

Universidade Federal do Rio Grande Do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO EM
ADULTOS**

Autor: Melissa Orlandin Premaor

Orientador: Professora Doutora Tania Weber Furlanetto

Co-orientador: Pedro Eduardo Fröelich

Tese de Doutorado

Porto Alegre

2007

O projeto de pesquisa que originou esta tese foi desenvolvido no Asilo Padre Cacique e no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com o apoio dos Serviços de Medicina Interna e Patologia Clínica do HCPA.

O projeto foi financiado pelo FIPE, CAPES – Prof, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e verbas próprias do pesquisador.

O estudo foi aprovado, sob o número 05-403, pelas Comissões Científica e de Pesquisa e Ética em Saúde, reconhecidas pelo CONEP como Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que contribuíram para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar à Professora Tania Weber Furlanetto, por estar presente com seu apoio maternal, não apenas na realização deste projeto, mas em todos os fatos importantes do meu crescimento pessoal desde meus primeiros passos como acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

À amiga e também aluna deste programa de pós-graduação Rosana Scalco, por estar sempre me acompanhando, trabalhando e sofrendo junto em todas as etapas do desenvolvimento desse projeto.

Ao meu marido Fábio Comim, por todo seu apoio, amor e dedicação.
Aos meus pais, por seu amor e paciência.

À farmacêutica Roberta Pires Bastos Oliveira pelo seu trabalho excepcional no preparo das medicações utilizadas neste estudo.

Às funcionárias Vera Suzana Ribeiro do Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas e Marta Regina Dotto do Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do HCPA, por seu interesse e apoio.

À enfermeira Marília Judith de Sousa da Silva, do Asilo Padre Cacique, a quem admiro por sua dedicação incondicional aos idosos, e, finalmente, aos voluntários desde estudo, desejo seu bem estar, esse foi sempre o objetivo principal desde e de todos os estudos que se seguirão.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que pacientemente sofrem. Àqueles que sofrem falta de sol, falta de comida, falta de saúde. Àqueles brasileiros que ficam dias esperando por uma consulta no posto de saúde e meses a anos nos ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, ainda assim, sujeitam-se a serem voluntários de um projeto de pesquisa: Dona Maria Chiquinha (*in memorian*), Dona Alvarina (*in memorian*) e seus netos (Diogo e Thaís), Seu Ângelo, Dona Lídia... Aos voluntários deste projeto, em especial ao Seu Pedro. Aos idosos que vivem seu dia a dia em casas geriátricas e a todos os outros pacientes por este Brasil a fora, dedico minha tese de doutorado.

Lista de Abreviaturas e siglas

Vitamina D3	colecalciferol	
Vitamina D2	ergosterol	
Vitamin D3	cholecalciferol	
Vitamin D2	ergosterol	
25-hidroxicolecalciferol	calcidiol	25(OH)D
25-hydroxicholecalciferol		25(OH)D
1,25-dihidroxicolecalciferol	calcitriol	1,25(OH) ₂ D
1,25-dihydroxicholecalciferol		1,25(OH) ₂ D
Hormônio da paratireóide		PTH
Parathyroid hormone		PTH
Proteína ligadora da vitamina D		DBP
25-hidroxilase		25-Ohase
25(OH)1 α -hidroxilase		1 α -OHase
25-hidroxivitamina D,-24 hidroxilase		25(OH)D-24OHase
Receptor da vitamina D		VDR
Deficiência de vitamina D	Hipovitaminose D	HD
Vitamin D deficiency	Hypovitaminosis D	HD
Hiperparatireoidismo Secundário		HPS
Secondary hyperparathyroidism		SHP
Luz ultravioleta entre 290 e 315 nm		UVB
Taxa de Filtração Glomerular		DCE
Glomerular filtration rate		GFR
Índice de massa corporal		IMC
Body mass indice		BMI
Fração de excreção urinária		FE
Fractional excretion of calcium		FE
Dose única de 300.000 UI de vitamina D oral		Grupo 1
Dose diária de 800 UI de vitamina D oral por 9 meses		Grupo 2
Vitamin D single oral dose (300,000 IU)		group 1
Vitamin D daily oral dose (800 IU) for 9 months		group 2
Hospital de Clínicas de Porto Alegre		HCPA

Lista de Tabelas

Revisão da Literatura

Tabela 1: Critérios diagnósticos propostos para a deficiência de vitamina D	34
Tabela 2: Fatores de Risco para hipovitaminose D	38

Artigo: Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil.

Table 1. Baseline characteristics of the resident physicians	88
--	----

Table 2. Characteristics of resident physicians with vitamin D deficiency or not (n=52)	89
---	----

Table 3. Model of multiple linear regression for possible factors associated with serum parathyroid hormone in resident physicians.	89
---	----

Artigo: Secondary hyperparathyroidism is associated with increased risk of hospitalization or death in elderly adults living in geriatric institutions.

Table 1. Baseline characteristics according to the absence or presence of the combined outcome (death or hospitalization)	110
---	-----

Table 2. Causes of death or hospitalization in a cohort of elderly subjects, in a six-month period, n=100	111
---	-----

Table 3. Multivariate model for possible factors associated with death or hospitalization in elderly adults living in geriatric institutions. (n=100)	111
---	-----

Artigo: The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxicholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing unit.

Table 1. Baseline characteristics of elderly treated with single or daily dose of vitamin D ₃	135
--	-----

Artigo: Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em médicos residentes de um hospital geral do sul do Brasil.

Tabela 1. Características basais dos indivíduos que participaram do estudo.	161
---	-----

Tabela 2. Características dos indivíduos com deficiência de vitamina D ou não e possíveis fatores associados (n=52)	162
---	-----

Tabela 3. Modelo de regressão linear múltipla para possíveis fatores associados ao hormônio da paratireóide sérico em médicos residentes (n=53).	162
--	-----

Artigo: O hiperparatireoidismo secundário está associado a um risco aumentado de internação hospitalar ou morte em adultos idosos residentes em instituições geriátricas.

Tabela 1. Características basais dos idosos residentes em instituição geriátrica.	183
---	-----

Tabela 2. Causas de Internação Hospitalar ou Mortalidade.	184
---	-----

Tabela 3. Modelo multivariado para avaliação do impacto de possíveis fatores associados com 184 mortalidade ou internação hospitalar em indivíduos residentes em instituição geriátrica.

Artigo: Efeito de dose única versus dose diária de colecalciferol nos níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol e hormônio da paratireóide em adultos idosos com hiperparatireoidismo secundário residentes em instituição geriátrica.

Tabela 1. Características basais dos idosos randomizados para dose única versus dose diária 207 de colecalciferol.

Lista de Figuras

Revisão da Literatura

Figura 1: Síntese da 1,25 (OH) Vitamina D.	20
Figura 2: Ligação da forma ativada da vitamina D com seu receptor e os eventos que se seguem à ativação gênica.	24
Figura 3: Mecanismos regulatórios da 1,25(OH) ₂ vitamina D, PTH e cálcio.	27
Figura 4: Pseudofratura em um paciente com deficiência grave de vitamina D.	31
Figura 5: Metanálise dos estudos comparando o efeito de vitamina D mais cálcio versus placebo no risco de fraturas de quadril.	47

Artigo: Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil.

Figure 1: Correlations between serum 25(OH)D levels, and serum total calcium, and magnesium levels, and calcium daily intake and body mass index. 90

Figure 2: Correlations between serum parathyroid hormone levels and serum magnesium levels, calcium daily intake, body mass index and serum 25(OH)D levels. 91

Artigo: Secondary hyperparathyroidism is associated with increased risk of hospitalization or death in elderly adults living in geriatric institutions.

Figure 1: Kaplan-Meier estimates of cumulative hazard rates for death and death or hospitalization in a cohort of elderly adults living in a geriatric institution. 112

Artigo: The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxicholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing unit.

Figure 1: Flowchart of elderly adults who participated in the study. 136

Figure 2: Comparison of the effect of two cholecalciferol doses, 300,000 IU single dose and 800 IU per day, on serum PTH and 25(OH)D levels. 137

Figure 3: Individuals with serum 25(OH)D levels higher than or equal to 20 ng/mL, after treatment with a single 300,000 IU cholecalciferol dose or 800 IU per day. 138

Artigo: Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em médicos residentes de um hospital geral do sul do Brasil.

Figura 1: Correlações entre PTH no soro e magnésio, ingestão diária de cálcio, índice de massa corporal e 25(OH)D sérica. 163

Figura 2: Correlações entre 25(OH)D sérica e cálcio total sérico, magnésio sérico, ingestão diária de cálcio e índice de massa corporal. 164

Artigo: O hiperparatireoidismo secundário está associado a um risco aumentado de internação hospitalar ou morte em adultos idosos residentes em instituições geriátricas.

Figura 1: Curvas de sobrevida e internação em pacientes com e sem hiperparatireoidismo. 185

Artigo: Efeito de dose única versus dose diária de colecalciferol nos níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol e hormônio da paratireóide em adultos idosos com hiperparatireoidismo secundário residentes em instituição geriátrica.

Figura 1: Fluxograma dos adultos idosos que participaram do estudo. 208

Figura 2: Comparação do efeito do colecalciferol dose única de 300 000 UI versus 800 UI por dia nos níveis séricos do PTH e 25(OH)D mês a mês e durante os 9 meses em conjunto. 209

Figura 3: Indivíduos com nível sérico de 25(OH)D acima de 20 ng/mL no tratamento com colecalciferol dose única de 300 000 UI versus 800 UI por dia. 210

Anexos

Estudo Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em médicos residentes de um hospital geral do Sul do Brasil: correlações entre 25(OH)D sérica e cálcio total sérico, fósforo sérico, fosfatase alcalina sérica, magnésio sérico, FE cálcio, FE magnésio, IMC e ingestão de cálcio. 236

Estudo Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em médicos residentes de um hospital geral do Sul do Brasil: correlações entre PTH sérico e cálcio total sérico, fósforo sérico, creatinina sérica, magnésio sérico, FE cálcio, 25(OH)D sérica, ingestão de cálcio e IMC. 237

Estudo: Efeito de dose diária de colecalciferol nos níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol e hormônio da paratireóide em adultos idosos com hiperparatireoidismo secundário residentes em instituição geriátrica. Gráfico representando a análise ANOVA para medidas repetidas. 238

Sumário

Resumo	13
Abstract	15
Introdução	17
Revisão da Literatura	19
1. Fisiologia da Vitamina D	19
1.1 Síntese da Vitamina D	19
1.2 Vitamina D e seus Receptores	22
1.3 Funções da Vitamina D	25
2. Implicações clínicas da Deficiência de Vitamina D em adultos	29
3. Aferição da suficiência de Vitamina D	33
4. Fatores de Risco para Hipovitaminose D	35
5. Prevalência de Hipovitaminose D	39
6. Tratamento da Deficiência de Vitamina D	42
7. Importância para o meio	49
Objetivos	51
Referências	52
Artigo: <i>Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil.</i>	79
Artigo: <i>Secondary hyperparathyroidism is associated with increased risk of hospitalization or death in elderly adults living in geriatric institutions.</i>	101
Artigo: <i>The effect of a single dose versus a daily dose of cholecalciferol on the serum 25-hydroxicholecalciferol and parathyroid hormone levels in the elderly with secondary hyperparathyroidism living in a low-income housing unit.</i>	124

Artigo: *Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em* 152
médicos residentes de um hospital geral do sul do Brasil.

Artigo: *O hiperparatireoidismo secundário está associado a um* 174
risco aumentado de internação hospitalar ou morte em adultos
idosos residentes em instituições geriátricas.

Artigo: *Efeito de dose única versus dose diária de colecalciferol nos* 196
níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol e hormônio da paratireóide
em adultos idosos com hiperparatireoidismo secundário residentes
em instituição geriátrica.

Considerações Finais 224

Anexos 226

Resumo

A deficiência de vitamina D (HD) é um problema cada vez mais freqüente nos dias de hoje e é uma das principais causas de hiperparatireoidismo secundário (HPS). Ambas as patologias estão associadas a grande morbi-mortalidade, pois geram aumento no número de quedas e fraturas e possivelmente estão associadas à síndrome metabólica e mortalidade cardiovascular.

Os objetivos dos estudos que se seguem foram: (estudo 1) estimar a prevalência de HD e HPS em médicos residentes de um hospital geral no Sul do Brasil; (estudo 2) avaliar a associação do HPS com mortalidade ou internações hospitalares, em indivíduos residentes em instituições geriátricas, em um período de seis meses e (estudo 3) comparar o efeito de dois regimes de administração de colecalciferol (300 000 UI dose única e 800 UI dose diária) nos níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] e na reversão do HPS, em adultos idosos residentes em instituição geriátrica.

Foram encontrados os seguintes resultados: (estudo 1) a HD esteve presente em 57,4% dos médicos residentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e 39,7% deles apresentavam HPS; (estudo 2) a chance de um indivíduo idoso com HPS e residente em instituição geriátrica morrer ou internar em um

hospital em um período de seis meses foi igual a 5,20 (CI 95% 1,10 – 27,7; $p < 0,04$) e (estudo 3) a administração de 300 000 UI de vitamina D3 foi significativamente mais eficaz em aumentar os níveis séricos de 25(OH)D quando comparada à dose de 800 UI por dia ($p < 0,001$) nos nove meses de tratamento em indivíduos idosos com HPS e residentes em instituições geriátricas.

Conclusões: A HD e o HPS foram problemas bastante prevalentes em médicos residentes no estudo 1. No estudo 2 o HPS foi um importante fator prognóstico em indivíduos residentes em instituições geriátricas e no estudo 3 o tratamento com dose única de 300 000 UI foi superior a dose diária de 800 UI de colecalciferol em idosos institucionalizados com HPS.

Abstract

The vitamin D deficiency (HD) is a problem more and more frequent nowadays. It is one of the most important causes of secondary hyperparathyroidism (SHP) and both were associated with major health problems as fall and bone fractures. HD and SHP may also be associated with metabolic syndrome and other cardiovascular pathologies.

The studies main objectives were: (study 1) to study the prevalence of HD and SHP in resident physicians from a South Brazilian general hospital; (study 2) to evaluate the association between SHP and death or hospitalization in elderly living in low-income geriatric institutions in a six-month period; and (study 3) to compare the effect of two doses of cholecalciferol, 300,000 IU once and 800 IU daily, on serum 25-hydroxicholecalciferol [25(OH)D] levels and serum parathyroid hormone (PTH) levels in elderly living in a low-income institution during 9 months.

The studies main results were: (study 1) the prevalence of HD in resident physicians was 57.4 % and the prevalence of SHP was 39.7%; (study 2) the odds ratio for an elderly with SHP living in a low-income institution to die or to be hospitalized was 5.2 (CI 95% 1.1 – 27.7; $p < 0.04$); and (study 3) 300,000 IU of cholecalciferol once was superior to 800 IU daily in increase the mean serum

25(OH)D levels during the 9 months of treatment in elderly living in a low-income institution.

Conclusions: In the study 1 HD and HPS were main problems among resident physicians; in addition in study 2 SHP had prognostic value in elderly living in a low-income institution; and, finally, 300,000 IU of cholecalciferol once was more effective than 800 IU daily in a short time period in elderly living in a low-income institution.

Introdução

Em 1650 foi publicado o primeiro livro sobre raquitismo (1). Desde então muito se evoluiu no conhecimento da fisiopatologia do raquitismo e da osteomalácia. No início do século passado, a Vitamina D foi considerada um micronutriente, pois a administração oral de uma colher de sopa de óleo de fígado de bacalhau por dia curava as crianças com raquitismo e acreditava-se que a mesma atuaria como um co-fator enzimático (2).

Na década de 1930, descobriu-se que a exposição à luz solar ou ultravioleta artificial formava vitamina D₃ (coleciferol), a partir da conversão do precursor 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D), e que este mecanismo mantinha níveis adequados desta vitamina em seres humanos (3). Nos meados dos anos 60, esta vitamina começou a ser vista como um hormônio esteróide (4) e seu derivado ativo foi identificado no final desta mesma década (4). Em 1971, a 1,25-dihidroxitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃] foi isolada por Kodicek e Norman e sua estrutura identificada por Holick. Ainda neste mesmo ano, Lawson descobriu que este metabólito era produzido no rim, a partir da hidroxilação da 25-hidroxitamina D₃ [25(OH)D₃], antes de agir nos órgãos alvo (5). Iniciava-se ali o entendimento deste hormônio complexo, pluripotente, tal como o conhecemos hoje.

A deficiência de Vitamina D como doença teve sua prevalência muito aumentada após a revolução industrial(6), causando raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. Nessas desordens, a mineralização da matriz orgânica do osso é deficitária. O processo fisiológico da mineralização ocorre com a deposição de cálcio e fósforo na matriz orgânica do osso, após esta ter sido sintetizada e depositada pelos osteoblastos. Então, para uma mineralização normal, é necessário que existam cálcio e fósforo em quantidades adequadas nos sítios de mineralização, e que as funções metabólicas e de transporte dos osteoblastos e condrócitos estejam intactas. Se os osteoblastos continuam a produzir componentes da matriz, que não podem ser mineralizados adequadamente, surgem o raquitismo e a osteomalácia (7).

A revisão que se segue tem como objetivos discutir brevemente a fisiologia da vitamina D e, de forma mais detalhada, a deficiência de vitamina D em adultos: a melhor forma de diagnóstico desse problema, seus fatores de risco, sua prevalência no mundo atual e a melhor forma de tratamento para hipovitaminose D.

Os descritores utilizados para realização desta revisão foram: “vitamina D”, “hipovitaminose D”, “hiperparatireoidismo secundário”, “prevalência”, “fraturas”, “osteoporose” e “mortalidade”, nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME) e da *National Library of Medicine of United States of America (PubMed)*.

Revisão da Literatura

1. Fisiologia da Vitamina D

1.1 Síntese da Vitamina D

Em nosso conhecimento atual, a pele é o único sítio capaz de produzir vitamina D(8) nos seres humanos. A pró-vitamina D ou 7-deidrocolesterol é produzida tanto pela derme quanto pela epiderme. A luz ultravioleta entre 290 nm e 315 nm (UVB) conjuga duplas pontes de hidrogênio nos carbonos C5 e C7 produzindo pré-vitamina D. Uma vez produzida, a pré-vitamina D forma homodímeros, em aproximadamente 24 horas, transformando-se em vitamina D. Como este processo ocorre principalmente próximo ao leito capilar, ele não é influenciado por alterações de temperatura externas ao corpo humano (3, 6, 9).

Todos os derivados do colecalciferol são lipossolúveis e circulam principalmente ligados a uma α -globulina, a proteína ligadora da vitamina D (DBP), que transporta estas moléculas hidrofóbicas a vários órgãos alvo (6, 10). A vitamina D também circula ligada a albumina (11).

Quando ingerida, a vitamina D é absorvida no intestino delgado, incorporada a quilomicrons e levada por estes ao fígado. A partir deste

momento, o metabolismo é igual ao da vitamina D sintetizada pela pele (12, 13).

No fígado, o colecalciferol é convertido em 25(OH)D, pela hidroxilação no carbono 25, mediada pela enzima 25-hidroxilase (25-OHase), no retículo endoplasmático das células hepáticas, e existem pelo menos três enzimas diferentes responsáveis por esta função (14). Aproximadamente 75% da vitamina D circulante é convertida em 25(OH)D em sua primeira passagem pelo fígado (6, 9, 13).

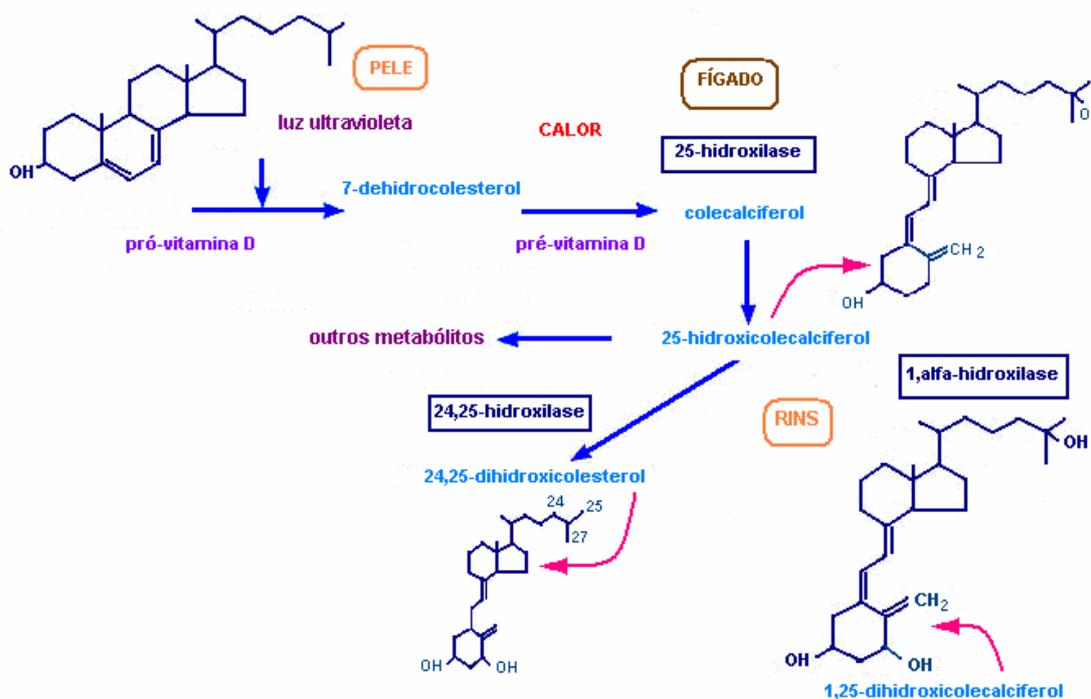


Figura 1: Síntese da 1,25(OH)2vitamina D. O 7-deidrocolesterol, através da ação da luz ultravioleta e do calor, isomeriza-se em colecalciferol na pele. É então transportado ao fígado onde sofre ação da 25-hidroxilase transformando-se em 25-hidroxitamina D. Quando esta molécula chega ao rim, pode tanto transformar-se na

forma ativa, quanto inativa deste hormônio, através da ação da 1,alfa, hidroxilase ou 24,25 hidroxilase, respectivamente. Esquema adaptado, com permissão de Premaor e Furlanetto, Arq Bras Endocrinol Metabol – 2006 (15).

