,27	38,1	46,8
35	31	30	23	17,0	34,6	24,4	24,8	26,1	0,37	0,49	8,4	36,6
36	26	17	20	26,9	53,7	37,7	18,6	19,2	0,29	0,49	9,6	35,5
37	32	23	42	35,9	39,9	38,0	25,7	26,5	0,52	0,51	0,03	11,5
38	20	23	18	23,7	43,1	33,7	25,5	32,0	0,51		9,4	36,7
39	33	22	16	35,0	35,5	35,4	22,0	26,4	0,42	0,64	4,3	31,8
40	14		10	25,3	31,2	27,2	47,3	44,1	0,83	0,66	5,8	34
41	28	21	34	41,2	54,8	62,2	20,7	21,0	0,38	0,42	20,4	36,3
42	22	21	20	24,5	34,4	20,8	26,6	33,3	0,96	0,49	19,2	44,8

Vit D – 25(OH)D; PTH – Molécula intacta do paratormônio; OC – Osteocalcina; CTX-s – Fragmento carboxiterminal do telopeptídeo sérico; % Fat – Porcentagem de gordura corporal (PGC). 1 = basal; 2 = 6 semanas; 3 = 12 semanas.

Tabela 3: Estatísticas descritivas nos grupos pacientes e controle – parâmetros laboratoriais.

Variável	Grupo	Média	Mediana	DP	EP	Min	Max	N
Ca i (mmol/L)	Controle	1,32	1,33	0,06	0,02	1,22	1,40	N=11
	TGC<25%	1,30	1,31	0,04	0,01	1,21	1,37	N=11
	25%<TGC<38%	1,32	1,33	0,04	0,01	1,25	1,37	N=10
	TGC > 38%	1,29	1,28	0,06	0,02	1,21	1,39	N=10
Ca T (mg/dL)	Controle	8,99	8,80	0,33	0,10	8,60	9,60	N=11
	TGC<25%	8,81	8,80	0,37	0,11	8,00	9,60	N=11
	25%<TGC<38%	8,95	8,90	0,36	0,11	8,40	9,60	N=10
	TGC > 38%	8,84	8,75	0,45	0,14	8,10	9,50	N=10
Alb (g/L)	Controle	4,33	4,30	0,23	0,07	3,80	4,70	N=11
	TGC<25%	4,34	4,40	0,27	0,08	3,80	4,80	N=11
	25%<TGC<38%	4,28	4,40	0,38	0,12	3,50	4,70	N=10
	TGC > 38%	4,32	4,25	0,25	0,08	4,00	4,80	N=10
Creat (mg/dL)	Controle	1,08	1,10	0,13	0,04	0,90	1,40	N=11
	TGC<25%	1,19	1,20	0,10	0,03	1,00	1,40	N=11
	25%<TGC<38%	1,11	1,15	0,15	0,05	0,90	1,30	N=10
	TGC > 38%	1,04	1,00	0,14	0,04	0,90	1,30	N=10
TGO (U/L)	Controle	19,36	20,00	3,01	0,91	13,00	23,00	N=11
	TGC<25%	18,82	18,00	1,89	0,57	17,00	23,00	N=11
	25%<TGC<38%	16,70	17,00	4,55	1,44	9,00	24,00	N=10
	TGC > 38%	17,90	17,00	2,68	0,85	14,00	24,00	N=10
TGP (U/L)	Controle	15,09	14,00	4,76	1,44	10,00	24,00	N=11
	TGC<25%	15,27	15,00	4,12	1,24	8,00	22,00	N=11
	25%<TGC<38%	13,90	13,50	4,31	1,36	7,00	21,00	N=10
	TGC > 38%	14,80	13,50	5,20	1,65	6,00	25,00	N=10
Mg (mg/dL)	Controle	2,03	2,00	0,16	0,05	1,80	2,30	N=11
	TGC<25%	1,95	2,00	1,16	0,05	1,60	2,10	N=11
	25%<TGC<38%	2,02	2,00	0,21	0,07	1,70	2,30	N=10
	TGC > 38%	2,05	2,10	1,13	0,04	1,80	2,20	N=10

Tabela 4: Estatísticas descritivas nos grupos pacientes e controle – Idade e IMC.