Nas mitocôndrias dos túbulos contorcidos proximais do rim está presente a enzima 25(OH)1 α - hidroxilase (1 α -OHase) que é uma ferredoxina renal e faz parte do citocromo P450(16). Esta enzima converte 25(OH)D em 1,25(OH)₂D, que é a forma mais ativa deste hormônio (9, 13).

Aparentemente a vitamina D gera aproximadamente 20 a 25 metabólitos. Fora a 1,25(OH)₂D, seus metabólitos mais importantes são provavelmente a 1 α 24R,25-dihidroxitamina D e a 24,25-hidroxitamina D também formados no rim pela enzima 25-hidroxitamina D,-24-hidroxilase [25(OH)D-24OHase]. Esses metabólitos não têm ação biológica bem definida, mas poderiam corresponder à forma inativa da 25(OH)D (9, 17, 18).

O principal limitante da síntese de 25(OH)D parece ser a disponibilidade de vitamina D. Outros mecanismos têm papel discutível. Postula-se um mecanismo de retro-alimentação para 25(OH)D, com pequeno efeito. O cálcio e o fósforo não influenciam a 25-OHase hepática (13, 19). O aumento da produção de 1,25(OH)₂D e, talvez, sua ação no fígado, aumentariam a destruição de 25(OH)D (20).

Já níveis baixos de cálcio ou fósforo estimulam a produção de 1,25(OH)₂D, na forma de uma retro-alimentação positiva. O hormônio da

paratireóide (PTH) sobe quando a 25(OH)D está baixa, gerando um aumento na 1,25(OH)₂D. A diminuição do cálcio seria também um estímulo indireto para o aumento da 1,25(OH)₂D, através do aumento do PTH. Já o fósforo agiria de um modo direto. Por sua vez, 1,25(OH)₂D exerce retro-alimentação negativa sobre o PTH (9, 10, 19).

Outros hormônios, como prolactina, estrógeno, hormônio do crescimento e cortisol, também influenciariam os níveis séricos de 1,25(OH)₂D, possivelmente gerando um aumento da última (4).

A 25(OH)D mantém níveis constantes e sua dosagem sérica é bastante fidedigna do conteúdo total de vitamina D no indivíduo. A sua meia vida no sangue é de aproximadamente duas a três semanas (6). Já a 1,25(OH)₂D é fortemente influenciada por mecanismos de retro-alimentação, com níveis séricos bastante variados, e sua meia vida é de aproximadamente 6 horas (6, 9).

1.2 Vitamina D e seus Receptores

Os receptores da 1,25(OH)₂D foram primeiramente descritos por Brumbaugh e Haussler em 1973(5). Desde lá, muito se evoluiu em seu entendimento. Há um receptor (VDR) nuclear, que é uma proteína com 50 KDa, pertencente à superfamília dos receptores esteróides, ácido retinóico e hormônios tireóideos (5, 9, 21-23). Além do clássico VDR nuclear, postula-se a

existência de um VDR de membrana que seria responsável por ações mais rápidas (22, 23).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é transportada pelas proteínas carreadoras até as células alvo, onde se liga ao seu receptor, usualmente no citoplasma, sendo o complexo hormônio-receptor transportado, pelo citoesqueleto, ao núcleo. Mais raramente, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode ligar-se ao receptor diretamente no núcleo. Esse complexo interage com o receptor 9-cis-ácido retinóico, formando um heterodímero que se liga a seqüências específicas de DNA nas regiões promotoras dos genes que são ativados pela vitamina D(9, 23-25).

O processo de regulação da transcrição gênica é dependente de fatores coligantes: proteínas - SRC-1(22), TIF-2 e AIB-1(5) - que modulam a função transativadora dos receptores nucleares, ligando-se a eles e modificando a transcrição gênica (5, 9, 21, 22).

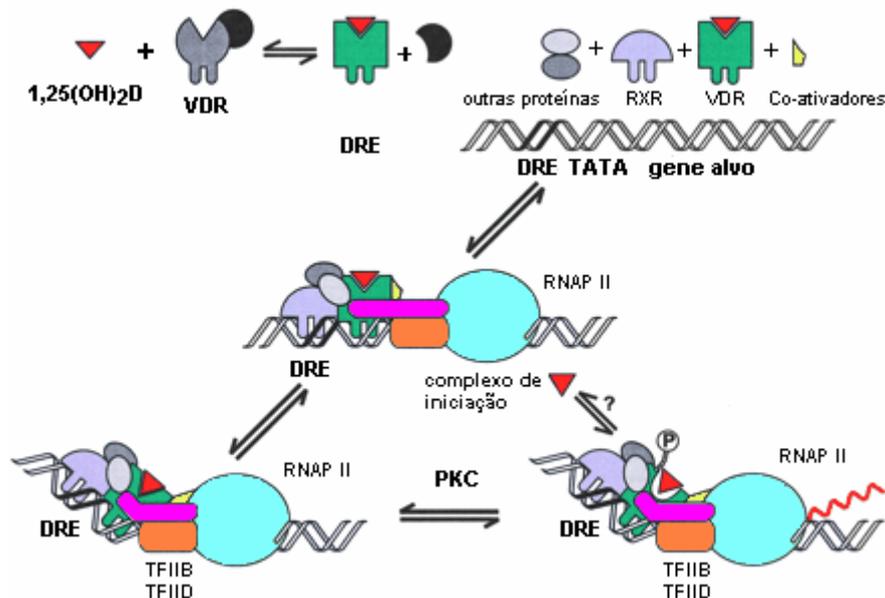


Figura 2: Ligação da forma ativada da vitamina D com seu receptor e os eventos que se seguem à ativação gênica. O resultado pode ser supressão ou ativação. VDR: receptor da vitamina D, RXR: receptor retinóide X, DRE: receptor ativado, TATA: gene alvo, TFIIB e D: fatores de transcrição, PKC: proteína-quinase e RNAP: RNA polimerase. Esquema adaptado, com permissão de DeLuca, Am J Clin Nutr - 2004(9).

Receptores de membrana seriam responsáveis pelas respostas rápidas da vitamina D como, por exemplo, a "transcaltachia": Há um aumento rápido na absorção do cálcio pelo intestino, gerado pelo aumento dos níveis séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, independente de ação genômica deste hormônio. Os receptores de membrana são receptores putativos, isto é, ainda não se conhece sua estrutura química. Eles agiriam através da abertura de canais de cloro e das proteínas ativadoras de mitoses (*mitogen activated protein/MAP-kinases*). As *MAP-kinases* pertencem à família das proteínas-quinases, mais

especificamente, serinas e treoninas-quinases, e podem ser ativadas pela fosforilação de seu resíduo de tirosina, o que induz a citodiferenciação, através de segundos mensageiros e transcrição gênica(22).

Há receptores de vitamina D praticamente em todos os tecidos, como cérebro, ilhotas pancreáticas, osso, musculatura esquelética, rim, intestino, pele, paratireóide, hipófise, mama, linfócitos e monócitos(26).

1.3 Funções da Vitamina D

A principal ação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é contribuir para manter níveis séricos e extracelulares de cálcio constantes. Sua ação mais estabelecida é a estimulação do transporte ativo do cálcio da luz do duodeno para o sangue. Acredita-se que este processo ocorra através de três mecanismos: um canal de cálcio na luz da membrana celular, proteínas ligadoras do cálcio (calbindina D9k) e uma bomba trocadora de prótons - membrana plasmática adenosina trifosfato (9, 10, 13).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta a absorção de fósforo pelo intestino. Quando ocorre uma diminuição no fosfato sérico, há um aumento na síntese de calcitriol, gerando aumento na absorção deste íon (9, 10).

Na manutenção da massa óssea, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ permite a mineralização óssea normal(9, 13, 20) e mobiliza cálcio do osso para a circulação(3, 4, 9). Participa da maturação do colágeno e da matriz celular(10, 18). Os

osteoclastos são estimulados de forma indireta através da ação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ nos osteoblastos e osteócitos que produzem várias citocinas, a mais conhecida, chamada fator estimulador osteoclástico (RANK-L), é um membro da superfamília do fator de necrose tumoral (10, 27).

A vitamina D também estimula a formação de osteocalcina, osteopantina e fosfatase alcalina (2, 7). Age sinergicamente com o PTH na ativação e maturação das células osteoclásticas (7).

Noventa e nove por cento do cálcio filtrado pelo rim é reabsorvido, mesmo existindo deficiência de vitamina D; contudo, um efeito de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimulando a reabsorção renal de cálcio foi bem documentado, só não se sabe sua importância fisiológica (13). Tem participação na reabsorção de fosfato, mecanismo este, talvez, mediado pela supressão do PTH (13).

O PTH estimula a formação de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pelo rim e essa reduz a secreção de PTH pelas paratireóides por mecanismos indiretos, como aumento de absorção de cálcio (2, 10, 24).

Atualmente, acredita-se que este hormônio possua várias outras funções além do metabolismo do cálcio e do osso. Teria algum papel na regulação do magnésio, na liberação de insulina pelo pâncreas (3, 6), na secreção de prolactina pela hipófise (28), na manutenção da musculatura esquelética (29) e alguma participação na depuração da creatinina endógena (30).

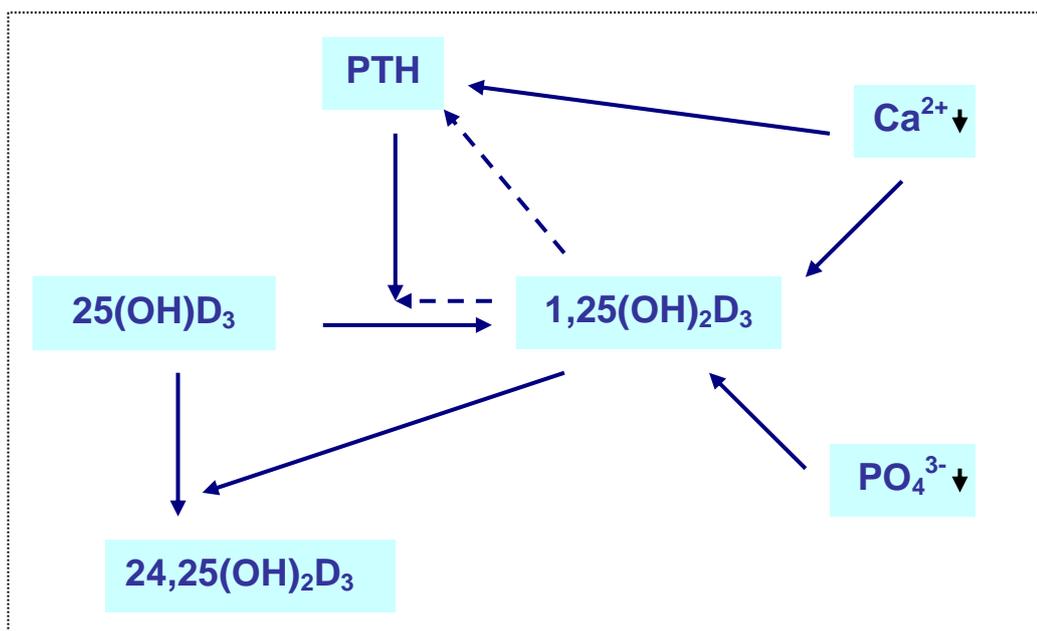


Figura 3: Mecanismos regulatórios da 1,25(OH)₂vitamina D, PTH e cálcio. As flechas sólidas representam retro-alimentação positiva enquanto que as flechas partidas representam retro-alimentação negativa. Esquema reproduzido de Premaor e Furlanetto, Arq Bras Endocrinol Metabol – 2006 (15).

A 1,25(OH)₂D também atua de forma parácrina na pele inibindo a proliferação de queratinócitos e fibroblastos e estimula a diferenciação terminal dos queratinócitos (7, 29). Já há algum tempo, o calcipotriol, um análogo sintético da vitamina D, que estimula a diferenciação celular das células epiteliais, vem sendo usado no tratamento da psoríase (20).

O calcitriol induz a diferenciação de células T e B. Reduz a capacidade das células T de produzirem interleucina 2 e 12 (3, 31), que por sua vez têm a capacidade de inibir o PTH. O calcitriol inibe também a produção de imunoglobulinas pelos linfócitos (7). Estimula a diferenciação de monócitos (26)

em macrófagos e células semelhantes à osteoclastos e os induz a produzir interleucina 1(7).

Alterações na expressão gênica do VDR, da 25-hidroxilase da vitamina D e do calcitriol foram implicadas na inibição da carcinogênese (32, 33). A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tem ações hormonais e parácrinas descritas em vários tumores: carcinoma de mama, melanoma, alguns tipos de leucemias, carcinoma de próstata e intestino (32-39).

2. Implicações Clínicas da Deficiência de Vitamina D em Adultos

Nos adultos, como as placas epifisárias já estão fechadas, a doença costuma se manifestar de forma mais branda que o raquitismo. Na osteomalácia, a matriz óssea depositada pelos osteoblastos não é mineralizada e os osteoclastos continuam com a reabsorção óssea. Assim, a fração mineralizada do osso cortical torna-se mais fina. Deformidades ósseas somente irão aparecer em estágios muito avançados da doença (3, 6, 7, 20).

A diminuição da vitamina D leva a uma diminuição da absorção intestinal do cálcio com hipocalcemia subsequente. Esta hipocalcemia é breve, pois logo surge um hiperparatireoidismo compensatório, com aumento da mobilização do cálcio ósseo e diminuição da depuração renal do cálcio, juntamente com um aumento na depuração do fosfato. Ao mesmo tempo a absorção intestinal de fosfato também está diminuída, gerando hipofosfatemia. Com a gravidade e/ou duração da doença, este mecanismo compensatório pode deixar de existir, surgindo, então, hipocalcemia. Nesta fase a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode estar normal ou elevada e o PTH encontra-se elevado (40-45). Os níveis séricos de cálcio geralmente encontram-se normais ou muito próximos dos normais. Há hipofosfatemia e níveis baixos de $25(\text{OH})\text{D}$. Na deficiência de $25(\text{OH})\text{D}$ poderá existir uma deficiência associada de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, por falta de substrato (46). A

fosfatase alcalina pode estar aumentada (40) e há perda de massa óssea (44, 46-48) com risco aumentado de fraturas (20, 46, 48-52).

O defeito de mineralização na osteomalácia é diferente do que ocorre na osteoporose, caso em que a mineralização óssea é normal, mas há redução na massa óssea total (53, 54). Na osteomalácia existe um acúmulo de osteóide não mineralizado nas superfícies ósseas (12). Há perda do osso trabecular e estreitamento do osso cortical. Os achados radiológicos iniciais são indistinguíveis da osteoporose, mas com a progressão da doença podem aparecer pseudofraturas ou zonas de Looser. A dor óssea é um sintoma importante (7).

O relaxamento e a contração muscular são prejudicados na hipovitaminose D (3, 46, 48) e se associam à dor e fraqueza muscular (55), que podem aumentar o risco de quedas na velhice e, conseqüentemente, o risco de fraturas (3, 48, 56).

Para a manutenção da massa óssea são importantes níveis constantes de 25(OH)D. A redução que ocorre no inverno, em alguns locais, pode gerar perda de mineralização óssea (51) e hiperparatireoidismo secundário (40). O último, por sua vez, aumenta a reabsorção e catabolismo ósseo o que, por si só, é fator de risco para fraturas (57, 58).

Os sinais clínicos e radiológicos de osteomalácia podem não estar presentes na velhice, mas é justamente nesta faixa etária que se tornam mais

importantes, pois é nesta idade que as fraturas apresentam maior morbimortalidade (46, 48).



Figura 4: Pseudofratura em um paciente com deficiência grave de vitamina D. Imagem reproduzida, com permissão do arquivo www.rad.washington.edu.

Esse hormônio tem também um papel importante na regulação do sistema imunológico, o que poderia tornar os indivíduos com hipovitaminose D mais predispostos a infecções, como, por exemplo, a tuberculose (59).

A participação da hipovitaminose D na Síndrome X (obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose e dislipidemia) vem sendo discutida, mas os estudos ainda não são conclusivos (60, 61, 62). Por outro lado, a associação do hiperparatireoidismo secundário

com hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica foi recentemente documentada (63, 64).

3. Aferição da Suficiência de Vitamina D

No início do século, a hipovitaminose D era diagnosticada apenas nas fases mais tardias da doença, quando os indivíduos já apresentavam raquitismo ou osteomalácia. Na década de 70, começaram a surgir os primeiros ensaios laboratoriais com capacidade de medir os metabólitos da vitamina D (65-69).

A 25(OH)D tem meia-vida sérica de três semanas e sua medida no soro é considerada o marcador ideal dos estoques de vitamina D no organismo (3, 46, 48, 70). Todavia, não existe um consenso sobre quais níveis séricos definem hipovitaminose D com importância clínica. O aparecimento de hiperparatireoidismo secundário tem sido considerado o melhor marcador de suficiência de vitamina D (71, 72).

Os primeiros trabalhos sobre hipovitaminose D utilizavam os valores de referência do laboratório Nichols: 23 a 113 nmol/L (9,2 a 45,2 ng/mL). Todavia, Holick, na década de 90, fez um elegante estudo demonstrando que níveis de 25-(OH)D abaixo de 50 nmol/L são suficientes para gerar um aumento no PTH e perda de massa óssea (73). Estes valores foram confirmados por Lips. e col. no estudo MORE(56). Ambos os autores sugerem que a deficiência de Vitamina D seja definida por níveis séricos de 25(OH)D iguais ou menores que

50 nmol/L (20 ng/mL). A deficiência seria grave quando o nível sérico de 25(OH)D estivesse abaixo de 25 nmol/L (10 ng/mL). Recentemente níveis mais altos foram sugeridos por Bischoff-Ferrari(74), pois em uma metanálise realizada por este autor apenas pacientes com níveis séricos de 25(OH)D acima de 74 nmol/L (29,6 ng/mL) apresentavam diminuição do risco de fraturas.

Atualmente muitos autores preconizam níveis séricos de 25(OH)D superiores a 75 nmol/L, argumentando que estes níveis seriam necessários para que a vitamina D exercesse suas funções extra-endócrinas (75-77). Contudo, é aceito por muitos que, para se considerar o diagnóstico de hipovitaminose D, haja a presença de hiperparatireoidismo secundário (46, 48, 73, 78-80).

Tabela 1: Critérios diagnósticos propostos para deficiência de vitamina D

	<i>25-hidroxitamina D (nmol/L)*</i>
Deficiência leve	$\leq 50 \geq 37,5$
Deficiência moderada	$< 37,5 \geq 25$
Deficiência severa	< 25

*Para converter nmol/L a ng/mL, multiplicar por 0,40, para o inverso multiplicar por 2,5.

Baseada em Lips, P (46, 78).

4. Fatores de Risco para Hipovitaminose D

Algumas populações estão mais sujeitas a apresentar hipovitaminose D que outras (Tabela 2). Assim como a exposição aos raios ultravioletas solares é essencial para a formação da Vitamina D, sua falta é um dos principais fatores de risco para hipovitaminose D. Um trabalho realizado em mulheres sadias na Turquia comparou três grupos em relação à exposição da pele ao sol: no primeiro grupo as mulheres vestiam-se de forma semelhante às ocidentais, deixando várias partes do corpo expostas ao sol, e os níveis séricos médios de 25(OH)D foram $56 \pm 41,3$ nmol/L. No segundo grupo, em que apenas o rosto e as mãos eram expostos ao sol, os níveis séricos médios de 25(OH)D caíram para $31,9 \pm 24,4$ nmol/L. Finalmente, no terceiro grupo, em que as mulheres não expunham nenhuma parte de sua pele ao sol, os níveis séricos médios eram extremamente baixos: $9,9 \pm 5,7$ nmol/L (81). Outra evidência da importância do sol na manutenção de níveis adequados de vitamina D é sua variação sazonal. O inverno por si só é um importante fator de risco para hipovitaminose D (82).

Em um ambiente no qual há exposição suficiente da pele à luz solar rica em UVB, níveis adequados de vitamina D nunca dependem da dieta; contudo, em nossa sociedade atual, a ingestão de vitamina D voltou a ter importância. Pouca exposição à luz solar, ou outros fatores ainda não bem estabelecidos,

fazem com que uma dieta pobre em Vitamina D seja fator de risco para hipovitaminose D (12, 83, 84,85).

Dietas pobres em cálcio também são fator de risco para deficiência de vitamina D (86-89). Postula-se que a diminuição na absorção intestinal do cálcio ocasionada por um baixo aporte na dieta gere um aumento no consumo da 25(OH)D pelo aumento compensatório da produção da 1,25(OH)₂D, necessário para aumentar ao máximo esta absorção (19,90).

O envelhecimento parece ser um fator de risco para diminuição da vitamina D (40, 44, 91, 92). Ele reduz a capacidade da pele de sintetizar pró-vitamina D e esta redução não pode ser explicada apenas por uma redução na massa total da epiderme; provavelmente, existem outros fatores associados (93). Além disso, a ação intestinal da 1,25(OH)₂D diminuiria com a idade (85).

Uso de roupas e pouca exposição à luz solar (40, 91, 92, 94), assim como problemas para realizar as atividades diárias, como perda da mobilidade, têm forte valor preditivo positivo, em idosos, para deficiência de vitamina D (93-95). Mulheres idosas teriam níveis mais baixos de vitamina D (40, 96). Estes níveis também seriam menores em idosos institucionalizados (42, 91, 94, 95, 97).

Especula-se sobre a interferência da cor da pele na manutenção de níveis adequados de Vitamina D. Há uma maior prevalência de deficiência de Vitamina D em negros americanos, e esta é acompanhada de manifestações

clínicas de osteomalácia, como hiperparatireoidismo secundário (95, 98). Todavia, Guinot e col. não encontraram diferença entre o fototipo e níveis séricos de vitamina D em 1.191 adultos franceses saudáveis que habitavam entre 43 e 51° N(99). Outros fatores, além da quantidade de melanina da pele, poderiam estar implicados nas diferenças raciais nos níveis deste hormônio. Em índios americanos há diminuição da produção de Vitamina D pela derme e um possível aumento na 25(OH)D-24OHase com aumento da degradação de 25(OH)D. Em comparação a caucasianos, estes índios têm níveis séricos mais baixos deste hormônio (100).