Variável	Grupo	Média	Mediana	DP	EP	Min	Max	N
Idade (anos)	Controle	77,55	76,00	5,13	1,55	69,00	84,00	N=11
	TGC<25%	78,73	76,00	8,29	2,50	67,00	92,00	N=11
	25%<TGC<38%	74,44	73,00	7,26	2,42	65	88	N=10
	TGC > 38%	78,8	77,00	7	2,21	65	89	N=10
IMC (Kg/m ²)	Controle	23,94	24,24	4,93	1,49	15,62	32,86	N=11
	TGC<25%	21,24	21,50	2,84	0,86	17,33	27,43	N=11
	25%<TGC<38%	25,57	26,03	4,64	1,55	20,21	32,87	N=10
	TGC > 38%	28,54	30,27	5,95	1,88	20,55	36,68	N=10

Tabela 5: Estatísticas descritivas nos grupos pacientes e controle – níveis de Vitamina D (ng/mL).

Grupo	Tempo	Média	Mediana	DP	EP	Min	Max	N
Controle	Inicial	24,54	26,20	7,15	2,16	14,00	33,00	N=11
	6 sem	21,40	21,50	4,38	1,38	15,00	30,00	N=10
	12 sem	21,82	20,00	9,22	2,78	10,00	42,00	N=11
TGP<25%	Inicial	18,86	17,90	6,47	1,95	10,00	31,10	N=11
	6 sem	25,36	26,00	6,50	1,96	13,00	36,00	N=11
	12 sem	25,09	24,00	6,32	1,90	14,00	35,00	N=11
25%<TGP<38%	Inicial	22,49	20,70	10,75	3,40	9,00	42,00	N=10
	6 sem	29,10	29,00	7,46	2,36	20,00	41,00	N=10
	12 sem	30,60	32,00	6,57	2,08	16,00	40,00	N=10
TGP>38%	Inicial	24,23	26,20	7,44	2,35	10,40	34,20	N=10
	6 sem	31,33	32,00	5,96	1,99	19,00	41,00	N=9
	12 sem	32,30	35,00	7,06	2,23	18,00	41,00	N=10

Tabela 6: Estatísticas descritivas nos grupos pacientes e controle – PTH (pg/mL).

Grupo	Tempo	Média	Mediana	DP	EP	Min	Max	N
Controle	Inicial	29,65	26,98	8,23	2,48	17,0	41,2	N=11
	6 sem	41,48	37,75	9,81	2,96	31,2	58,6	N=11
	12 sem	35,97	33,70	12,27	3,70	20,8	62,2	N=11
TGP<25%	Inicial	58,65	52,92	17,54	5,29	40,31	96,75	N=11
	6 sem	59,12	53,01	19,62	5,92	37,17	108,2	N=11
	12 sem	57,25	50,95	30,54	9,21	26,81	137,0	N=11
25%<TGP<38%	Inicial	51,28	45,63	28,09	8,88	19,80	97,18	N=10
	6 sem	56,51	62,82	23,60	8,34	25,08	81,03	N=8
	12 sem	52,88	47,09	25,43	8,48	19,10	103,8	N=9
TGP>38%	Inicial	53,63	43,41	28,61	9,05	17,49	100,2	N=10
	6 sem	54,97	44,73	26,98	9,54	28,53	104,3	N=8
	12 sem	50,12	42,15	25,12	7,95	21,35	93,88	N=10

Tabela 7: Estatísticas descritivas nos grupos pacientes e controle – Osteocalcina (ng/mL).

Grupo	Tempo	Média	Mediana	DP	EP	Min	Max	N
Controle	Inicial	25,66	24,84	8,60	2,59	14,6	47,3	N=11
	12 sem.	27,11	26,45	8,18	2,47	16,4	44,1	N=11
TGP<25%	Inicial	26,25	26,74	8,17	2,46	14,91	43,38	N=11
	12 sem.	35,12	27,73	18,12	5,46	16,70	81,94	N=11
25%<TGP<38%	Inicial	40,29	35,32	22,87	7,23	16,64	84,22	N=10
	12 sem.	40,98	37,62	20,82	6,94	14,16	80,12	N=9
TGP>38%	Inicial	34,52	28,45	14,25	4,51	19,45	60,82	N=10
	12 sem.	33,99	27,80	16,63	5,54	18,28	64,27	N=9

Tabela 8: Estatísticas descritivas nos grupos pacientes e controle – CTX (ng/mL).