Os níveis séricos de 25(OH)D variam inversamente em relação ao índice de massa corporal, acreditando-se que isto ocorra pela lipossolubilidade deste hormônio e sua biodistribuição no tecido adiposo. Indivíduos com maior índice de massa corporal, além de apresentarem níveis menores de Vitamina D, tendem a apresentar uma maior queda dos níveis séricos de vitamina D, no outono (40, 93, 101).

Outros fatores descritos como associados à osteomalácia são o uso de anticonvulsivantes (102, 103), diuréticos (104), múltiplas medicações (6) e hemodiálise (84, 105). Pacientes com doenças crônicas, como demência (106), esclerose múltipla (107, 108), Mal de Parkinson (109, 110), fibrose cística (111, 112), doenças do trato gastrointestinal (113, 114), doenças hematológicas (115), doença renal crônica (116, 117), síndrome nefrótica (84), artrite reumatóide

(118), insuficiência cardíaca congestiva (119) e AIDS (120) seriam populações mais suscetíveis à hipovitaminose D.

Tabela 2: Fatores de Risco para hipovitaminose D

Pouca exposição à luz UVB

Uso excessivo de roupas

Países de pouca insolação (alta latitude)

Pouca penetração da luz UVB durante o inverno na atmosfera

Uso de bloqueadores solares

Confinamento em locais onde não há exposição à luz UVB

Diminuição da capacidade de sintetizar vitamina D pela pele

Envelhecimento

Fototipo (?)

Raça amarela

Doenças que alteram o metabolismo da 25-hidroxivitamina D ou 1,25-dihidroxivitamina D

Fibrose cística

Doenças do trato gastrointestinal

Doenças hematológicas

Doenças renais

Insuficiência cardíaca

Imobilização

Tabela reproduzida com permissão de Premaor e Furlanetto, Arq Bras Endocrinol

Metabol – 2006 (15).

5. Prevalência de Hipovitaminose D

As concentrações séricas de Vitamina D, tanto em adultos jovens quanto em idosos, variam conforme a região geográfica, dependendo da latitude (121, 122), sendo mais adequadas perto da linha do Equador. Variam também conforme a estação do ano, com picos no verão e nadir no inverno, e os hábitos culturais dos povos, que modificam a exposição ao sol.

Tanto nos países escandinavos quanto nas Américas (próximo ao Equador) e em Israel estes níveis tendem a ser mais constantes. Já na Europa há uma nítida variação sazonal, com queda no outono/ inverno. A prevalência de hipovitaminose D, definida por níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 25 nmol/l, em adultos jovens europeus, varia entre 2-30%, chegando a 80% nos adultos idosos institucionalizados (121, 122).

Mesmo em áreas tropicais, fatores culturais que influenciam na exposição ao sol são muito importantes. Na Arábia Saudita há uma prevalência de hipovitaminose D de 40% no inverno. Prevalências altas foram descritas na Turquia, Líbano, Jordânia e Iraque. Na Alemanha e na Inglaterra, imigrantes turcos têm níveis séricos de vitamina D mais baixos que os da população em geral (121, 122).

Na Índia, a deficiência de vitamina D foi observada em mais de 30% das crianças pobres e mulheres gestantes das grandes cidades. Hipovitaminose D também foi descrita no Japão e na China. Assim como os imigrantes árabes, imigrantes chineses apresentam deficiência de vitamina D em muitos países da Europa (121, 122).

Curiosamente países como a Itália e Espanha (122, 123) apresentam maior prevalência de deficiência que países escandinavos, acredita-se que este paradoxo deva-se a grande ingestão de vitamina D nestes últimos, de 400 a 600 UI por dia. Países tropicais, como a Etiópia, também têm relatos de deficiência de vitamina D (124).

Existem poucos estudos sobre a prevalência de hipovitaminose D na América do Sul. Em Buenos Aires, Argentina, (34° S) foram estudadas 357 mulheres entre 40 a 90 anos, atendidas ambulatorialmente. Estas mulheres tinham níveis séricos médios de 25(OH)D próximos a 53 ± 18 nmol/L no inverno e 63 ± 21 nmol/L no verão. Destas mulheres, 71% apresentavam níveis de vitamina D inferiores a 50 nmol/L, no inverno, e 27 % apresentavam estes níveis no verão. Do total destas mulheres apenas 5% apresentavam hiperparatireoidismo secundário (125, 126). Ainda em Buenos Aires a hipovitaminose D também foi descrita em idosos (127, 128) e crianças (129-132).

No Chile, em um estudo realizado em mulheres pós-menopausa não se encontrou hipovitaminose D, apenas duas mulheres (40 avaliadas) apresentaram níveis séricos de vitamina D inferiores a 37 nmol/L (133).

No Brasil, até o presente momento, existem poucos estudos sobre prevalência de hipovitaminose D. O primeiro, realizado em crianças no Recife (8° S) em 1984 (134), não encontrou deficiência de vitamina D, os níveis séricos médios eram 108 nmol/L no verão e 106 nmol/L no inverno. Estudos mais recentes têm achados controversos. Maeda e col. estudaram 127 jovens saudáveis residentes na cidade de São Paulo e 84 idosos também saudáveis, encontrando níveis séricos médios de 25(OH)D iguais a 78,5 nmol/L nos jovens e 77,4 nmol/L nos idosos, durante os meses de inverno (135, 136). Já Saraiva e col., também avaliaram 250 idosos não institucionalizados na cidade de São Paulo e, nestes, os níveis séricos médios de 25(OH)D, no inverno, foram iguais a 29,1 nmol/L (137).

O Rio Grande do Sul, devido às suas características climáticas, apresenta maior possibilidade de deficiência de vitamina D. Em um estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, encontramos níveis séricos médios de 25(OH)D iguais a $37,7 \pm 21,4$ nmol/L nos pacientes internados nas equipes de medicina interna (138). Todavia estes eram pacientes que apresentavam vários fatores de risco para desenvolver a doença e ainda não se conhece a extensão real deste problema em nosso meio.

6. Tratamento da Deficiência de Vitamina D

O principal objetivo do tratamento da hipovitaminose D é a diminuição da morbidade desta doença, ou seja, principalmente quedas e fraturas. Alguns autores especulam que a correção desta deficiência possa também diminuir a incidência de câncer e doenças auto-imunes (77, 139-144). Vários estudos mostraram o benefício do uso oral de diferentes doses de vitamina D em pacientes com níveis de vitamina D que variavam de normais a diminuídos. Estes estudos diferem também quanto aos desfechos avaliados: a diminuição dos níveis séricos de PTH (145, 146), a remineralização óssea (145, 147, 148), a incidência de quedas (149-151) e a incidência de fraturas (101,152-155). Como era de se esperar, por diferenças importantes entre os estudos, os resultados não são unânimes no definir qual a dose diária ótima de vitamina D.

A administração de vitamina D sozinha reduz os níveis séricos de PTH em 10 a 30 % e a magnitude desta diminuição depende do grau de insuficiência de vitamina D (57). Quando o cálcio é adicionado à vitamina D a redução do hiperparatireoidismo é ainda maior (145, 146). A diminuição do hiperparatireoidismo secundário diminui o catabolismo ósseo e, conseqüentemente, aumenta a massa óssea (145, 147).

A eficácia da administração de colecalciferol, dose única via oral, no aumento dos níveis séricos de 25(OH)D foi estudada em adultos idosos na Austrália. A administração de 300.000 UI dividida em três doses foi eficaz em aumentar os níveis séricos médios de 25(OH)D de $36,4 \pm 10,4$ nmol/l para $86,4 \pm 16,9$ nmol/L (156). Em outro estudo, realizado em adultos com idade média de 66,3 anos, Diamond e col. encontraram uma diminuição de 30% nos níveis séricos médios de PTH nos indivíduos que receberam 600.000 UI de colecalciferol, por via intramuscular, quando comparados ao grupo controle(157).

Em pacientes com hipovitaminose D ocorre um aumento na massa óssea em resposta à ingestão de vitamina D. Adams e col administraram 50.000 UI de ergosterol duas vezes por semana, por 5 semanas, a pacientes com 25(OH)D inferior a 35 nmol/L e observaram diminuição do PTH e aumento de 4-5% na massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur (148), nesses pacientes.

Mais de 90% das fraturas de quadril estão associadas a quedas. Em idosos, causam declínio funcional e são a causa de 40% das admissões em clínicas geriátricas (57). A administração de vitamina D (colecalciferol) melhora a função muscular em idosos e diminui o número de quedas. Bischoff-Ferrari e col. encontraram melhora da função muscular em mulheres entre 63 e 99 anos com a suplementação de 800 UI de vitamina D e 1.200 mg de carbonato de cálcio por dia, quando comparada à suplementação apenas com cálcio (149).

Da mesma maneira, Pfeifer encontrou uma diminuição na oscilação do corpo com a administração de vitamina D (158).

Uma metanálise realizada em 2004, incluindo 5 ensaios clínicos com um total de 1.237 participantes, encontrou uma diminuição no risco de queda em 22% nos pacientes tratados com vitamina D. Nesse estudo, o número de pacientes que precisou ser tratado para evitar uma queda foi 15 (150). Os estudos incluídos nesta metanálise continham diferentes formas de apresentação e doses de vitamina D. Broe e col. compararam 4 diferentes doses diárias de colecalciferol no risco de queda, em pacientes residentes em instituições geriátricas, 200 UI, 400 UI, 600 UI e 800 UI, a dose mais alta foi a que teve o menor número de quedas (151).

A eficácia da vitamina D na diminuição de fraturas permanece controversa. Os estudos Decalyos I e Decalyos II foram realizados em adultos idosos institucionalizados (79, 159, 160). No primeiro, houve uma diminuição na incidência de fratura de quadril em 43% e um aumento na massa óssea no colo de fêmur de 2,7% e, no segundo, a redução na incidência de fratura de colo de fêmur e nas fraturas não vertebrais foi de 30%. Nestes estudos, os níveis séricos médios iniciais de 25(OH)D foram muito baixos, aproximadamente 30 nmol/L, e ocorreu aumento para níveis superiores a 50 nmol/L, em 6 meses.

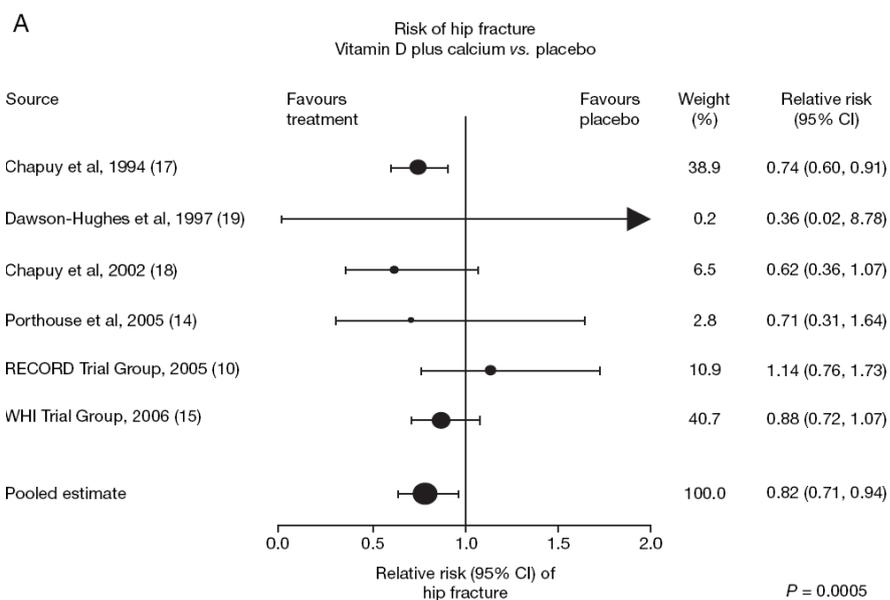
Dawson-Hughes e col. administraram 500 mg de cálcio e 700 UI de vitamina D a adultos idosos saudáveis e encontraram uma diminuição da perda óssea e uma redução de 13,3% nas fraturas não vertebrais. Nestes pacientes, os níveis séricos iniciais de 25(OH)D não eram tão baixos, 83,25 nmol/L em homens e 71,25 nmol/L em mulheres (101). Trivedi comparou o efeito de 100.000 UI de colecalciferol, a cada 4 meses, por 48 meses, com placebo. No final de seu estudo os indivíduos com reposição de vitamina D apresentaram um risco relativo para qualquer fratura não vertebral de 0,67 (0,46 – 0,99) (152).

Por sua vez nos estudos RECORD, *Women's Health Initiative (WHI) Dietary Modification* e Porthouse e col. não se encontrou diminuição na incidência de fraturas com a administração de vitamina D e cálcio (153-155). Estes estudos apresentaram uma adesão à tomada de medicações entre 40% a 60% e este fator poderia ter contribuído para os resultados negativos. Tanto o estudo RECORD, quanto o estudo WHI tiveram os níveis séricos iniciais de 25(OH)D medidos apenas em uma pequena amostra dos participantes (1,3 e 1,1 % respectivamente), mas em ambas as amostragens os níveis séricos médios de vitamina D foram superiores a 50 nmol/L.

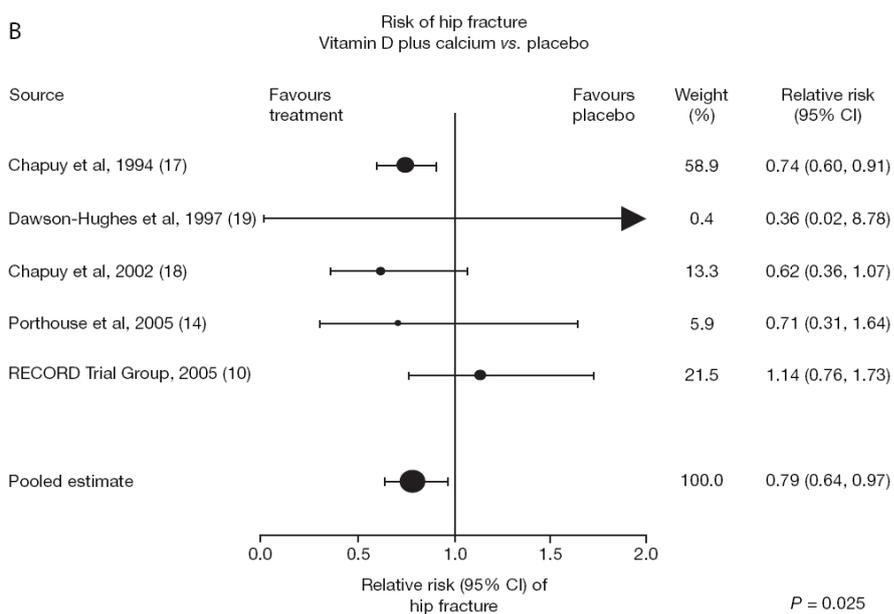
Estudos realizados com dose única de vitamina D também apresentam resultados controversos. Heikinheimo e col. estudaram a administração de 150.000-300.000 UI de ergocalciferol, a adultos idosos com mais de 85 anos, institucionalizados ou não, e encontraram uma diminuição na incidência de

fraturas de 25% (161). Já Smith e col., em outro estudo realizado na Inglaterra, avaliaram a administração de uma dose de 300.000 UI de ergocalciferol, por via intramuscular, a adultos idosos, com idade superior a 75 anos, sem encontrar diminuição na incidência de quedas. Os níveis séricos de PTH diminuíram em 17%, todavia, não houve aumento dos níveis séricos médios de 25(OH)D, no oitavo mês do estudo (57).

Quatro importantes metanálises foram publicadas avaliando o efeito da vitamina D em fraturas (74, 162, 163, 164). A primeira, em 2004, mostrou que apenas doses de vitamina D superiores a 700 UI por dia foram eficazes em reduzir fraturas, reduzindo o risco relativo de fraturas de quadril em 26% (74). A segunda, realizada pelo grupo COCHRANE, incluindo os estudos RECORD e Porthouse, concluiu que vitamina D sozinha não teve nenhum efeito na diminuição da incidência de fraturas, contudo, quando analisados os estudos com vitamina D acrescida de cálcio houve uma diminuição significativa no risco relativo de fraturas em 19 % (162). A terceira metanálise (163) estendeu os resultados da primeira, incluindo os estudos RECORD, Porthouse e WHI e, de forma semelhante à metanálise realizada pelo grupo COCHRANE, apenas encontrou diminuição na incidência de fraturas quando o cálcio era acrescido à vitamina D (RR 0,82 – CI 0,71 a 0,94). E por fim, a última encontrou resultados muito semelhantes com uma redução do risco de todos os tipos de fraturas de 12% em indivíduos com idade superior ou igual a 50 anos que receberam pelo menos 1200 mg de cálcio e 800 UI de vitamina D (164).



CI = confidence interval
RECORD = Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D
WHI = Women's Health Institute



CI = confidence interval
RECORD = Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D

Figura 5: Metanálise dos estudos comparando o efeito de vitamina D mais cálcio versus placebo no risco de fraturas de quadril. A: incluindo WHI e B: não incluindo WHI
Gráfico reproduzido com permissão de Boonen e col. J Clin Endocrinol Metab 2007 (163).

7. Importância para o meio

Atualmente, a importância do hormônio conhecido como vitamina D, no metabolismo do cálcio e na manutenção da massa óssea, está bem estabelecida. A deficiência de vitamina D é uma doença que sempre deve ser levada em consideração no diagnóstico diferencial da osteoporose, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipovitaminose D.

A deficiência de vitamina D tem implicações em sistemas extra-endócrinos, como o sistema imune, e provavelmente implica uma série de outras doenças além das relacionadas ao metabolismo ósseo. Além disso, o tratamento desta deficiência protege de quedas, fraturas e hiperparatireoidismo secundário. Cada vez mais se torna importante conhecermos a dose realmente eficaz de vitamina D. Alguns autores preconizam uma dose única anual de colecalciferol, o que facilitaria a adesão ao tratamento, visto que, mesmo nos grandes ensaios clínicos, esta adesão foi inferior a 60 % (57, 58).

Nossos estudos têm como objetivos estimar a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em médicos residentes do Hospital de clínicas de Porto Alegre, avaliar a associação do hiperparatireoidismo secundário com a morbi-mortalidade em indivíduos residentes em instituições geriátricas e comparar o efeito da administração de

colecálciferol, 300 000 U em dose única com 800 UI diárias, no tratamento do hiperparatireoidismo secundário.

Objetivos

Objetivos do primeiro artigo: Estimar a prevalência de hipovitaminose D e HPS em médicos residentes de um hospital geral no Sul do Brasil e identificar possíveis fatores associados.

Objetivo do segundo artigo: Avaliar a associação do hiperparatireoidismo secundário com mortalidade ou internações hospitalares, em indivíduos residentes em instituições geriátricas, em um período de seis meses.

Objetivos do terceiro artigo: Comparar o efeito de dois regimes de administração de colecalciferol nos níveis séricos de 25(OH)D e na reversão do hiperparatireoidismo secundário, em adultos idosos residentes em instituição geriátrica.

Referências

1. Hochberg Z. Preface. In: Vitamin D and Rickets. 1st ed. Basel: Karger; 2003.
2. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev.* 1995 Apr;16(2):200-57.
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):4-8.
4. Norman AW. On becoming a molecular endocrinologist. *Steroids.* 2001 Mar-May;66(3-5):129-36.
5. Nishii Y, Okano T. History of the development of new vitamin D analogs: studies on 22-oxacalcitriol (OCT) and 2beta-(3-hydroxypropoxy)calcitriol (ED-71). *Steroids.* 2001 Mar-May;66(3-5):137-46.
6. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, Metabolism, and Clinical Applications. In: de Groot LC, 3th ed. *Endocrinology.* 1995:990-1011.
7. Holick MF. Disorders of Bone and Mineral Metabolism. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

8. Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisek G, Schuster I. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):399-408.
9. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S.
10. Levine MA. Normal Mineral homeostasis - Interplay of Parathyroid Hormone and Vitamin D. In: Hochberg Z, ed. *Vitamin D and Rickets*. Vol. 6. Basel: Karger,. 2003:14-33.
11. Verboven C, Rabijns A, De Maeyer M, Van Baelen H, Bouillon R, De Ranter C. A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. *Nat Struct Biol*. 2002 Feb;9(2):131-6.
12. Metabolism of Vitamin D. [http://:Uptodate.com/](http://Uptodate.com/) 2007.
13. Haussler MR, McCain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (first of two parts). *N Engl J Med*. 1977 Nov 3;297(18):974-83.
14. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*. 2004 Dec;29(12):664-73.

15. Premaor MO, Furlanetto TW. [Vitamin D deficiency in adults: to better understand a new presentation of an old disease]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Feb;50(1):25-37.
16. Omdahl JL, Bobrovnikova EA, Choe S, Dwivedi PP, May BK. Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of the vitamin D pathway. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):381-9.
17. Henry HL. The 25(OH)D(3)/1alpha,25(OH)(2)D(3)-24R-hydroxylase: a catabolic or biosynthetic enzyme? *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):391-8.
18. van Leeuwen JP, van den Bemd GJ, van Driel M, Buurman CJ, Pols HA. 24,25-Dihydroxyvitamin D(3) and bone metabolism. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):375-80.
19. Clements MR, Davies M, Hayes ME, Hickey CD, Lumb GA, Mawer EB, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Jul;37(1):17-27.
20. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet*. 1995 Jan 14;345(8942):104-7.
21. MacDonald PN, Baudino TA, Tokumaru H, Dowd DR, Zhang C. Vitamin D receptor and nuclear receptor coactivators: crucial interactions in vitamin D-mediated transcription. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):171-6.