Grupo	Tempo	Média	Mediana	DP	EP	Min	Max	N
Controle	Inicial	0,53	0,51	0,21	0,06	0,30	0,96	N=11
	12 sem.	0,51	0,50	0,12	0,04	0,27	0,67	N=10
TGP<25%	Inicial	0,54	0,58	0,23	0,07	0,11	0,98	N=11
	12 sem.	0,73	0,78	0,31	0,09	0,22	1,22	N=11
25%<TGP<38%	Inicial	0,79	0,55	0,57	0,18	0,23	1,88	N=10
	12 sem.	0,67	0,50	0,48	0,16	0,14	1,50	N=9
TGP>38%	Inicial	0,65	0,54	0,34	0,11	0,15	1,40	N=10
	12 sem.	0,52	0,42	0,33	0,10	0,22	1,29	N=10

Tabela 9: Estatísticas descritivas nos grupos pacientes e controle – Leptina (ng/mL).

Variável	Grupo	Média	Mediana	DP	EP	Min	Max	N
Leptina	Controle	10,91	8,40	11,15	3,36	0,03	38,10	N=11
	TGP<25%	2,76	1,50	3,57	1,08	0,10	12,50	N=11
	25%<TGP<38%	9,23	8,85	5,82	1,84	0,80	21,10	N=10
	TGP>38%	22,72	23,00	10,48	3,31	9,10	41,90	N=10

Tabela 10: Estatísticas descritivas nos grupos pacientes e controle – Porcentagem de gordura.

Variável	Grupo	Média	Mediana	DP	EP	Min	Max	N
% gordura	Controle	34,81	36,30	9,08	2,74	11,50	46,80	N=11
	TGP<25%	21,91	23,90	5,20	1,57	11,20	28,50	N=11
	25%<TGP<38%	33,01	34,50	4,48	1,42	25,40	37,20	N=10
	TGP>38%	40,77	40,20	1,99	0,63	38,20	44,30	N=10

Tabela 11: Matriz de correlação de Pearson. Os valores em negritos revelam a presença de correlação significativa.

		Idade	IMC	Vit D1	PTHi 1	OC 1	CTX-s 1	Leptina	% Fat
Idade	Correlação	1							
	p-valor	,							
IMC	Correlação	0,029	1						
	p-valor	0,856	,						
Vit D 1	Correlação	-0,071	-0,131	1					
	p-valor	0,656	0,407	,					
PTHi 1	Correlação	0,018	0,051	-0,392	1				
	p-valor	0,911	0,747	0,010	,				
OC 1	Correlação	0,006	0,090	-0,392	0,455	1			
	p-valor	0,971	0,569	0,010	0,002	,			
CTX-s 1	Correlação	0,052	0,110	-0,197	0,391	0,734	1		
	p-valor	0,746	0,487	0,211	0,010	0,000	,		
Leptina	Correlação	0,121	0,715	-0,044	0,049	0,086	0,025	1	
	p-valor	0,464	0,000	0,790	0,766	0,605	0,882	,	
% Fat	Correlação	0,170	0,640	0,061	-0,055	0,209	0,164	0,759	1
	p-valor	0,282	0,000	0,701	0,728	0,183	0,298	0,000	,