22. Norman AW, Henry HL, Bishop JE, Song XD, Bula C, Okamura WH. Different shapes of the steroid hormone 1 α ,25(OH)₂-vitamin D₃ act as agonists for two different receptors in the vitamin D endocrine system to mediate genomic and rapid responses. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):147-58.
23. Yamada S, Yamamoto K, Masuno H, Choi M. Three-dimensional structure-function relationship of vitamin D and vitamin D receptor model. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):177-87.
24. Carlberg C, Quack M, Herdick M, Bury Y, Polly P, Toell A. Central role of VDR conformations for understanding selective actions of vitamin D₃ analogues. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):213-21.
25. Mohr SC, Swamy N, Xu W, Ray R. Why do we need a three-dimensional architecture of the ligand-binding domain of the nuclear 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor? *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):189-201.
26. Braidman IP, Anderson DC. Extra-endocrine functions of vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985 Oct;23(4):445-60.
27. Boyan BD, Sylvia VL, Dean DD, Schwartz Z. 24,25-(OH)₂D₃ regulates cartilage and bone via autocrine and endocrine mechanisms. *Steroids*. 2001 Mar-May;66(3-5):363-74.

28. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev.* 1992 Nov;13(4):719-64.
29. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int.* 2002 Mar;13(3):187-94.
30. Fonseca V, Mohiuddin J, Weerakoon J, Boss M, Mikhailidis DP, Dandona P. Plasma creatinine and creatinine clearance in nutritional osteomalacia. *Lancet.* 1984 May 19;1(8386):1093-5.
31. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, Bajna E, Holub M, Gruber R, et al. Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3739-44.
32. Cross HS, Bareis P, Hofer H, Bischof MG, Bajna E, Kriwanek S, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids.* 2001 Mar-May;66(3-5):287-92.
33. Rashid SF, Mountford JC, Gombart AF, Campbell MJ. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) displays divergent growth effects in both normal and malignant cells. *Steroids.* 2001 Mar-May;66(3-5):433-40.

34. Bikle DD. Vitamin D and skin cancer. *J Nutr.* 2004 Dec;134(12 Suppl):3472S-8S.
35. Harris DM, Go VL. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr.* 2004 Dec;134(12 Suppl):3463S-71S.
36. Lou YR, Qiao S, Talonpoika R, Syvala H, Tuohimaa P. The role of Vitamin D3 metabolism in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 Nov;92(4):317-25.
37. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1721S-4S.
38. Beer TM, Myrthue A. Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic. *Mol Cancer Ther.* 2004 Mar;3(3):373-81.
39. Peehl DM, Feldman D. Interaction of nuclear receptor ligands with the Vitamin D signaling pathway in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 Nov;92(4):307-15.
40. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 1997 Jan;65(1):67-71.

41. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1993 Aug;58(2):187-91.
42. Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *Am J Clin Nutr.* 1997 Mar;65(3):790-7.
43. Rudnicki M, Thode J, Jorgensen T, Heitmann BL, Sorensen OH. Effects of age, sex, season and diet on serum ionized calcium, parathyroid hormone and vitamin D in a random population. *J Intern Med.* 1993 Aug;234(2):195-200.
44. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Mar;72(3):628-34.
45. Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, Leidig-Bruckner G, Meyer K, Grauer A, et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan;83(1):68-75.
46. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477-501.

47. Khaw KT, Scragg R, Murphy S. Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 1994 May;59(5):1040-4.
48. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Mar;62(3):265-81.
49. Baker MR, McDonnell H, Peacock M, Nordin BE. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. *Br Med J.* 1979 Mar 3;1(6163):589.
50. Boonen S, Aerssens J, Dequeker J. Age-related endocrine deficiencies and fractures of the proximal femur. II implications of vitamin D deficiency in the elderly. *J Endocrinol.* 1996 Apr;149(1):13-7.
51. Clemens TL, Zhou XY, Myles M, Endres D, Lindsay R. Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Sep;63(3):656-60.
52. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr.* 1990 Jun;51(6):1075-81.

53. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop Relat Res.* 1987 Feb(215):260-71.
54. Rehman MT, Hoyland JA, Denton J, Freemont AJ. Age related histomorphometric changes in bone in normal British men and women. *J Clin Pathol.* 1994 Jun;47(6):529-34.
55. Rimaniol JM, Authier FJ, Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients: initial manifestation of vitamin D deficiency. *Intensive Care Med.* 1994 Nov;20(8):591-2.
56. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1212-21.
57. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier PJ, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 2006 May;78(5):257-70.
58. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Intern Med.* 2006 Jun;259(6):539-52.

59. Bellamy R. Evidence of gene-environment interaction in development of tuberculosis. *Lancet*. 2000 Feb 19;355(9204):588-9.
60. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):846-54.
61. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):39-48.
62. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004 Feb;11(1):69-74.
63. Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1549-55.
64. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med*. 2007 Jun;261(6):558-65.

65. Gilbertson TJ, Stryd RP. High-performance liquid chromatographic assay for 25-hydroxyvitamin D3 in serum. *Clin Chem.* 1977 Sep;23(9):1700-4.
66. Ikekawa N, Koizumi N. Separation of vitamin D metabolites and their analogues by high-pressure liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1976 Apr 28;119:227-32.
67. Jones G. Assay of vitamins D2 and D3, and 25-hydroxyvitamins D2 and D3 in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Clin Chem.* 1978 Feb;24(2):287-98.
68. Osadca M, Araujo M. High pressure liquid chromatographic separation and identification of vitamins D2 and D3 in the presence of fat-soluble vitamins in dosage forms. *J Assoc Off Anal Chem.* 1977 Sep;60(5):993-7.
69. Stryd RP, Gilbertson TJ. Some problems in development of a high-performance liquid chromatographic assay to measure 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 simultaneously in human serum. *Clin Chem.* 1978 Jun;24(6):927-30.
70. Shepard RM, DeLuca HF. Determination of vitamin D and its metabolites in plasma. *Methods Enzymol.* 1980;67:393-413.

71. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3086-90.
72. Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier C. Assay-specific decision limits for two new automated parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Chem.* 2005 Feb;51(2):395-400.
73. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998 Mar 14;351(9105):805-6.
74. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama.* 2005 May 11;293(18):2257-64.
75. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):26-32.
76. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007 Apr;18(4):401-7.
77. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):18-28.

78. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):611-4.
79. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int.* 2002 Mar;13(3):257-64.
80. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):1129-33.
81. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest.* 2000 Mar;23(3):173-7.
82. Lips P, Hackeng WH, Jongen MJ, van Ginkel FC, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983 Jul;57(1):204-6.
83. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998 Mar 19;338(12):777-83.

84. Compston JE. Vitamin D deficiency: time for action. Evidence supports routine supplementation for elderly people and others at risk. *Bmj*. 1998 Nov 28;317(7171):1466-7.
85. Aksnes L, Rodland O, Odegaard OR, Bakke KJ, Aarskog D. Serum levels of vitamin D metabolites in the elderly. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989 Jul;121(1):27-33.
86. Du X, Greenfield H, Fraser DR, Ge K, Trube A, Wang Y. Vitamin D deficiency and associated factors in adolescent girls in Beijing. *Am J Clin Nutr*. 2001 Oct;74(4):494-500.
87. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *BMC Public Health*. 2004 Aug 25;4:38.
88. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int*. 2003 Jul;14(7):577-82.
89. Olmez D, Bober E, Buyukgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr*. 2006 Oct;95(10):1266-9.

90. Cross HS, Lipkin M, Kallay E. Nutrients regulate the colonic vitamin D system in mice: relevance for human colon malignancy. *J Nutr.* 2006 Mar;136(3):561-4.
91. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989 Nov 4;2(8671):1104-5.
92. Heaney RP. More evidence and still no action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3009-10.
93. Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW, Rosenberg IH, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr.* 1997 Oct;66(4):929-36.
94. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet.* 1995 Jul 22;346(8969):207-10.
95. 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 D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Aug;67(2):373-8.

96. Kyriakidou-Himonas M, Aloia JF, Yeh JK. Vitamin D supplementation in postmenopausal black women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov;84(11):3988-90.
97. Gloth FM, 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Jr., Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *Jama.* 1995 Dec 6;274(21):1683-6.
98. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4125-30.
99. Guinot C, Malvy D, Preziosi P, Galan P, Chapuy M, Maamer M, et al. [Vitamin D concentrations in blood and skin phototype in a general adult population in France]. *Ann Dermatol Venereol.* 2000 Dec;127(12):1073-6.
100. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, Kumar R, Bell NH. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan;83(1):169-73.
101. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997 Sep 4;337(10):670-6.

102. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5 Suppl 2:S24-9.
103. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med.* 2004 Feb;71 Suppl 2:S42-8.
104. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers: a randomized controlled study. *J Intern Med.* 2001 Aug;250(2):144-53.
105. Wolf M, Thadhani R. Vitamin D in patients with renal failure: a summary of observational mortality studies and steps moving forward. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):487-90.
106. Ferrier IN, Leake A, Taylor GA, McKeith IG, Fairbairn AF, Robinson CJ, et al. Reduced gastrointestinal absorption of calcium in dementia. *Age Ageing.* 1990 Nov;19(6):368-75.
107. Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology.* 1994 Sep;44(9):1687-92.
108. Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis:

effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab.* 2005;23(4):309-13.

109. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2005 Dec;20(12):1598-603.

110. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Oizumi K. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2001 Jan 1;182(2):89-93.

111. Aris RM, Lester GE, Dingman S, Ontjes DA. Altered calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. *Osteoporos Int.* 1999;10(2):102-8.

112. Chavasse RJ, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. Serum vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Aug;38(2):119-22.

113. Vogelsang H, Schofl R, Tillinger W, Ferenci P, Gangl A. 25-hydroxyvitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr.* 1997 Sep 19;109(17):678-82.

114. Liedman B, Bosaeus I, Mellstrom D, Lundell L. Osteoporosis after total gastrectomy. Results of a prospective, clinical study. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Nov;32(11):1090-5.

115. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. *Br J Haematol.* 2000 Dec;111(3):902-7.
116. Yumita S, Suzuki M, Akiba T, Akizawa T, Seino Y, Kurokawa K. Levels of serum 1,25(OH)₂D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. *Tohoku J Exp Med.* 1996 Sep;180(1):45-56.
117. St John A, Thomas MB, Davies CP, Mullan B, Dick I, Hutchison B, et al. Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron.* 1992;61(4):422-7.
118. Kroger H, Penttila IM, Alhava EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(4):172-7.
119. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Adesso V, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med.* 1997 Sep;103(3):197-207.
120. Kuehn EW, Anders HJ, Bogner JR, Obermaier J, Goebel FD, Schlondorff D. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. *J Intern Med.* 1999 Jan;245(1):69-73.
121. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992 Jul;93(1):69-77.

122. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):620-5.
123. Gonzalez-Clemente JM, Martinez-Osaba MJ, Minarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. [Hypovitaminosis D: its high prevalence in elderly outpatients in Barcelona. Associated factors]. *Med Clin (Barc).* 1999 Nov 20;113(17):641-5.
124. Feleke Y, Abdulkadir J, Mshana R, Mekbib TA, Brunvand L, Berg JP, et al. Low levels of serum calcidiol in an African population compared to a North European population. *Eur J Endocrinol.* 1999 Oct;141(4):358-60.
125. Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporos Int.* 2001;12(1):24-7.
126. Fradinger EE, Zanchetta JR. [Vitamin D status in women living in Buenos Aires]. *Medicina (B Aires).* 1999;59(5 Pt 1):449-52.
127. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jauregui R, Plantalech L. [Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly and populations in Buenos Aires City]. *Medicina (B Aires).* 2003;63(3):215-20.

128. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Feb;58(2):337-42.
129. Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen CA. [Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the normal population of Buenos Aires: its seasonal variation]. *Medicina (B Aires)*. 1987;47(3):268-72.
130. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA, Alonso A, Martinez L. Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner*. 1993 Jan;20(1):99-108.
131. Oliveri MB, Ladizesky M, Somoza J, Martinez L, Mautalen C. [Winter serum levels of 25-hydroxy-vitamin D in Ushuaia and Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)*. 1990;50(4):310-4.
132. Oliveri MB, Mautalen CA, Alonso A, Velazquez H, Troughot HA, Porto R, et al. [Nutritional status of vitamin D in mothers and neonates of Ushuaia and Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)*. 1993;53(4):315-20.
133. Portales JAR. Hipovitaminosis D en Mujeres Postmenopáusicas con Masa Ósea Baja en la Región Metropolitana. *Rev Med Chile* 2001;129:849-52.

134. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr.* 1984 Apr;39(4):625-30.

135. Maeda SSK HI, Pereira R L, Lazaretti-Castro, M. Influência dos Aspectos Ocupacionais e da Sazonalidade nas Concentrações de 25-Hidroxivitamina D em População Jovem Saudável da Cidade de São Paulo. . *Arq Bras Endocrinol e Metab.* 2003;48:s501.

136. Maeda SSK HI, Pereira R L, Lazaretti-Castro, M. Influência Sazonal sobre as Concentrações de 25-Hidroxivitamina D em População Idosa Ativa na Cidade de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol e Metab* 2003;48:s503.

137. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1649-54.

138. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine.* 2004 Jun;24(1):47-53.

139. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*. 2006 Feb;96(2):252-61.
140. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med*. 2007 Mar;32(3):210-6.
141. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J*. 2005 Oct;98(10):1024-7.
142. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*. 2005 Nov;135(11):2739S-48S.
143. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Jan;46(1):42-4.
144. Spina CS, Tangpricha V, Uskokovic M, Adorinic L, Maehr H, Holick MF. Vitamin D and cancer. *Anticancer Res*. 2006 Jul-Aug;26(4A):2515-24.
145. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at

the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3011-9.

146. McKane WR, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 May;81(5):1699-703.

147. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Apr;80(4):1052-8.

148. Adams JS, Kantorovich V, Wu C, Javanbakht M, Hollis BW. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Aug;84(8):2729-30.

149. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003 Feb;18(2):343-51.

150. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama.* 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.

151. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Feb;55(2):234-9.
152. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj.* 2003 Mar 1;326(7387):469.
153. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 May 7-13;365(9471):1621-8.
154. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16;354(7):669-83.
155. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *Bmj.* 2005 Apr 30;330(7498):1003.

156. Wigg AE, Prest C, Slobodian P, Need AG, Cleland LG. A system for improving vitamin D nutrition in residential care. *Med J Aust.* 2006 Aug 21;185(4):195-8.
157. Diamond TH, Ho KW, Rohl PG, Meerkin M. Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. *Med J Aust.* 2005 Jul 4;183(1):10-2.
158. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun;15(6):1113-8.
159. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Bmj.* 1994 Apr 23;308(6936):1081-2.
160. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327(23):1637-42.
161. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int.* 1992 Aug;51(2):105-10.

162. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD000227.

163. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1415-23.

164. Tang BMP, Eslick, GD, Nowwson C, Smith C, Bensoussan, A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Aug; 370: 657-66.

**HYPOVITAMINOSIS D AND SECONDARY
HYPERPARATHYROIDISM IN RESIDENT
PHYSICIANS OF A GENERAL HOSPITAL IN
SOUTHERN BRAZIL**

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil and identify associated factors.

DESIGN: Cross-sectional study.

POPULATION: Resident physicians of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, southern Brazil.

PARTICIPANTS: 73 subjects age 26.4 ± 1.9 .

MEASUREMENTS: Serum parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], total calcium, phosphorus, magnesium, creatinine, and alkaline phosphatase were measured. In addition calcium, creatinine and magnesium were measured in urine. Fractional excretion of calcium and magnesium were calculated. Calcium intake was estimated by a food intake questionnaire.

RESULTS: Mean serum levels of 25(OH)D were 17.9 ± 8.0 ng/mL and 57.4% presented 25(OH)D below 20 ng/mL. Secondary hyperparathyroidism, defined as serum PTH ≥ 48 pg/mL and normal or low serum calcium, was identified in 39.7% of the individuals. Mean serum levels of magnesium were higher

($p=0.02$) and fractional excretion of calcium was lower ($p<0.001$) in individuals with secondary hyperparathyroidism. Serum PTH levels were positively correlated with body mass index ($r=0.33$ and $p=0.006$) and serum magnesium levels ($r=0.33$ and $p=0.02$) and negatively with serum 25(OH)D levels ($r=-0.33$ and $p=0.008$), estimated calcium intake ($r=-0.25$ and $p=0.04$), and fractional excretion of calcium ($r=-0.34$ and $p=0.009$).

CONCLUSION: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism was very common in resident physicians. Therefore, measures to prevent this situation should be recommended.

Key Words: Vitamin D Deficiency; Secondary Hyperparathyroidism; Resident Physicians

INTRODUCTION

Vitamin D deficiency is common in locations where the exposure to solar radiation, more precisely ultraviolet B, is low (1) and this has been described as a cause of secondary hyperparathyroidism (SHP). Low intake of calcium (2), renal failure (3,4) and hyperphosphatemia may also provoke SHP (5). Hypovitaminosis D is common in some populations, such as the elderly, Arabian and Chinese immigrants in the United Kingdom (6). In addition, it has already been identified in young adults (1), young physicians and medical students (7).

Resident physicians work in closed environments, with little sunlight exposure (8). They are overwhelmed by long work shifts, they do not have a predictable meal time and many times they fail to take care of their own health (9,10). These factors may increase the risk of hypovitaminosis D and SHP in these individuals. For this reason, our objectives were to estimate the prevalence of hypovitaminosis D and SHP in resident physicians of a general hospital in southern Brazil, and to identify possible associated factors.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Population

A cross-sectional study was conducted at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), in the City of Porto Alegre, parallel 30°, south of Brazil. The calculated number of subjects to detect 30% prevalence, with a precision of 10, for a significance level of 0.1, was 56. No one was excluded.

The study was approved by the Ethics Committee of HCPA. All individuals provided an informed consent term. Data were collected in October and November 2003 and 2004.

Measurements

The following data were obtained during recruitment using a standardized questionnaire: age, sunlight exposure, tobacco, and alcohol use. Weight, height and phototype were determined the same day by the authors. The body mass index (BMI) was calculated by the formula: weight (kg)/ height² (cm). Calcium intake was estimated through a questionnaire of food intake previously validated in our environment.

Blood samples were collected between 9 and 11 AM, after a fasting of at least 4 hours, and a urine sample was collected in the second morning voiding. All samples were frozen at -70°C and analyzed at the same time. Serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and serum parathyroid hormone (PTH) levels were measured, respectively, by chemiluminescence (LIAISON - DiaSorin Inc, Stillwater/ MN, CV 6% intra-assay) and electrochemiluminescence (Elecsys – Roche Diagnostics, Indianapolis/USA, CV 2% intra- assay). Serum phosphorous, magnesium, total calcium, creatinine, and alkaline phosphatase levels, and urinary creatinine, magnesium, and calcium were measured by routine methods at HCPA.

Hypovitaminosis D was defined as 25(OH)D < 20 ng/mL. Normal range for serum PTH levels were calculated in a prior study, by the mean \pm two standard deviations, in patients with serum 25(OH)D levels \geq 20 ng/mL(11,12). SHP was defined as serum PTH levels > 48 pg/mL, with normal or low serum total calcium levels. The fractional excretion of calcium and magnesium (FE_{Ca} and FE_{Mg}) were calculated through the formulas: $FE_{Ca} = (\text{urinary calcium}/\text{serum calcium})/ (\text{urinary creatinine}/ \text{serum creatinine}) \times 100\%$ and $FE_{Mg} = (\text{urinary magnesium}/ \text{serum magnesium})/ (\text{urinary creatinine}/ \text{serum creatinine}) \times 100\%$.

Statistical analysis

The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism were calculated. Associated factors were evaluated

through Student's t test, Mann-Whitney's test, Fisher's Exact test, χ^2 and Pearson's and Spearman's correlation coefficients, when indicated. As the following variables serum PTH, 25(OH)D, alkaline phosphatase, and calcium intake presented an asymmetrical distribution, they were transformed into their natural logarithm. A multiple linear regression was used to evaluate factors associated with serum PTH.

RESULTS

In total, 89 individuals were invited to participate in the study. Seven refused and nine did not conclude it.

The baseline characteristics for this population are described in Table 1. The mean serum 25(OH)D levels were 17.9 ± 8.0 ng/mL and 57.4% presented serum 25(OH)D levels below 20 ng/mL. SHP was identified in 39.7% of the subjects and 60.9% had an estimated calcium intake below 500 mg/day.

There was no correlation between serum 25(OH)D, total calcium ($r=-0.10$ and $p=0.53$), phosphorous ($r= 0.06$; $p=0.66$), alkaline phosphatase I ($r= 0.21$; $p=0.13$), and magnesium levels. FE_{Mg} ($r=0.09$; $p=0.66$), FE_{Ca} ($r= 0.05$; $p=0.70$), calcium intake and BMI were also not correlated with it. Such data are partially shown in Figure 1.

Serum PTH levels were negatively correlated with serum 25(OH)D levels, calcium intake and FE_{Ca} ($r=-0.34$ $p=0.009$), and were positively correlated with the serum magnesium levels and BMI. There was no correlation between serum creatinine ($r=0.16$; $p=0.21$), total calcium ($r=-0.07$; $p=0.60$), phosphorous ($r=0.07$; $p=0.58$), alkaline phosphatase (-0.074 $p=0.56$), and PTH levels. FE_{Mg} ($r=-0.35$; $p=0.07$) was also not correlated with it. Such data are

partially shown in Figure 2. Individuals with SHP had significantly higher mean serum magnesium levels and significantly lower FE_{Ca} than individuals without SHP (Table 1).

The factors associated with the serum PTH variation were studied in a linear regression model. BMI and serum 25(OH)D levels were associated independently with serum PTH levels, as shown in Table 2.

Table 1. Baseline characteristics of the resident physicians

	All	With SHP ^a	Without SHP ^a	p
Age (years)	26.4±1.9 (72)	26.9±2.5 (29)	26.1±1.5 (43)	0.12
Phototype I and II	40/70 (57.1)	14/27 (51.85)	26/43 (60.5)	0.51
Female	36/73 (49.3)	12/29 (41.3)	24/44 (54.5)	0.34
Exposure to sun ^b	23/72 (32)	12/29 (41.37)	11/43 (25.6)	0.20
Smokers	3/72 (4.2)	2/29 (6.9)	1/43 (2.3)	0.56
Alcohol use	19/71 (26.8)	6/28 (21.4)	13/43 (30.2)	0.58
Weight (kg)	68.3±12.4 (71)	71.4±12.6 (28)	66.3±12.0 (43)	0.10
BMI ^c (kg/m ²)	23±2.7 (71)	23.7±2.5 (28)	22.4±2.7 (43)	0.06
Calcium intake (mg/day)	495±420 (69)	410.6±388 (28)	553.0±435 (41)	0.09
PTH (pg/mL)	45.8±22.7(73)	68.7±15.8 (29)	30.8±10.7 (44)	
25(OH)D ^d (ng/mL)	17.9±8.0 (53)	15.4±7.4 (18)	19.3±8.1 (25)	0.09
Total Calcium (mg/dL)	9.2±0.4 (53)	9.1±0.4 (17)	9.2±0.4 (36)	0.33
Phosphorous (mg/dL)	4.0±0.5 (65)	4.0±0.5 (21)	4.0±0.5 (44)	0.57
Magnesium (mg/dL)	2.0±0.2 (53)	2.2±0.1(18)	2.0±0.2 (35)	0.02
Alkaline Phosphatase (U/L)	91.4±66 (65)	99.7±73 (21)	74.3±44 (44)	0.09
Creatinine (mg/dL)	1.0±0.2 (65)	1.0±0.2 (21)	1.0±0.2 (44)	0.45
FE _{Ca} ^e (%)	0.8±0.5 (58)	0.5±0.3 (20)	0.9±0.5 (38)	0.001
FE _{Mg} ^f (%)	1.8±1.0 (27)	1.6±0.9 (14)	1.9±1.0 (13)	0.46

Data are shown as mean ± standard deviation (n) and n/n total (%).

^a SHP: secondary hyperparathyroidism, defined as serum parathyroid hormone (PTH) levels > 48 pg/mL and normal or low serum total calcium levels

^b Exposure to sun > 3 h/week

^c Body mass index

^d 25-hydroxyvitamin D

^e Fractional excretion of calcium

^f Fractional excretion of magnesium

Table 2. Characteristics of resident physicians with vitamin D deficiency or not (n=52)

	25(OH)D ^a < 20 ng/mL	25(OH)D ^a ≥ 20 ng/mL	p
Age (years)	23.3±1.6 (n)	26.4±2.7(n)	0.85
Phototype I and II	19/30 (63.3)	12/21 (57.1)	0.77
Female	14/30 (46.6)	15/23 (65.2)	0.26
Exposure to sun ^b	8/30 (26.7)	8/22 (36.4)	0.54
Smokers	3/30 (10)	0/22	0.25
Alcohol use	6/29 (20.6)	8/22 (36.4)	0.34
Weight (kg)	68.2±12.3 (29)	66.8±13.6 (22)	0.70
BMI ^c (kg/m ²)	23.1±2.6 (29)	22.6±3.0 (22)	0.57
Calcium intake (mg/day)	503±446 (30)	582±482 (21)	0.83

Data are shown as mean ± standard deviation (n) and n/n total (%).

^a 25- hydroxyvitamin D

^b Exposure to sun > 3 h/week

^c Body Mass Index

Table 3. Model of multiple linear regression^a for possible factors associated with serum parathyroid hormone in resident physicians (n=53).

	B	Standard Error	Beta	p
BMI (kg/m ²) ^b	2.9	0.93	0.39	0.003
25(OH)D (ng/mL)	-0.67	0.33	-0.26	0.048

^a Variables that were included in the model: BMI, serum magnesium, serum 25(OH)D and the natural logarithm of calcium daily intake.

Variables that remained in the model: BMI and 25(OH)D

Dependent variable: serum PTH

^b Body mass index

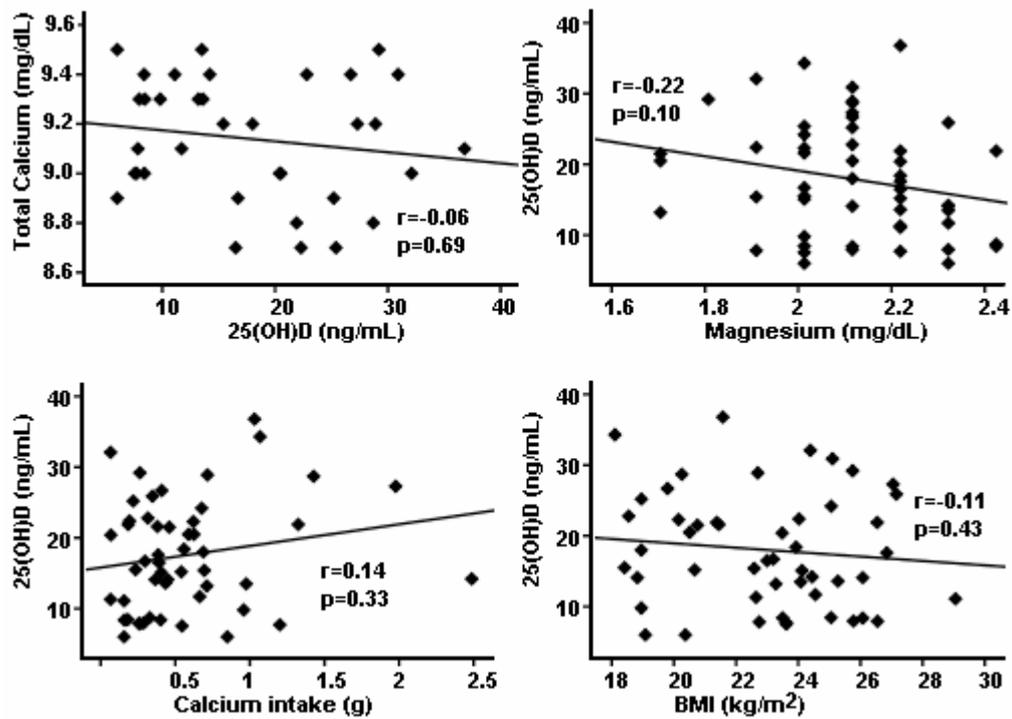


Figure 1: Correlations between serum 25(OH)D levels, and serum total calcium, and magnesium levels, and calcium daily intake and body mass index.

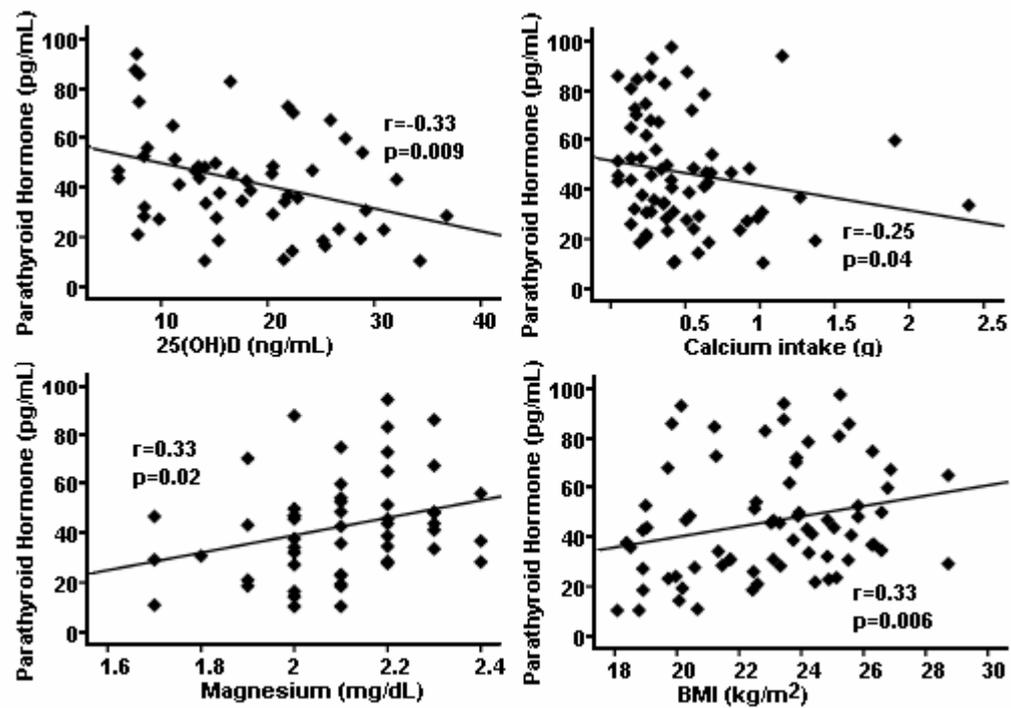


Figure 2: Correlations between serum parathyroid hormone levels and serum magnesium levels, calcium daily intake, body mass index and serum 25(OH)D levels.

DISCUSSION

The health of resident physicians has been the object of great concern by the scientific community (10). They present a higher incidence of depressive symptoms related to stress (9,13). Little is known about the prevalence of other health problems in this population. Additionally, their life habits are usually unhealthy: they remain in closed places for long periods, with little sunlight exposure (9), they sleep few hours (9), have unscheduled meal times (9), and possibly eat calorie-rich foods with poor nutritional value. Furthermore, as long hours with no sunlight are an important risk factor for vitamin D deficiency, the hypovitaminosis D prevalence of 57.4% in these resident physicians was not surprising.

To our knowledge, there are no studies on the prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in medical residents in Latin America. Studies on the prevalence of hypovitaminosis D in other populations of young adults found 2 to 30% of the adults with vitamin D deficiency (6,7). In selected populations, such as women wearing clothes that cover all body (14), descendents of Arabian or Indian immigrants in European countries (6,15) and in regions with little solar radiation, such as the city of Boston (7,16), in the United States, in the winter, the prevalence of hypovitaminosis D is more than 50%.

In a cohort study conducted with elderly people in the city of São Paulo (17), parallel 23° south, Brazil, the mean serum 25(OH)D levels decreased more than 20 ng/dL from summer to winter. Similar data were observed in post-menopause women in Buenos Aires, Argentina, 34°S (18,19). The city of Porto Alegre is located in parallel 30° south, and our data were collected in October and November 2003, which correspond to the first and second spring months, respectively, in our country. This factor might have contributed to the high prevalence of hypovitaminosis D, in the present study, and it is possible that the serum 25 (OH)D levels would be higher in summer.

Vitamin D supplementation in the diet is not usual in our country, which probably contributed to the high prevalence of vitamin D deficiency. The low calcium intake, observed in most individuals who participated in our study, may also have influenced this prevalence. A low calcium diet increases the 25(OH)D consumption due to a compensatory increased production of 1.25(OH)₂D, which is required to maximize calcium absorption as much as possible (20,21).

Interestingly, many studies have shown that only part of the individuals with vitamin D deficiency have SHP (22). In the present study, only 60% of the subjects with serum 25(OH)D levels lower than 20 ng/dL had SHP. The cause of this phenomenon is unknown, nevertheless, one possible mechanism could be magnesium deficiency, since it inhibits the appropriate PTH increase in response to the reduced serum calcium levels (23,24). Subjects who had SHP

in our study had also higher mean serum magnesium levels. Moreover, these levels were positively correlated with serum PTH levels which suggest the above assumption is correct.

The prevalence of SHP in resident physicians in our study was 39.7% and, as it was expected, the mean serum PTH levels was inversely correlated with the calcium intake and the serum 25(OH)D levels. Such data agree with those found in the 5th Tromsø study which shows vitamin D deficiency and low calcium intake as the main causes for SHP (2). Low calcium intake was not associated with SHP in the multivariate analysis, probably because the calcium intake was very low in most individuals (in 82.6% it was < 700 mg/day).

A positive correlation between serum PTH levels and BMI was also observed in the 5th Tromsø study (25). In this study, BMI was associated with serum PTH levels, even after correction for age, tobacco use, coffee consumption and serum 25(OH)D levels. Another study conducted in Iceland (26), in adults between 30 and 85 years of age, also found an association between serum PTH levels and BMI. The mechanism of this association is unknown; however, it is believed that sodium-rich hypercaloric diets which increase body weight, may also lead to an increase in natriuresis. The consequent higher calcium excretion in urine could cause a compensatory increase in serum PTH levels (27). In our study, this association remained independent after the correction for serum 25(OH)D and magnesium levels, and

calcium intake. Unfortunately, we did not measure the sodium intake and the urinary sodium excretion.

Vitamin D deficiency and SHP could be considered a major problem in these resident physicians. Since the concern about the health of these physicians is a medical community obligation, we should implement measures to improve their health habits and to reduce the risks they are exposed. A healthier diet, vitamin D supplementation and exposure to sunlight should be encouraged for all residency programs.

BIBLIOGRAPHY

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
2. Saleh F, Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Figenschau Y. Causes of secondary hyperparathyroidism in a healthy population: the Tromso study. *J Bone Miner Metab* 2006;24(1):58-64.
3. Patel S, Hyer S, Barron J. Glomerular Filtration Rate Is a Major Determinant of the Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *Calcif Tissue Int* 2007;80(4):221-6.
4. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):185-91.
5. Stein MS, Flicker L, Scherer SC, et al. Relationships with serum parathyroid hormone in old institutionalized subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(5):583-92.
6. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):620-5.

7. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002;112(8):659-62.
8. Cohen JJ. Resident hours: reform is at hand. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1398, 400.
9. Thomas NK. Resident burnout. *Jama* 2004;292(23):2880-9.
10. Cohen JJ. Heeding the plea to deal with resident stress. *Ann Intern Med* 2002;136(5):394-5.
11. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine* 2004;24(1):47-53.
12. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3086-90.
13. Collier VU, McCue JD, Markus A, Smith L. Stress in medical residency: status quo after a decade of reform? *Ann Intern Med* 2002;136(5):384-90.
14. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000;23(3):173-7.

15. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93(1):69-77.
16. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3215-24.
17. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1649-54.
18. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jauregui R, Plantalech L. [Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly and populations in Buenos Aires City]. *Medicina (B Aires)* 2003;63(3):215-20.
19. Fradinger EE, Zanchetta JR. [Vitamin D status in women living in Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)* 1999;59(5 Pt 1):449-52.
20. Clements MR, Davies M, Hayes ME, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37(1):17-27.

21. Cross HS, Lipkin M, Kallay E. Nutrients regulate the colonic vitamin D system in mice: relevance for human colon malignancy. *J Nutr* 2006;136(3):561-4.
22. Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and 'functional hypoparathyroidism'-the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study. *Age Ageing* 2001;30(6):467-72.
23. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(5):1067-72.
24. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporos Int* 2006;17(7):1013-21.
25. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study. *Eur J Endocrinol* 2004;151(2):167-72.
26. Karlsson SL, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. [Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) and causal factors in adult population in Reykjavik area]. *Laeknabladid* 2005;91(2):161-9.

27. Carbone LD, Bush AJ, Barrow KD, Kang AH. The relationship of sodium intake to calcium and sodium excretion and bone mineral density of the hip in postmenopausal African-American and Caucasian women. *J Bone Miner Metab* 2003;21(6):415-20.

**SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IS
ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF
HOSPITALIZATION OR DEATH IN ELDERLY ADULTS
LIVING IN GERIATRIC INSTITUTIONS**

ABSTRACT

OBJECTIVES: To evaluate the association of secondary hyperparathyroidism with mortality or hospitalization, in individuals living in beneficent geriatric institutions, during a six-month period.

DESIGN: Prospective cohort.

SETTING: Individuals living in beneficent geriatric institutions in the city of Porto Alegre, southern Brazil.

PARTICIPANTS: 100 individuals between 65 and 102 years of age.

MEASUREMENTS: Dosage of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], parathyroid hormone (PTH), albumin, total calcium, phosphorus, magnesium, creatinine and alkaline phosphatase, in serum. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using Cockcroft-Gault equation.

OUTCOMES: Deaths were verified through death certificates, and hospitalizations through discharge summaries provided by the Brazilian health system hospitals.

RESULTS: Fifty-eight percent of the individuals had secondary hyperparathyroidism, defined as serum PTH > 48 pg/mL and normal or low serum calcium. Mean serum 25(OH)D levels were 12.5 ± 8 ng/mL. The odds ratio for an individual with secondary hyperparathyroidism die or be hospitalized in six months was 5.20 (CI 95% 1.10 – 27.7; $p= 0.04$). Secondary hyperparathyroidism and body mass index were independently associated with the outcome, after correction for GFR and 25(OH)D.

CONCLUSION: Secondary hyperparathyroidism could be an important prognostic factor in individuals living in geriatric institutions.

Key Words: “Secondary Hyperparathyroidism”, “Frail Elderly”, “Hospitalization”, “Mortality”, “Homes for the aged”.

INTRODUCTION

The presence of secondary hyperparathyroidism is very frequent in the elderly population living in geriatric institutions (1,2). Innumerable causes have been attributed to such phenomena: low calcium ingestion (3), deficient renal function related to age (4,5), hyperphosphatemia (6) and mainly deficiency of vitamin D (7,8). The latter causes high mortality, as it is associated with increased risk of falls and fractures (1,2). Besides the classic role of these hormones in bone metabolism, there is much speculation over their role in cardiovascular events, since vitamin D has been associated with insulin resistance (9,10). The association of secondary hyperparathyroidism with systemic arterial hypertension (11) and metabolic syndrome (12) was recently documented. In chronic renal failure patients, secondary hyperparathyroidism is a major risk factor for cardiovascular diseases (13,14), hospitalization (15,16), cardiovascular and total mortality (17-19). A study conducted with elderly adults in Australia found an association between secondary hyperparathyroidism and mortality regardless of the levels of serum creatinine and 25-hydroxyvitamin D (25OHD) levels (20). To our knowledge, there are no studies that evaluated the association between secondary hyperparathyroidism and hospitalization in elderly adults.

Our hypothesis assumes that elderly people living in geriatric institutions have a major association of secondary hyperparathyroidism with mortality or hospitalization, regardless of vitamin D deficiency or glomerular filtration rate. This association could be a frailty indicator in this population.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Population

The study was conducted in the two largest beneficent geriatric institutions in the city of Porto Alegre, 30° south, Brazil. All residents age 65 or above were invited to participate. Patients with primary hyperparathyroidism and chronic renal failure in hemodialysis were excluded. All individuals or their relative in charge provided an informed consent term. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The cohort started on December 1st, 2005 and was studied for six months.

Data verification

The following data were collected through a standard questionnaire: age, sex, sun exposure, current medicaments, smoking habits, and alcohol consumption. Weight, height and phototype were measured on the same day, by two of the authors (Premaor, MO and Scalco, R). Calcium intake was estimated by a nutritionist, based on the diet offered at the institution.

Blood samples were collected between 9 and 11 am, after at least a 4-hour fasting. All samples were frozen at -20°C and analyzed subsequently at

the same time. The serum measurement of 25OHD²¹ was performed through chemiluminescence (LIAISON - DiaSorin Inc, Stillwater/ MN, cv intra-assay 6% and inter-assay 13%) and the serum measurement of parathyroid hormone (PTH) was performed through electrochemiluminescence (Elecsys – Roche Diagnostics, Indianapolis/USA, cv intra-assay 2% and inter-assay 5.4%). Serum albumin, total calcium, phosphorus, magnesium, creatinine and alkaline phosphatase were measured using routine methods of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

The institution was visited monthly. The deaths were verified through death certificates and the hospitalizations through the discharge summaries provided by the Brazilian health system hospitals, and fractures were verified through radiological exam.

Normal serum PTH levels were calculated in a previous study (22), through mean value \pm standard deviation of mean value, in patients with serum 25(OH)D levels ≥ 20 ng/mL (23,24). Secondary hyperparathyroidism was defined as PTH > 48 pg/mL, with normal or low serum calcium. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the Cockcroft-Gault equation (25).

Statistical analysis

The combined outcome was defined as death or hospitalization. Secondary hyperparathyroidism was changed into a dichotomous variable: present/absent. Serum 25(OH)D levels were transformed into a normal

distribution by using the natural logarithm. Possible factors associated with the outcomes were first analyzed through Student's t test, Mann-Whitney test and Fisher exact test. Logistic regression was used to evaluate possible factors associated with the combined outcome. Survival was estimated through Kaplan-Meier analysis.

RESULTS

A total of 100 individuals were followed from December 2005 to May 2006. One patient with chronic renal failure and one patient with primary hyperparathyroidism were excluded. Table 1 presents the characteristics of this cohort at the beginning of the study. Fifty-eight percent of the elderly adults had secondary hyperparathyroidism. The mean calculated calcium intake in their regular diet was 720 mg per day.

During the period of observation, nine individuals died and 13 were hospitalized. When the combined outcome of mortality or hospitalization was used, 14 subjects died (Figure 1). Table 2 presents the hospitalization and mortality causes.

In the univariate analysis, the odds ratio for an individual with secondary hyperparathyroidism die was 6.6 (CI 95% 0.8 – 54.6; $p=0.07$), be hospitalized was 10.7 (CI 95% 1.3-85.9; $p=0.007$), and the combined outcome was 5.2 (CI 95% 1.1 – 24.7; $p=0.04$). Secondary hyperparathyroidism and BMI were independent risk factors for hospitalization or death, even after correction for GFR and serum 25(OH)D levels, as shown in Table 3.