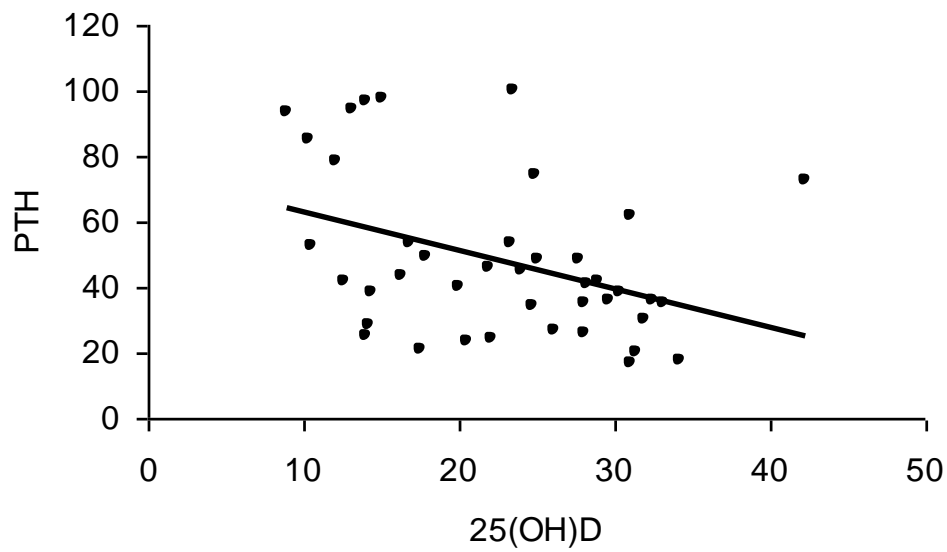


Figura 1 - Correlação entre os níveis basais de 25(OH)D (ng/mL) e PTH (pg/mL), apresentando $r = -0,39$.

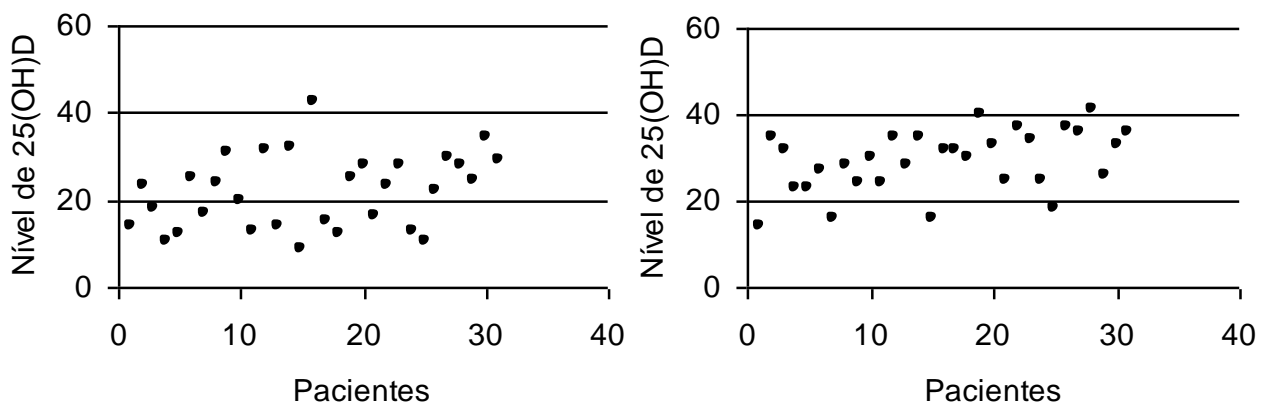


Figura 2: Níveis de 25(OH)D iniciais (à esquerda) e após 12 semanas de tratamento com colecalciferol (à direita).

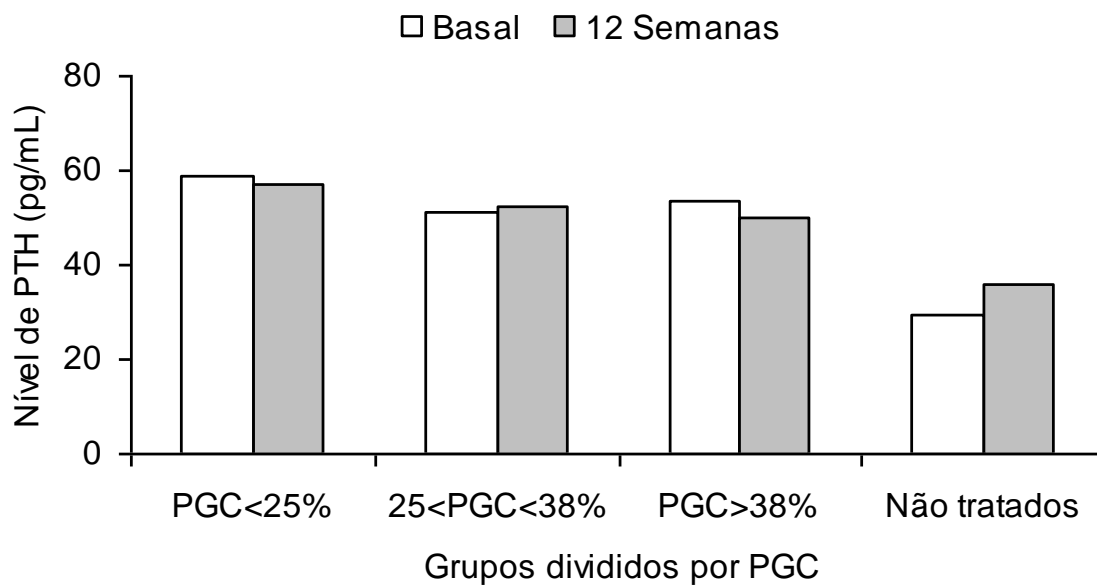


Figura 3: Variação do PTH entre os grupos divididos por porcentagem de gordura corporal, ao longo do período de estudo.

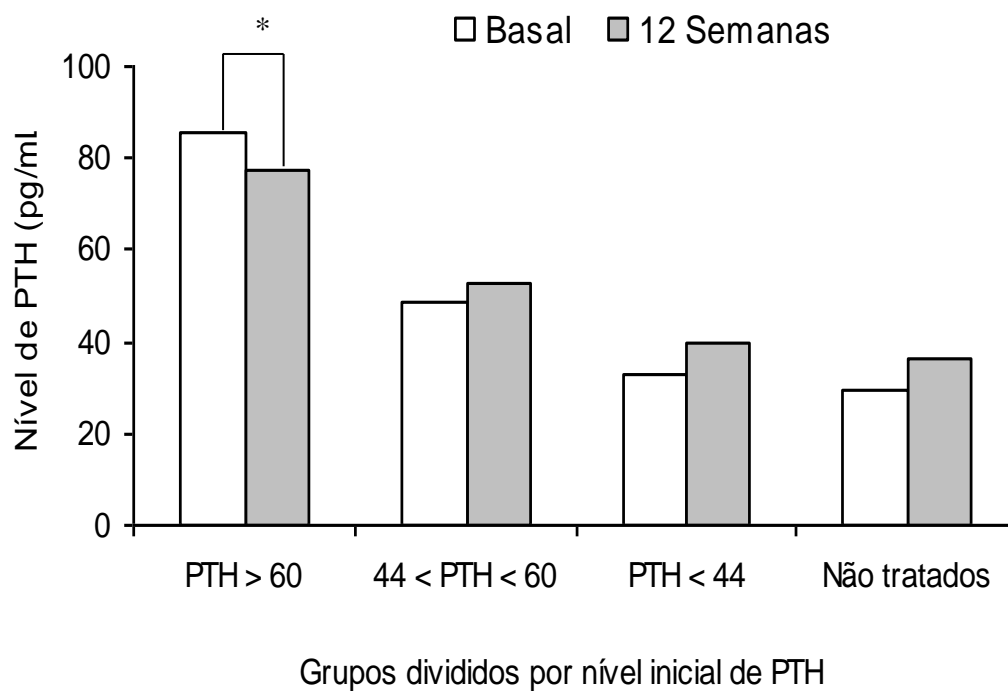


Figura 4: Variação dos níveis de PTH entre os grupos divididos por níveis iniciais de PTH, ao longo do período de estudo. * p < 0,05.