Table 1. Baseline characteristics according to the absence or presence of the combined outcome (death or hospitalization)

	n=100	No events (n=86)	Deaths or Hospitalizations (n=14)	p
Age (years)	77.8 ± 9.0	77.48 ± 9.3	79.8 ± 7.4	0.32
Phototype I and II	86.7	87	84.6	0.89
Female Sex (%)	59.6	63.5	35.7	0.08
Sunlight exposure >3 h/week (%)	43	43	42.8	1.0
Use of 5 or more medications (%)	21.2	21.2	21.4	1.0
Current smoking (%)	17	17.4	14.3	1.0
Alcohol abuse (%)	2	2.3	0	1.0
Weight (kg)	64.6 ± 13	63 ± 13	71 ± 13	0.06
BMI ^a (kg/m ²)	24.6 ± 4	24.2 ± 4	26.4 ± 4	0.12
Fragility fracture (%)	3	1.2	14.2	0.9
Hyperparathyroidism ^b	58	53.5	85.7	0.04
25(OH)D ^c (ng/mL)	12.5 ± 8	12.87 ± 8	10.68 ± 5.0	0.42
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.3	3.9 ± 0.3	0.36
Total Calcium (mg/dL)	9.4 ± 0.4	9.4 ± 0.4	9.3 ± 0.3	0.24
Phosphorus (mg/dL)	3.4 ± 0.6	3.4 ± 0.7	3.3 ± 0.6	0.31
Magnesium (mg/dL)	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.2	0.82
Alkaline Phosphatase (U/L)	86 ± 54	87 ± 57	82 ± 57	0.98
Creatinine (mg/dL)	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.5	0.62
GFR ^d (mL/min)	51 ± 23	50 ± 22	58 ± 28	0.41

^a Body mass index

^b Secondary hyperparathyroidism defined as parathyroid Hormone > 48 pg/mL and serum calcium levels normal or low

^c 25-hydroxyvitamin D

^d GFR: Glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault equation (25)

Table 2. Causes of death or hospitalization in a cohort of elderly subjects, in a six-month period, n=100

	<i>Death</i> (n/ n total)	<i>Hospitalization</i> (n/ n total)
Acute Coronary Syndrome	3/9	4/13
Sepsis	3/9	3/13
Femoral Neck Fracture		2/13
Cerebral Vascular Accident	1/9	1/13
Breast Cancer	1/9	1/13
Acute Pancreatitis	1/9	1/13
High Digestive Tract Hemorrhage		1/13

Table 3. Multivariate model for possible factors associated with death or hospitalization in elderly adults living in geriatric institutions. (n=100)

	Odds Ratio	Confidence Interval 95%	<i>p</i>
Hyperparathyroidism ^a	54	1.86 – 1597.4	0.020
Ln 25(OH)D (ng/mL) ^b	0.99	0.19 – 5.30	0.990
DCE ^c (mL/min)	1.03	0.98 – 1.08	0.160
BMI (kg/m ²)	1.23	1.001 – 1.53	0.049

^a Secondary hyperparathyroidism defined as parathyroid Hormone > 48 pg/mL and serum calcium levels normal or low

^b Natural logarithm of 25-hydroxyvitamin D

^c GFR: Glomerular filtration rate calculated with the Cockcroft-Gault equation²⁵

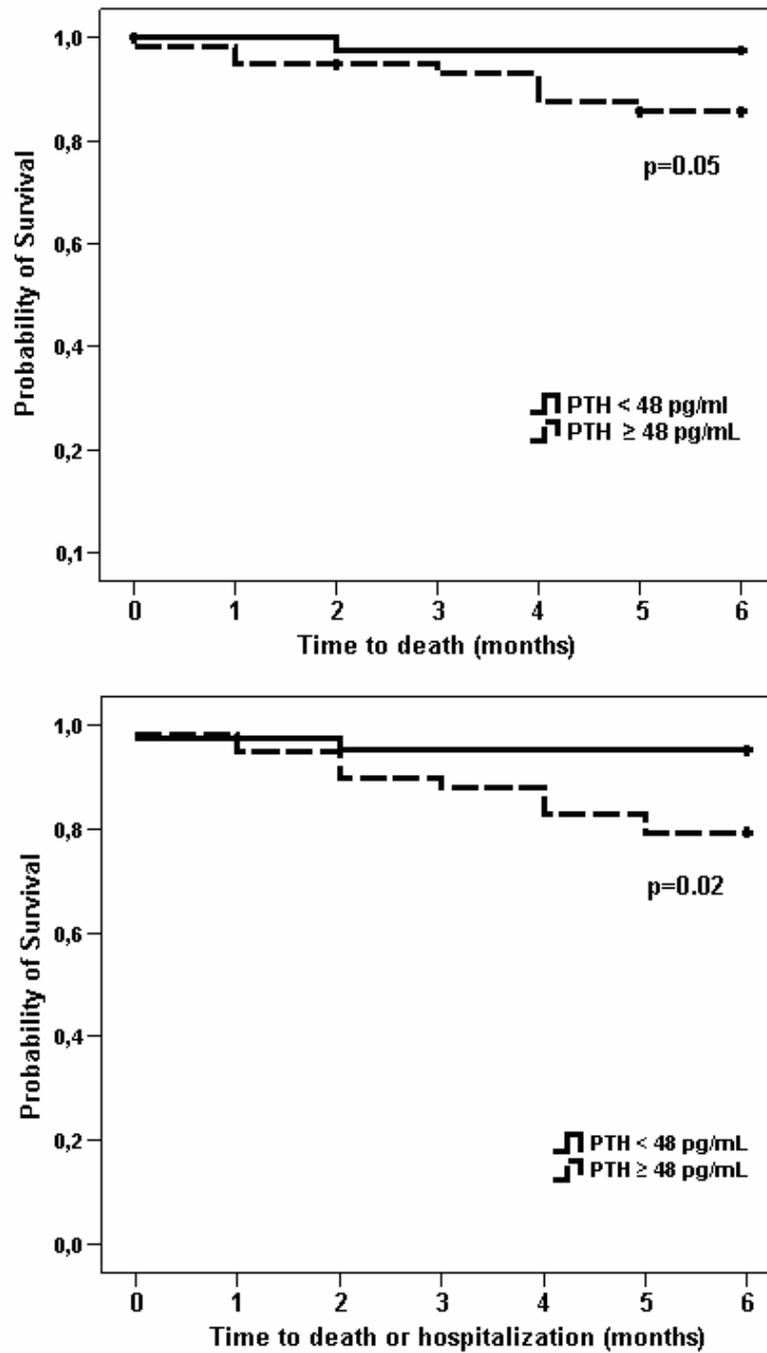


Figure 1: Kaplan-Meier estimates of cumulative hazard rates for death and death or hospitalization in a cohort of elderly adults living in a geriatric institution.

DISCUSSION

In our study, secondary hyperparathyroidism was a risk factor for hospitalization or death, in elderly adults living in a geriatric institution. To our knowledge, our study is the first one to evaluate the association of secondary hyperparathyroidism with hospitalization. The association of secondary hyperparathyroidism with mortality is well established in chronic renal failure patients (15-19). A previous study conducted with institutionalized elderly adults living in geriatric institutions and clinics in Australia also observed the association of mortality with PTH over 43 pg/dL, regardless of serum 25(OH)D and creatinine levels (20).

While the association of 25(OH)D with cardiovascular events remains a controversy (10,26), the association of PTH with these events seems to be increasingly evident (27,28). The association of PTH with myocardial hypertrophy was observed in approximately 80% of chronic renal failure patients treated with hemodialysis (13). PTH has been implicated in the hypertrophy of myocardial fibers through proteinkinase C activation, which is independent of 1.25-dihydroxyvitamin D (29). Similarly, PTH seems to be related to an increase of arterial blood pressure (11) and to the metabolic

syndrome (26), while 25(OH)D does not. Although our study cannot determine the association between hyperparathyroidism and mortality and/or cardiovascular hospitalization, 6 out of 14 patients who were hospitalized or died had acute coronary syndrome or cerebral vascular accident.

Besides its classical actions, PTH may have some influence on the immune system through interleukin 6 (IL-6) production, as it increases its production in the osteoblasts and in other tissues. IL6 increases the production of acute-phase proteins, such as fibrinogen and C-reactive protein (CRP). Not only CRP raises in winter months and with aging, but it is also a well-established prognostic factor for heart disease (30-32).

GFR calculated through Cockcroft-Gault formula underestimates the renal function in elderly adults (25). However, in our cohort, most elderly adults were overweight, so GFR could have been overestimated. These factors might have contributed to the fact that our study could not find any association between GFR and the outcome (33-35). The study with GFR measured by inulin clearance in 24 hours would give more precise results. Other factors can contribute to the development of secondary hyperparathyroidism, and low calcium intake is one of them (3). The low calculated calcium intake may at least partly explain the great prevalence of secondary hyperparathyroidism in our population. Unfortunately, calcium intake was not measured, and this factor might have had some influence on the outcome.

No matter the mechanism, increased PTH was a major prognostic factor in our study, associated with the odds ratio of 5.2 of an elderly adult to be hospitalized or to die within 6 months. What we do not know is whether the correction of the secondary hyperparathyroidism, by supplementing calcium and vitamin D would decrease such risk. In patients with chronic renal failure, the decrease in serum PTH levels improves the prognosis of the patients, and the correction of hyperparathyroidism associated with vitamin D deficiency reduces the number of falls and fractures (15,16). Such data suggest that the reduction in serum PTH levels, possibly below 48 pg/dL, might have an impact in the health of the elderly population. However, serum PTH levels are already an important prognostic factor in clinical practice.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by Fundo de Incentivo a Pesquisa of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and by CAPES-Brazil, through the Post-graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

BIBLIOGRAPHY

1. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477-501.
2. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Mar;62(3):265-81.
3. Saleh F, Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Figenschau Y. Causes of secondary hyperparathyroidism in a healthy population: the Tromso study. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(1):58-64.
4. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):185-91.
5. Patel S, Hyer S, Barron J. Glomerular Filtration Rate Is a Major Determinant of the Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *Calcif Tissue Int.* 2007 Apr;80(4):221-6.

6. Stein MS, Flicker L, Scherer SC, Paton LM, O'Brien ML, Walton SC, et al. Relationships with serum parathyroid hormone in old institutionalized subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 May;54(5):583-92.
7. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4125-30.
8. Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O'Loughlin PD, Morris HA, Nordin BE. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone*. 2002 Nov;31(5):626-30.
9. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest*. 2007 Feb;30(2):126-32.
10. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):39-48.
11. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med*. 2007 Jun;261(6):558-65.

12. Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1549-55.
13. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Semin Dial*. 2003 Mar-Apr;16(2):111-7.
14. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999 Aug;56(2):383-92.
15. Khan S. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher cost of care among chronic kidney disease patients with cardiovascular comorbidities. *Nephron Clin Pract*. 2007;105(4):c159-64.
16. de Francisco AL. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):1976-93.
17. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2131-8.

18. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis.* 2001 Dec;38(6):1351-7.
19. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):770-9.
20. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5477-81.
21. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, El-Hajj Fuleihan G. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Mar;52(3):329-38.
22. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine.* 2004 Jun;24(1):47-53.

23. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3086-90.
24. Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3501-4.
25. Giannelli SV, Patel KV, Windham BG, Pizzarelli F, Ferrucci L, Guralnik JM. Magnitude of underascertainment of impaired kidney function in older adults with normal serum creatinine. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Jun;55(6):816-23.
26. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007 Feb 20;115(7):846-54.
27. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003 Nov;24(22):2054-60.
28. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Feb;11(1):69-74.

29. Schluter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem J.* 1995 Sep 1;310 (Pt 2):439-44.
30. McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response -- a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses.* 2005;64(5):1022-6.
31. Passeri G, Pini G, Troiano L, Vescovini R, Sansoni P, Passeri M, et al. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5109-15.
32. Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, Bartkiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Mar;280(3):E405-12.
33. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group--a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Jun 16.
34. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res.* 2007 Feb;22(2):203-10.

35. Wieczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Difference in estimated GFR with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol*. 2006;38(2):381-5.

**THE EFFECT OF A SINGLE DOSE VERSUS A DAILY
DOSE OF CHOLECALCIFEROL ON THE SERUM 25-
HYDROXICHOLECALCIFEROL AND PARATHYROID
HORMONE LEVELS IN THE ELDERLY WITH
SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM LIVING IN
A LOW-INCOME HOUSING UNIT**

ABSTRACT

OBJECTIVES: To compare the effect of two regimens for administering cholecalciferol on the serum 25-hydroxycholecalciferol [25(OH)D] levels and in the reversion of secondary hyperparathyroidism in the elderly living in a low-income housing unit.

DESIGN: Randomized, double-blind, controlled clinical trial.

POPULATION: Elderly living in a low-income housing unit in the city of Porto Alegre, south of Brazil.

PARTICIPANTS: 28 individuals ranging in age from 65 to 102 with serum parathyroid hormone (PTH) levels greater than 48 pg/mL and normal or reduced serum calcium levels.

INTERVENTIONS: Subjects were randomized to receive orally cholecalciferol, as a single dose of 300,000 IU (Group 1) or 800 IU (Group 2) daily for nine months. Both groups received 1,250 mg of calcium carbonate per day.

MEASUREMENTS: Serum 25(OH)D and PTH levels were measured at baseline and after 1, 2, 3, 6 and 9 months.

RESULTS: Serum 25(OH)D levels in group 1 were significantly higher than in group 2, during the study ($p < 0.001$). After one ($p < 0.001$) and two ($p < 0.04$) months of treatment, mean serum 25(OH)D levels were higher in group 1. The number of subjects who reached serum 25(OH)D levels ≥ 20 ng/dL was higher in group 1, after the first ($p < 0.001$) and third ($p = 0.008$) months.

CONCLUSION: In the short term, a single 300,000 IU oral dose of vitamin D₃ was more effective than 800 IU per day to increase serum 25(OH)D levels in elderly, living in a low-income housing unit, taking 500 mg of elementary calcium supplement per day.

Key words: “Secondary Hyperparathyroidism”, “Aged”, “Vitamin D Deficiency”, “Cholecalciferol”,

INTRODUCTION

Vitamin D deficiency is a common disorder, especially in the elderly. It is diagnosed by assessing serum of 25-hydroxvitamin D [25(OH)D] levels (1,2), and it causes a decrease in intestinal calcium absorption and an increase in parathyroid hormone (PTH) levels, with may increase bone resorption and cortical bone loss (3,4).

The increased risk of fractures that occurs with hypovitaminosis D is manly due to reduced bone mass (5) and increased number of falls (6,7). The bone mass loss has been attributed to secondary hyperparathyroidism (8-11), however, the increase in the number of falls is probably because of the muscle weakness caused by hypovitaminosis D, and possibly, secondary hyperparathyroidism (11-13).

In studies demonstrating a decrease in fracture risk with the administration of vitamin D supplements, serum 25(OH)D levels were always higher than 20 ng/mL (5,14-17). In the meta-analysis conducted by Bischoff-Ferrari et al., there was a reduction in the number of fractures in individuals whose mean serum of 25(OH)D level was 29.6 ng/mL (18). In these studies, there was a reduction in serum PTH levels parallel to the increase in serum of 25(OH)D levels (8).

One of the major problems in vitamin D supplementation is the adherence to daily use, because even in large clinical trials it was around 40 to 60 % (11,19). Intermittent administration of high doses of this vitamin could improve adherence without loss of effectiveness. Trivedi et al. administered orally 100,000 IU of vitamin D₃ to individuals over 65 years of age, every four months. After five years, the relative risk for all non-vertebrae fractures was 0.67 (0.46-0.99) in vitamin D₃ treated subjects, when compared to the group receiving placebo(15). Other studies suggest that high doses of vitamin D₃, taken as single or multiple doses, could be effective for at least six months, without major adverse effects (20-23). Knowing how long a single high dose of cholecalciferol is able to provide optimal serum 25(OH)D levels is important for clinical practice. Also the time required to attain recommended serum 25(OH)D levels is important, specially in individuals aged 75 to 80 that have a low life expectancy (24).The objective of this study was to compare the effect of a single oral dose of 300,000 IU of cholecalciferol with the daily use of 800 IU for 9 months on serum 25(OH)D and PTH levels, in elderly subjects with secondary hyperparathyroidism, living in a low-income housing unit, and taking 500 mg of elementary calcium supplement per day.

MATERIALS AND METHODS

Population and Recruitment

The study was performed in a low-income housing unit in the city of Porto Alegre, parallel 30°, south of Brazil. The elderly living in this facility had been screened for vitamin D deficiency. Individuals age 65 or above who had serum PTH levels higher than 48 pg/mL, and normal or low serum calcium levels, were invited to participate. Subjects taking calcium and/or vitamin D supplements or glucocorticoids, in the last month, were excluded. Those who had hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, or renal failure, defined as an endogenous creatinine clearance rate of less than 20 mL/min, as calculated by the Cockcroft-Gault (25) equation, were also excluded. All individuals or their relative in charge provided an informed consent term. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas in Porto Alegre (HCPA). All subjects were recruited in December 2005.

Study Design and Interventions

A randomized, double-blind, controlled clinical study was performed. The calculated number of subjects to detect a 15 pg/mL difference in serum PTH

levels, with a power of 80% was 15 per group. They were randomized 1:1, all at the same time, by randomization tables, stratified for PTH levels, in groups of 10.

According to randomization, cholecalciferol was administered, at breakfast, as a single oral dose of 300,000 IU on the first day, for group 1 subjects, or as a daily oral dose of 800 IU for 9 months, for group 2 subjects. One thousand and two hundred and fifty mg of calcium carbonate was administered to both groups daily at breakfast during the study. Capsules containing calcium or vitamin D₃ plus calcium had the same flavor and appearance, and were prepared by the same pharmacist (Deg, Sao Paulo/SP – Brazil). The quality control was made through High Performance Liquid Chromatography. The nursing staff of the institution administered the medications. The individuals participating in the study, as well as the nursing and research team, did not know to which groups they belonged, except for one team member who managed the medications and did not participate in the assessments.

Measurements

The following data were obtained during recruitment using a standardized questionnaire: age, exposure to sun, medications, tobacco and alcohol use. Weight, height and phototype were determined the same day by

two authors (Premaor, MO and Scalco, R). A nutritionist estimated calcium ingestion, based on the diet offered by the institution.

Blood samples were collected between 10 Am and noon, after a fasting of at least 4 hours. All of the samples were frozen at -20° C and analyzed at the same time. Serum 25(OH)D and PTH levels were measured, respectively, by chemiluminescence (LIAISON - DiaSorin Inc, Stillwater/ MN, cv intra-assay 6%) and electrochemiluminescence (Elecsys – Roche Diagnostics, Indianapolis/USA, cv intra-assay 2%), before the allocated treatment and after 1,2,3,6, and 9 months. Serum albumin, total calcium, phosphorus, magnesium, creatinine and alkaline phosphatase levels were measured at the month of recruitment, and serum albumin, total calcium, phosphorus and alkaline phosphatase levels were measured after 1, 2, 3, 6 and 9 months of treatment, by routine methods at HCPA.

Normal range for serum PTH levels were calculated in a prior study, by the mean \pm two standard deviations, in inpatients with serum 25(OH)D levels \geq 20 ng/mL (26,27). Secondary hyperparathyroidism was defined as serum PTH level $>$ 48 pg/mL, with normal or low serum total calcium levels, and vitamin D deficiency was defined as serum 25(OH)D levels $<$ 20 ng/mL.

The following adverse effects were assessed: hypercalcemia and gastrointestinal intolerance. The nursing staff of the institution evaluated adherence to treatment by directly supervision of its ingestion.

Statistical Analysis

Population baseline characteristics were compared using Student *t* tests, Fisher's Exact test and χ^2 with Yates correction. The serum 25(OH)D and PTH levels were transformed logarithmically. The differences between the means observed in the two groups were evaluated by ANOVA for repeated measures. One-way ANOVA was used to study the differences between the means in the same group. The Bonferroni test was used to adjust multiple comparisons. The Fisher's Exact and χ^2 with Yates correction tests were used for categorical variables. Only the data from individuals completing the allocated treatment were analyzed. Differences were considered significant when the two-tail *p* value was less than 0.05. Data were calculated using the SPSS® statistics package for Windows® version 13, 0.

RESULTS

Twenty-eight individuals were accompanied from April 2006 to January 2007. Thirteen individuals concluded the study in each group (Figure 1). Adherence to treatment in both groups was similar and higher than 95%.

The baseline characteristics for this population are described in Table 1. The mean calculated calcium intake in their regular diet was diet was 720 mg per day.

After treatment with a single oral dose of 300,000 IU of vitamin D₃, mean serum 25(OH)D levels were significantly higher than after a daily oral dose of 800 IU ($p < 0.001$), during the 9 months. Mean serum 25(OH)D levels were higher in group 1, at the end of the first ($p = 0.001$), second ($p = 0.039$) and third months, although not significant in the latter. At the end of the sixth month, mean serum 25(OH)D levels were similar in both groups, and , in the end of the ninth month, they were in group 2 ($p = 0.038$). Mean serum PTH levels were similar in both groups during the nine months of the study ($p = 0.053$), although there was a trend for them to be lower in group 1, with mean serum levels significantly lower after the second month ($p = 0.027$). These data are shown in Figure 2. Mean serum albumin, total calcium, phosphorus and alkaline phosphatase levels were similar in both groups (data not shown).

The number of individuals who reached serum 25(OH)D levels ≥ 20 ng/dL was higher in group 1 after one ($p < 0.001$), and three ($p = 0.008$) months, as shown in Figure 3.

In both treatment groups, mean serum 25(OH)D levels increased ($p < 0.001$). Data not shown.

Two individuals in Group 1 presented gastric intolerance ($p = 1.0$). No hypercalcemia was identified.