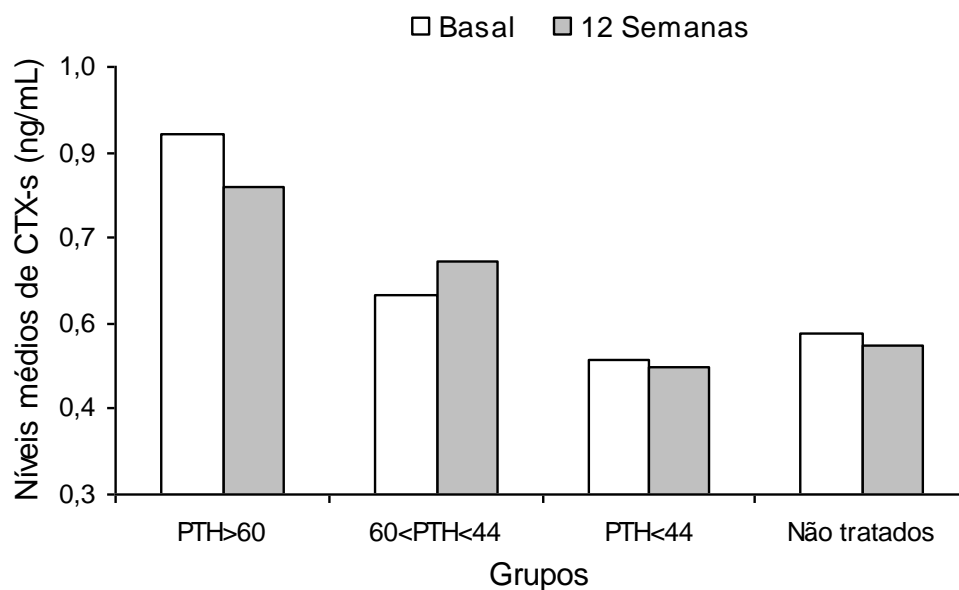


Figura 5: Variação dos níveis de CTX-s entre os grupos divididos por nível inicial de PTH, ao longo do período de estudo. O grupo com PTH > 60 pg/mL apresenta níveis iniciais de CTX-s significativamente superiores aos dos demais grupos, porém sem variação relevante ao longo do tratamento.

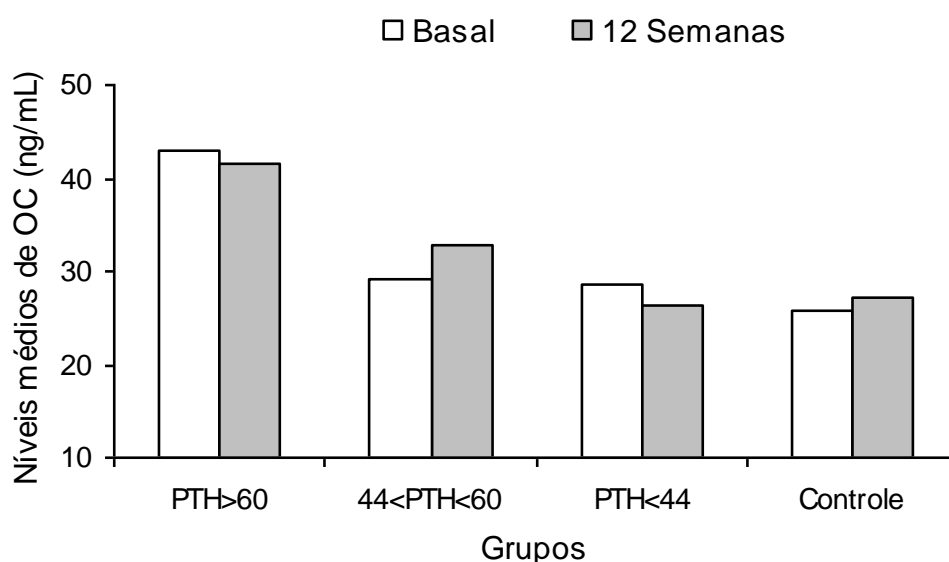


Figura 6: Variação dos níveis de osteocalcina (OC) entre os grupos divididos por nível inicial de PTH, ao longo do período de estudo. O grupo com PTH > 60 pg/mL apresenta níveis iniciais de OC significativamente superiores aos dos demais grupos, porém sem variação relevante ao longo do tratamento.