Table 1. Baseline characteristics of elderly treated with single or daily dose of vitamin D₃

	n=28	300000 IU single dose + Ca (n=14)	800 IU daily +Ca (n=14)	p
Age (years)	80.8±8.7	78.9±7.6	81.4±9.9	0.46
Phototype I and II	92.9	92.9	92.9	1.00
Female	67.9	57.1	71.4	0.42
Smokers	25	21.4	28.6	0.51
Alcohol Use	3.6	0	7.1	1.00
Use of > 5 medications	28.6	28.6	30.8	1.00
Exposure to Sun ^a	25	35.7	14.3	0.38
Weight (kg)	63.9±12.4	62.8±10.3	64.9±14.4	0.67
BWI (kg/m ²)	23.9±3.8	23.4±3.1	24.4±4.6	0.60
PTH (pg/mL) ^b	74.5±26.2	70.6±25.0	78.3±27.6	0.35
25(OH)D (ng/mL) ^b	10.8±5.9	12.4±6.7	9.2±4.9	0.21
Albumin (g/dL)	4.0±0.2	3.986	4.043	0.45
Total calcium (mg/dL)	9.5±0.3	9.5±0.3	9.5±0.4	1.0
Phosphorus (mg/dL)	3.8±0.7	3.4±0.7	3.6±0.7	0.58
Magnesium (mg/dL)	2.1±0.2	2.1±0.2	2.1±0.2	0.84
Alkaline Phosphatase (U/L) ^b	84.3±19.7	86.5±22.8	82.1±16.6	0.85
Creatinine (mg/dL)	1.2±0.5	1.2±0.4	1.2±0.5	0.68
GFR ^c (mL/min)	44.3±17.3	46.8±17.9	41.8±16.9	0.45

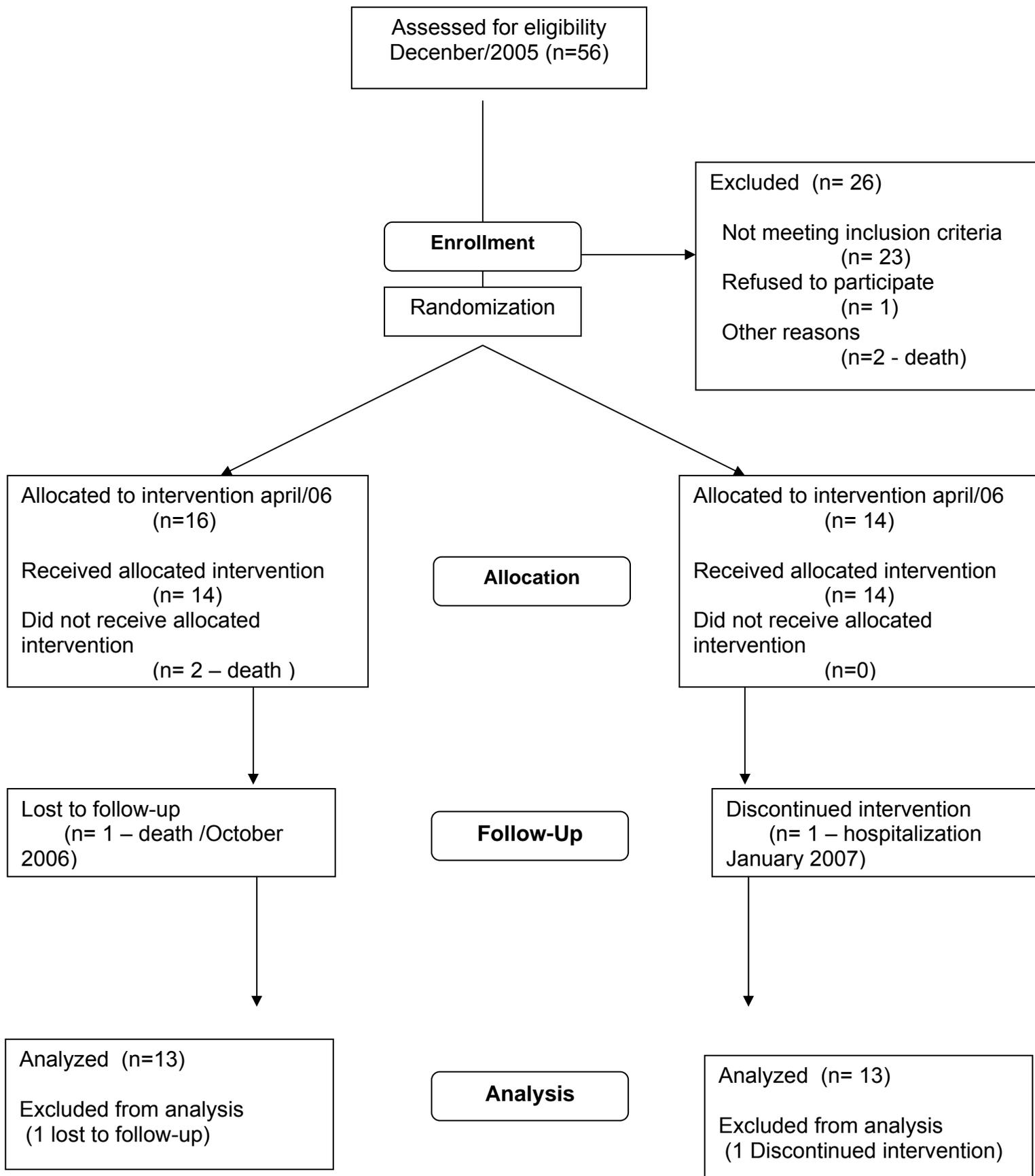
Data are shown as mean± standard deviation or %

^a exposure to sun > 3 h/week

^b For statistical analysis these variables were transformed into their natural logarithms

^c GFR: Glomerular filtration rate, calculated by the Cockcroft-Gault equation.

Figure 1: Flowchart of elderly adults who participated in the study.



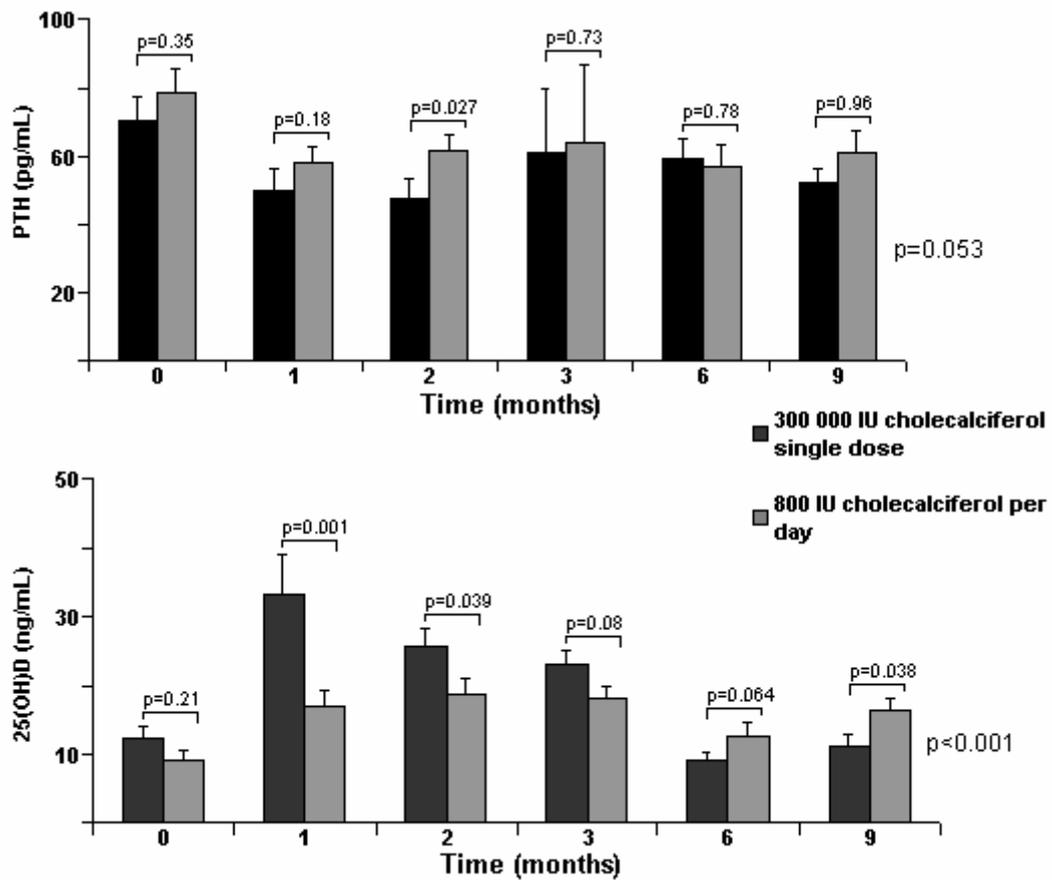


Figure 2: Comparison of the effect of two cholecalciferol doses, 300,000 IU single dose and 800 IU per day, on serum PTH and 25(OH)D levels. Data are shown as mean \pm standard error.*comparison between groups from 0 to 9 months.

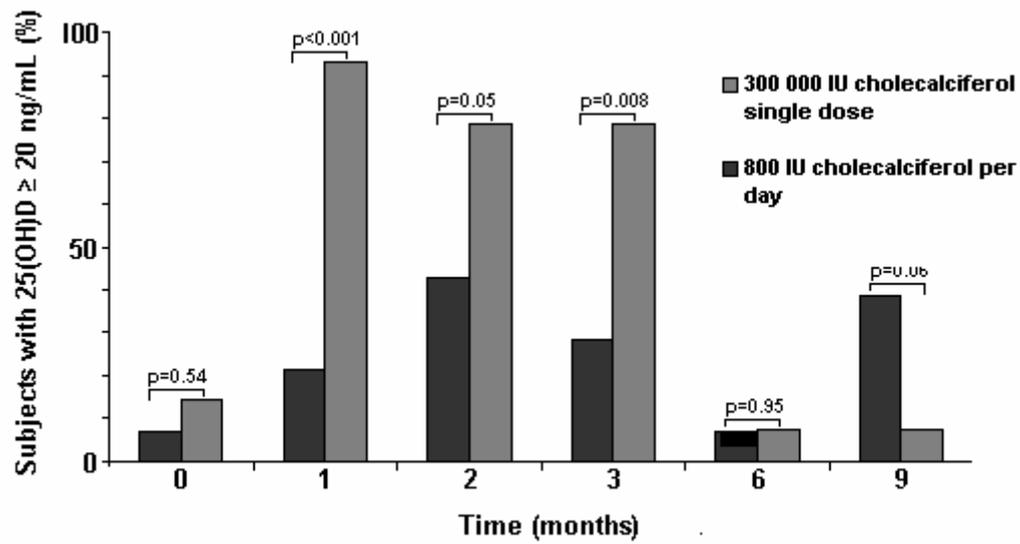


Figure 3: Individuals with serum 25(OH)D levels higher than or equal to 20 ng/mL, after treatment with a single 300,000 IU cholecalciferol dose or 800 IU per day. The data are shown as percentages of the total.

DISCUSSION

Two-months after the oral administration of cholecalciferol in a single 300,000 IU dose or a daily 800 IU dose, the higher was more effective for increasing serum 25(OH)D levels and for decreasing secondary hyperparathyroidism in elderly living in a low-income housing unit. The number of individuals with serum 25(OH)D levels ≥ 20 ng/dL higher in group 1, only in the first three months. Unfortunately, serum 25(OH)D levels were not measured after four and five months, so it is not precisely known when this dose ceased to be more effective.

In our country, the winter months are July, August and September, which correspond to months three, four, and five, and this may have contributed to the reduction in serum vitamin D levels. After six months, both treatments were no longer effective in maintaining appropriate serum 25(OH)D levels. The influence of reduced sunlight during this period of the year cannot be disregarded. In some regions of Brazil the serum vitamin D levels could vary according to the seasons of the year. In a cohort study in the city of Sao Paulo, located on parallel 23° south, Brazil, 250 elderly living in the community had mean serum 25(OH)D levels varying from 33.6 ng/mL, in the high summer, to 11.6 ng/mL in September (28). Other studies in locations with similar latitudes also revealed seasonal variations in serum 25(OH)D levels, like Buenos Aires, Argentina,

34°S (29-31) and Auckland, New Zealand, 36°51'S (32). Since Porto Alegre, Brazil, is located on parallel 30° S, it is very probable that seasonal sunlight is also important to determine vitamin D production.

In individuals taking 800 IU of vitamin D₃ per day, the percentage with serum 25(OH)D levels higher than 20 ng/mL varied from 21.4 to 42.9 %, in the first three months, in different studies (33-36). In the MORE study (17) approximately 77% of the subjects treated with vitamin D₃ (400-600 IU/day) and calcium (500 mg/day) for six months reached serum 25(OH)D > 20 ng/mL. The administration of 800 IU of vitamin D₃ plus calcium daily decreased serum PTH levels by 13 to 50% in different trials in a period between 3 and 24 months (33,37-39). The magnitude of this reduction depended on the degree of vitamin D insufficiency (12). In the Decayos I study, a group of institutionalized elderly women with initial mean serum 25(OH)D levels of 16 ± 11 ng/mL had a reduction of mean serum PTH levels of 29.6%, 6 months after the administration of 800IU of cholecalciferol plus 1200 mg of elementary calcium. These results were confirmed in the Decayos II study (8,37). In our study, there was no significant reduction in mean serum PTH levels, after 800 IU of cholecalciferol; however, the study may not have had sufficient statistical power to detect a difference of this magnitude.

Why were the serum 25(OH)D levels so low, in response to 800 IU of vitamin D₃ daily, in the present study? Several factors may have contributed. Vitamin D₃ was ingested with a poor fat meal, so its absorption may not have

been complete. Another factor that may have contributed was the low initial serum 25(OH)D levels. It is known that initial serum 25(OH)D levels are an important predictive factor for the serum levels of this vitamin to be reached after its replacement. In a study conducted with healthy adult men age 38.7 ± 12 , Heaney et al. (40) observed that those who had initial serum 25(OH)D between 8 and 16 ng/mL needed doses as high as 2200 IU of vitamin D daily, during 20 weeks, to reach serum 25(OH)D levels > 30 ng/mL. Institutionalized elderly adults commonly have very low serum 25(OH)D levels in most industrialized countries (1,2) and are probably more vitamin D depleted than most individuals in large clinical trials (11) probably requiring daily doses of vitamin D higher than 800 IU to have appropriate 25(OH)D serum levels. Low daily calcium ingestion may have also interfered because the subjects received only 500 mg of calcium supplement per day and the dietary calcium was not directly measured, so it may have been less than the estimated amount of 720 mg per day.

One to three months after a single oral dose of 300,000 IU of vitamin D₃, 78.6 to 92.9 % of the subjects had serum 25(OH)D levels higher than 20 ng/mL. After six months, mean serum 25(OH)D levels were similar to the baseline indicating that the reserve obtained with the single dose of 300,000 IU of vitamin D₃ was not enough to meet the demand for this period. Smaller doses divided into every three months, with the same total amount, may be more effective to maintain appropriate 25(OH)D levels, as was observed in a study conducted in Australia. In this study, elderly adults who were given 100,000 IU

of cholecalciferol per month, for three months, had an increase in mean serum 25(OH)D levels from 14.6 ± 4.2 to 49.6 ± 11.2 ng/mL at the end of six months (41); however, the influence of calcium ingestion was not evaluated.

To our knowledge, this is the first study comparing the effect of a single 300,000 IU oral dose of vitamin D₃ on serum 25(OH)D and PTH levels. In the short term, a single 300,000 IU oral dose of vitamin D₃ was more effective than 800 IU per day to increase serum 25(OH)D levels in elderly, living in a low-income housing unit, taking 500 mg of elementary calcium supplement per day.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Roberta Pires Bastos Oliveira for her exceptional job preparing the medication used in this study.

The study was financed by Research Incentive Fund for the Hospital de Clínicas in Porto Alegre and by the Ministry of Education – CAPES, through the Graduate Studies Program in Medical Science – Federal University of Rio Grande do Sul.

BIBLIOGRAPHY

1. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477-501.
2. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Mar;62(3):265-81.
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):4-8.
4. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet.* 1995 Jan 14;345(8942):104-7.
5. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997 Sep 4;337(10):670-6.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama.* 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.

7. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Feb;55(2):234-9.
8. Chapuy MC, Pampfile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int.* 2002 Mar;13(3):257-64.
9. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):611-4.
10. Meunier PJ. Calcium and vitamin D are effective in preventing fractures in elderly people by reversing senile secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 1998;8 Suppl 2:S1-2.
11. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Intern Med.* 2006 Jun;259(6):539-52.
12. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier PJ, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 2006 May;78(5):257-70.

13. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Sep;51(9):1219-26.
14. Chapuy MC, Meunier PJ. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly women with calcium and vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int.* 1996;6 Suppl 3:60-3.
15. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj.* 2003 Mar 1;326(7387):469.
16. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2002 Apr;17(4):709-15.
17. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1212-21.
18. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a

meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005 May 11;293(18):2257-64.

19. Unson CG, Litt M, Reisine S, Mahoney-Trella P, Sheperd T, Prestwood K. Adherence to calcium/vitamin D and estrogen protocols among diverse older participants enrolled in a clinical trial. *Contemp Clin Trials*. 2006 Jun;27(3):215-26.

20. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuna M. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):651-4.

21. Davies M, Mawer EB, Hann JT, Stephens WP, Taylor JL. Vitamin D prophylaxis in the elderly: a simple effective method suitable for large populations. *Age Ageing*. 1985 Nov;14(6):349-54.

22. Weisman Y, Schen RJ, Eisenberg Z, Amarilio N, Graff E, Edelstein-Singer M, et al. Single oral high-dose vitamin D3 prophylaxis in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1986 Jul;34(7):515-8.

23. Wu F, Staykova T, Horne A, Clearwater J, Ames R, Mason B, et al. Efficacy of an oral, 10-day course of high-dose calciferol in correcting vitamin D deficiency. *N Z Med J*. 2003 Aug 8;116(1179):U536.

24. Walter LC, Lewis CL, Barton MB. Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: a review of the evidence. *Am J Med.* 2005 Oct;118(10):1078-86.
25. Wieczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Difference in estimated GFR with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(2):381-5.
26. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3086-90.
27. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine.* 2004 Jun;24(1):47-53.
28. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1649-54.
29. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jauregui R, Plantalech L. [Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly and populations in Buenos Aires City]. *Medicina (B Aires).* 2003;63(3):215-20.

30. Fradinger EE, Zanchetta JR. [Vitamin D status in women living in Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(5 Pt 1):449-52.
31. Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen CA. [Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the normal population of Buenos Aires: its seasonal variation]. *Medicina (B Aires)*. 1987;47(3):268-72.
32. McGrath N, Singh V, Cundy T. Severe vitamin D deficiency in Auckland. *N Z Med J*. 1993 Dec 8;106(969):524-6.
33. Brazier M, Kamel S, Maamer M, Agbomson F, Elesper I, Garabedian M, et al. Markers of bone remodeling in the elderly subject: effects of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res*. 1995 Nov;10(11):1753-61.
34. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res*. 1998 Aug;13(8):1238-42.
35. Himmelstein S, Clemens TL, Rubin A, Lindsay R. Vitamin D supplementation in elderly nursing home residents increases 25(OH)D but not 1,25(OH)₂D. *Am J Clin Nutr*. 1990 Oct;52(4):701-6.

36. Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM, Pilbeam CC, Raisz LG. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int.* 1996;6(4):314-9.
37. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327(23):1637-42.
38. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 May 7-13;365(9471):1621-8.
39. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJ, Netelenbos JC, Hackeng WH, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Oct;67(4):644-50.
40. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jan;77(1):204-10.

41. Wigg AE, Prest C, Slobodian P, Need AG, Cleland LG. A system for improving vitamin D nutrition in residential care. *Med J Aust.* 2006 Aug 21;185(4):195-8.

**HIPOVITAMINOSE D E HIPERPARATIREROIDISMO
SECUNDÁRIO EM MÉDICOS RESIDENTES DE UM
HOSPITAL GERAL DO SUL DO BRASIL**

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em médicos residentes de um hospital geral do sul do Brasil e identificar possíveis fatores associados.

DESENHO: Estudo transversal.

POPULAÇÃO: Médicos residentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, sul do Brasil.

PARTICIPANTES: 73 indivíduos com idade entre 23 e 37anos.

AFERIÇÕES: Dosagem do hormônio da paratireóide (PTH), 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], cálcio total, fósforo, magnésio, creatinina e fosfatase alcalina, no soro, e cálcio total, creatinina e magnésio na urina. Foram calculadas as frações de excreção urinária do cálcio e magnésio. A ingestão de cálcio foi estimada através de questionário de frequência alimentar.

RESULTADOS: Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram $17,9 \pm 8,0$ ng/mL e 57,4% tiveram 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL. Hiperparatireoidismo secundário (definido como PTH sérico > 48 pg/mL e cálcio sérico normal ou baixo) foi identificado em 39,7% dos indivíduos. Os níveis séricos médios de

magnésio foram mais altos ($p=0,02$) e a fração excretada de cálcio foi menor ($p<0,001$) nos indivíduos com hiperparatireoidismo secundário. Os níveis séricos de PTH se correlacionaram positivamente com o índice de massa corporal ($r=0,33$ e $p=0,006$) e os níveis séricos de magnésio ($r=0,33$ e $p=0,02$) e negativamente com a fração excretada de cálcio na urina ($r=-0,34$ e $p=0,009$).

CONCLUSÃO: Deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário são problemas bastante prevalentes em médicos residentes. Medidas para reverter esta situação devem ser implementadas o mais breve possível.

Palavras Chaves: Deficiência de Vitamina D; Hiperparatireoidismo Secundário; Médicos Residentes

INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina D é freqüente em locais onde a exposição à radiação solar, mais precisamente ultravioleta B, é baixa (1). É uma das causas de hiperparatireoidismo secundário (HPS), que é comum em algumas populações, como idosos, imigrantes árabes e chineses para o Reino Unido (2), embora já tenha sido descrito em adultos jovens (1), médicos e estudantes de medicina (3). A ingestão baixa de cálcio (4), a insuficiência renal (5,6) e a hiperfosfatemia também podem causar HPS (7).

Médicos residentes trabalham em ambientes fechados, com pouca exposição ao sol (8). Estão sujeitos a estresse muito grande, não têm horários definidos para as refeições e, muitas vezes, negligenciam o cuidado com sua própria saúde (9,10). Estes fatores podem teoricamente aumentar o risco para hipovitaminose D e HPS nestes indivíduos. Assim, nossos objetivos foram estimar a prevalência de hipovitaminose D e HPS em médicos residentes de um hospital geral no Sul do Brasil e identificar possíveis fatores associados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo e População

Um corte transversal foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), na cidade de Porto Alegre, paralelo 30° no sul do Brasil. Um número de 48 indivíduos foi estimado para um poder 90 %, uma prevalência de 30%, um p bicaudal de 0,05 e uma população de 320 médicos residentes. Nenhum indivíduo foi excluído.

Foi obtida a aprovação pelo Comitê de Ética do HCPA e consentimento informado escrito de todos os indivíduos que concordaram em participar. Os dados foram coletados nos meses de outubro e novembro de 2003 e 2004.

Aferição dos dados

Idade, exposição ao sol, tabagismo e uso de álcool foram aferidos através de questionário padronizado. Peso, altura e fototipo foram aferidos no mesmo dia, pelos autores. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula peso (kg)/ altura (cm)². A ingestão de cálcio foi estimada através de questionário de frequência alimentar previamente validado em nosso meio.

Foram coletadas amostras de sangue entre 09 e 11 horas da manhã, com pelo menos 4 horas de jejum, e amostra de urina, na segunda micção da manhã. Todas as amostras foram congeladas a -70°C e analisadas ao mesmo tempo. A aferição de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] foi realizada por quimiluminescência (LIAISON - DiaSorin Inc, Stillwater/ MN, cv intraensaio 6% e interensaio 13%). A aferição do hormônio da paratireóide (PTH) por eletroquimiluminescência (Elecsys – Roche Diagnostics, Indinópolis/EUA, cv intraensaio 2% e interensaio 5,4%). Foram também dosados cálcio total, fósforo, magnésio, creatinina e fosfatase alcalina séricos e creatinina, magnésio e cálcio urinários através dos métodos de rotina do HCPA.

Hipovitaminose D foi definida como 25(OH)D < 20 ng/mL. Os valores normais do PTH foram calculados para o nosso meio em estudo prévio, em pacientes com 25(OH)D total ≥ 20 ng/mL (11,12). HPS foi definido como PTH > 48 pg/mL, com cálcio sérico normal ou baixo. Foi calculada fração de excreção urinária (FE) do cálcio e magnésio através das fórmulas: FE cálcio igual a $(\text{cálcio urinário}/\text{cálcio sérico})/(\text{creatinina urinária}/\text{creatinina sérica}) \times 100\%$ e FE magnésio igual a $(\text{magnésio urinário}/\text{magnésio sérico})/(\text{creatinina urinária}/\text{creatinina sérica}) \times 100\%$.

Análise estatística

As prevalências de hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário foram calculadas. Possíveis fatores associados foram avaliados com os testes t

de Student, Mann-Whitney, Exato de Fisher, χ^2 e coeficientes de correlação de Pearson e Spearman, quando indicado. Como as variáveis PTH, 25(OH)D, fosfatase alcalina e ingestão de cálcio apresentavam distribuição assimétrica, foram transformadas para o seu logaritmo natural. Regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar possíveis fatores associados ao PTH sérico.

RESULTADOS

Um total de 89 indivíduos foi convidado a participar do estudo. Sete recusaram e nove não completaram o estudo.

As características basais desta população estão descritas na Tabela 1. Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram $17,9 \pm 8,0$ ng/mL e 57,4% tiveram 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL. HPS foi identificado em 39,7% dos indivíduos e 60,9% tinham ingestão estimada de cálcio menor que 500 mg/dia.

Não houve correlação entre os níveis séricos de 25(OH)D e cálcio sérico ($r=-0,10$ e $p=0.53$) fósforo sérico ($r= 0.06$; $p=0.66$), fosfatase alcalina sérica ($r= 0.21$; $p=0.13$), magnésio sérico, FE de magnésio ($r=0.09$; $p=0.66$), FE de cálcio ($r= 0.05$; $p=0.70$), ingestão de cálcio e IMC. Esses dados são mostrados parcialmente na Figura 1.

Os níveis séricos do PTH se correlacionaram negativamente com a 25(OH)D no soro, a ingestão estimada de cálcio e a FE de cálcio ($r=-0,34$ $p=0,009$) e positivamente com os níveis séricos de magnésio e o IMC. Creatinina ($r=0.16$; $p=0.21$), cálcio total ($r=-0.07$; $p=0.60$), fósforo ($r=0.07$; $p=0.58$), fosfatase alcalina (-0.074 $p=0.56$) e FE do magnésio ($r=-0.35$; $p=0.07$) não se correlacionaram com o PTH. Esses dados são mostrados parcialmente

na Figura 2. Os indivíduos com HPS apresentaram níveis séricos médios de magnésio significativamente mais altos e uma FE de cálcio significativamente menor que os indivíduos sem HPS (Tabela 1).

Os fatores associados à variação do PTH sérico foram estudados em um modelo de regressão linear. O IMC e os níveis séricos de 25(OH)D se associaram de modo independente aos níveis séricos de PTH, conforme pode ser visto na Tabela 3.

Tabela 1. Características basais dos indivíduos que participaram do estudo.

	Todos	Com HPS ^a	Sem HPS ^a	p
Idade (anos)	26,4±1,9 (72)	26,9±2,5 (29)	26,1±1,5(43)	0,12
Fototipo I e II	40/70 (57,1)	14/27 (51,85)	26/43(60,5)	0,51
Mulheres	36/73 (49,3)	12/29(41,3)	24/44(54,5)	0,34
Sol >3 h/semana ^b	23/72 (32)	12/29 (41,37)	11/43(25,6)	0,20
Tabagismo	3/72 (4,2)	2/29(6,9)	1/43(2,3)	0,56
Uso de álcool	19/71 (26,8)	6/28 (21,4)	13/43(30,2)	0,58
Peso (kg)	68,3±12,4 (71)	71,4±12,6 (28)	66,3±12,0(43)	0,10
IMC ^c (kg/m ²)	23±2,7 (71)	23,7±2,5 (28)	22,4±2,7(43)	0,06
Ingestão de cálcio (mg/dia)	495±420 (69)	410,6±388 (28)	553,0±435(41)	0,09
PTH (pg/mL)	45,8±22,7(73)	68,7±15,8 (29)	30,8±10,7 (44)	
25(OH)D ^d (ng/mL)	17,9±8,0 (53)	15,4±7,4 (18)	19,3±8,1(25)	0,09
Cálcio Total (mg/dL)	9,2±0,4 (53)	9,1±0,4 (17)	9,2±0,4(36)	0,33
Fósforo (mg/dL)	4,0±0,5 (65)	4,0±0,5 (21)	4,0±0,5(44)	0,57
Magnésio (mg/dL)	2,0±0,2 (53)	2,2±0,1(18)	2,0±0,2(35)	0,02
Fosfatase Alcalina (U/L)	91,4±66 (65)	99,7±73 (21)	74,3±44 (44)	0,09
Creatinina (mg/dL)	1,0±0,2 (65)	1,0±0,2 (21)	1,0±0,2(44)	0,45
FE ^e de cálcio (%)	0,8±0,5 (58)	0,5±0,3 (20)	0,9±0,5(38)	0,001
FE de magnésio (%)	1,8±1,0 (27)	1,6±0,9 (14)	1,9±1,0(13)	0,46

Os dados são mostrados como média±desvio padrão (n) e n/n total (%).

^a HPS: hiperparatireoidismo secundário, definido como hormônio da paratireóide (PTH) > 48 pg/mL e níveis séricos de cálcio total normal ou baixos

^b Sol >3 h/semana: exposição à luz solar > 3 h/semana

^c Índice de massa corporal

^d 25-hidroxivitamina D

^e FE: fração de excreção urinário

Tabela 2. Características dos indivíduos com deficiência de vitamina D ou não e possíveis fatores associados (n=52)

	25(OH)D ^a < 20 ng/mL	25(OH)D ^a ≥ 20 ng/mL	p
Idade (anos)	23,3±1,6 (n)	26,4±2,7(n)	0,85
Fototipo I e II	19/30 (63,3)	12/21 (57,1)	0,77
Mulheres	14/30 (46,6)	15/23 (65,2)	0,26
Sol >3 h/semana ^b	8/30 (26,7)	8/22 (36,4)	0,54
Tabagismo	3/30 (10)	0/22	0,25
Uso de álcool	6/29 (20,6)	8/22 (36,4)	0,34
Peso (kg)	68,2±12,3 (29)	66,8±13,6 (22)	0,70
IMC ^c (kg/m ²)	23,1±2,6 (29)	22,6±3,0 (22)	0,57
Ingestão de cálcio (mg/dia)	503±446 (30)	582±482 (21)	0,83

Os dados são mostrados como média±desvio padrão (n) e n/n total (%).

^a 25-hidroxivitamina D

^b Sol >3 h/semana: exposição à luz solar > 3 h/semana

^c Índice de massa corporal

^d Hormônio da Paratireóide

Tabela 3. Modelo de regressão linear múltipla^a para possíveis fatores associados ao hormônio da paratireóide sérico em médicos residentes (n=53).

	B	Erro Padrão	Beta	p
IMC (kg/m ²) ^b	2,9	0,93	0,39	0,003
25(OH)D (ng/mL)	-0,67	0,33	-0,26	0,048

^a Variáveis que entraram no modelo: IMC, magnésio sérico, 25(OH)D sérica e o logaritmo natural da ingestão diária de cálcio

Variáveis que permaneceram no modelo: IMC e 25(OH)D

Variável dependente: PTH sérico

^b Índice de massa corporal

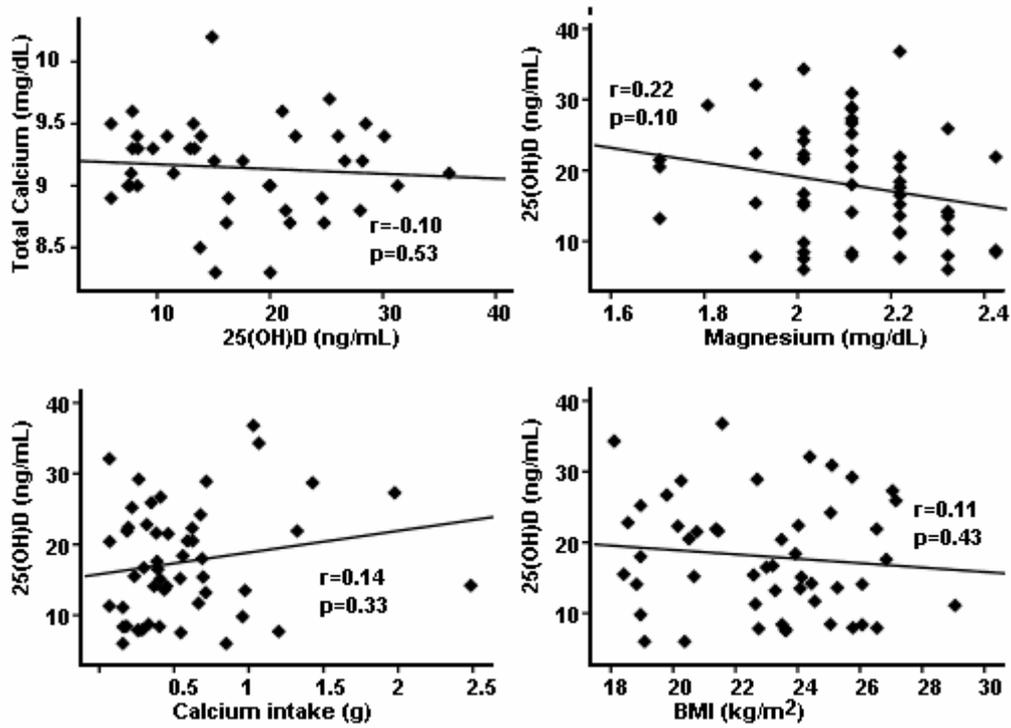


Figura 1: Correlações entre 25(OH)D sérica e cálcio total sérico, magnésio sérico, ingestão diária de cálcio e índice de massa corporal .

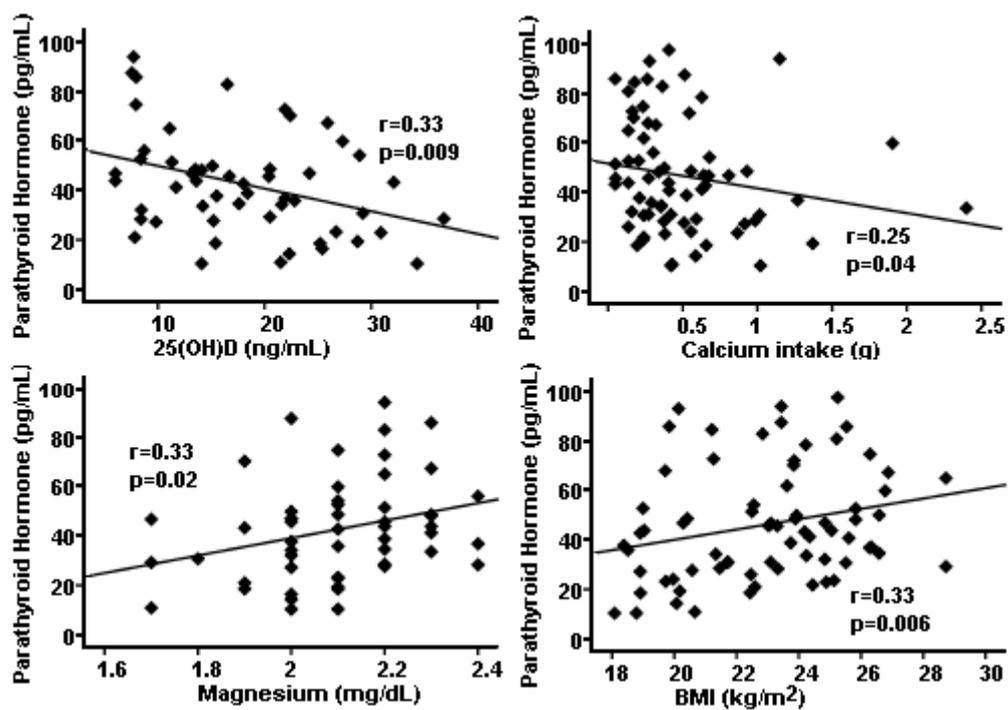


Figura 2: Correlações entre PTH no soro e magnésio, ingestão diária de cálcio, índice de massa corporal e 25(OH)D sérica.

DISCUSSÃO

O estado de saúde dos médicos residentes tem sido objeto de grande preocupação por parte da comunidade científica (10). Eles apresentam uma incidência maior de sintomas depressivos e relacionados ao estresse (9,13). Pouco se sabe sobre a prevalência de outros problemas de saúde nesta população. Todavia, seus hábitos de vida costumam ser pouco saudáveis, pois permanecem longos períodos em locais fechados com pouca exposição ao sol (9), dormem poucas horas (9) e se alimentam em horários erráticos (9), e, possivelmente, ingerem alimentos ricos em calorias, com pobre valor nutricional. Como a permanência em locais fechados é um fator de risco importante para deficiência de vitamina D, uma prevalência de hipovitaminose D de 57,4%, nesses médicos residentes, não foi surpreendente.

No nosso conhecimento não existem estudos de prevalência de hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário nesta população. Estudos de prevalência de hipovitaminose D em outras populações de adultos jovens encontraram 2 a 30 % dos adultos com deficiência de vitamina D (2). Em populações selecionadas, como mulheres que usam vestimentas típicas que cobrem todo o corpo (14), descendentes de imigrantes árabes ou indianos em países europeus (2,15) e em regiões com pouca irradiação solar, como a

cidade de Boston (3,16), Estados Unidos, no inverno esta prevalência chega a ser superior a 50%.

Acredita-se que, em algumas regiões do Brasil, os níveis séricos de vitamina D variem, conforme a estação do ano. Em um estudo realizado em idosos de São Paulo (17), cidade localizada no paralelo 23° sul, Brasil, encontraram-se níveis séricos médios de 25(OH)D mais baixos nos meses de inverno e o mesmo ocorreu em mulheres pós-menopausa em Buenos Aires, Argentina, 34°S (18,19). A cidade de Porto Alegre localiza-se no paralelo 30 °S e nossos dados foram coletados nos meses de outubro de 2003 e novembro de 2004 que correspondem respectivamente ao primeiro e segundo mês de primavera em nosso meio. Este fato pode ter contribuído para uma prevalência alta de hipovitaminose D e é bem possível que nos meses de verão e subsequentes os níveis séricos de 25 (OH)D sejam mais altos.

A suplementação de vitamina D na dieta não é rotineira em nosso país e este é outro fator que provavelmente contribuiu para a alta prevalência de deficiência de vitamina D. A baixa ingestão de cálcio, observada na grande maioria dos indivíduos de nosso estudo, também deve ter influenciado nesta prevalência, já que a diminuição na absorção intestinal do cálcio, ocasionada por um baixo aporte na dieta, gera um aumento no consumo da 25(OH)D pelo aumento compensatório da produção da 1,25(OH)₂D necessário para aumentar ao máximo esta absorção (20,21).

Curiosamente, muitos estudos têm demonstrado que apenas uma parte dos indivíduos com deficiência de vitamina D apresentam hiperparatireoidismo secundário (22). No nosso estudo apenas 60% dos indivíduos com 25(OH)D menor que 20 ng/dL apresentavam hiperparatireoidismo. Não se sabe ao certo qual a razão deste fenômeno, mas um dos mecanismos postulados seria a deficiência de magnésio, pois esta deficiência sabidamente inibe o aumento do PTH em resposta à diminuição dos níveis séricos de cálcio (23,24). Em nosso estudo os indivíduos com hiperparatireoidismo secundário apresentaram níveis séricos mais altos de magnésio estes últimos se correlacionaram positivamente com os níveis séricos de PTH o que corrobora a hipótese acima.

A prevalência de HPS nos médicos residentes em nosso estudo foi de 39,7% e, como era de se esperar, os níveis séricos médios de PTH se correlacionaram inversamente com a ingestão de cálcio e os níveis séricos de 25(OH)D. Estes dados estão em concordância aos encontrados no 5º estudo Tromsø onde as principais causas de HPS foram deficiência de vitamina D e ingestão baixa de cálcio (4). A não-permanência da baixa ingestão de cálcio como fator associado ao HPS na análise multivariada pode ter ocorrido porque a ingestão de cálcio foi muito baixa na maioria dos indivíduos (em 82,6% era < 700 mg/dia).

A correlação positiva entre os níveis séricos de PTH e o IMC foi também observada no 5º estudo Tromsø (25). Neste estudo tal associação permaneceu significativa, mesmo após correção para idade, tabagismo ativo, consumo de

café e níveis séricos de 25(OH)D. Outro estudo realizado na Islândia (26), em adultos com idade entre 30 e 85 anos, também encontrou associação entre níveis séricos de PTH e IMC. Não se sabe ao certo o mecanismo desta associação, mas acredita-se que dietas hipercalóricas e ricas em sódio, causando aumento do peso corporal, também possam levar a um aumento da natriurese com conseqüente aumento da excreção urinária de cálcio e aumento compensatório dos níveis séricos de PTH (27). Em nosso estudo esta associação permaneceu independente após correção para os níveis séricos de 25(OH)D, magnésio e ingestão de cálcio. Infelizmente não aferimos a ingestão de sódio e a excreção urinária no mesmo.

A preocupação com a saúde dos médicos residentes é um dever da comunidade médica. É necessária a implementação de medidas para melhorar os hábitos de saúde desses indivíduos para diminuir os riscos a que estão expostos. Uma dieta mais saudável, suplementação de vitamina D e exposição ao sol devem ser estimulados.

BIBLIOGRAFIA

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
2. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):620-5.
3. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*. 2002 Jun 1;112(8):659-62.
4. Saleh F, Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Figenschau Y. Causes of secondary hyperparathyroidism in a healthy population: the Tromso study. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(1):58-64.
5. Patel S, Hyer S, Barron J. Glomerular Filtration Rate Is a Major Determinant of the Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *Calcif Tissue Int*. 2007 Apr;80(4):221-6.
6. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different

reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):185-91.

7. Stein MS, Flicker L, Scherer SC, Paton LM, O'Brien ML, Walton SC, et al. Relationships with serum parathyroid hormone in old institutionalized subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 May;54(5):583-92.

8. Cohen JJ. Resident hours: reform is at hand. *Am Fam Physician.* 2002 Oct 15;66(8):1398, 400.

9. Thomas NK. Resident burnout. *Jama.* 2004 Dec 15;292(23):2880-9.

10. Cohen JJ. Heeding the plea to deal with resident stress. *Ann Intern Med.* 2002 Mar 5;136(5):394-5.

11. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine.* 2004 Jun;24(1):47-53.

12. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3086-90.

13. Collier VU, McCue JD, Markus A, Smith L. Stress in medical residency: status quo after a decade of reform? *Ann Intern Med.* 2002 Mar 5;136(5):384-90.
14. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest.* 2000 Mar;23(3):173-7.
15. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992 Jul;93(1):69-77.
16. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3215-24.
17. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1649-54.
18. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jauregui R, Plantalech L. [Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly and populations in Buenos Aires City]. *Medicina (B Aires).* 2003;63(3):215-20.

19. Fradinger EE, Zanchetta JR. [Vitamin D status in women living in Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(5 Pt 1):449-52.
20. Clements MR, Davies M, Hayes ME, Hickey CD, Lumb GA, Mawer EB, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Jul;37(1):17-27.
21. Cross HS, Lipkin M, Kallay E. Nutrients regulate the colonic vitamin D system in mice: relevance for human colon malignancy. *J Nutr*. 2006 Mar;136(3):561-4.
22. Sahota O, Gaynor K, Harwood RH, Hosking DJ. Hypovitaminosis D and 'functional hypoparathyroidism'-the NoNoF (Nottingham Neck of Femur) study. *Age Ageing*. 2001 Nov;30(6):467-72.
23. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Nov;73(5):1067-72.
24. Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporos Int*. 2006;17(7):1013-21.

25. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study. *Eur J Endocrinol.* 2004 Aug;151(2):167-72.
26. Karlsson SL, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) and causal factors in adult population in Reykjavik area. *Laeknabladid.* 2005 Feb; 91(2):161-9.
27. Carbone LD, Bush AJ, Barrow KD, Kang AH. The relationship of sodium intake to calcium and sodium excretion and bone mineral density of the hip in postmenopausal African-American and Caucasian women. *J Bone Miner Metab.* 2003;21(6):415-20.

**O HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO
ESTÁ ASSOCIADO A UM RISCO AUMENTADO DE
INTERNAÇÃO HOSPITALAR OU MORTE EM
ADULTOS IDOSOS RESIDENTES EM INSTITUIÇÕES
GERIÁTRICAS**

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar a associação do hiperparatireoidismo secundário com mortalidade ou internações hospitalares, em indivíduos residentes em instituições geriátricas, em um período de seis meses.

DESENHO: Estudo de coorte prospectivo.

POPULAÇÃO: Indivíduos residentes em instituições geriátricas beneficentes da cidade de Porto Alegre, sul do Brasil.

PARTICIPANTES: 100 indivíduos com idade entre 65 e 102 anos.

AFERIÇÕES: Dosagem de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], hormônio da paratireóide, albumina, cálcio total, fósforo, magnésio, creatinina e fosfatase alcalina, no soro. Os óbitos foram aferidos através dos atestados de óbito e as internações através dos sumários de alta fornecidos pelos hospitais. A taxa de filtração glomerular foi calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault.

RESULTADOS: Cinquenta e oito por cento dos indivíduos apresentavam hiperparatireoidismo secundário (definido como PTH sérico > 48 pg/mL e cálcio sérico normal ou baixo). Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram $12,5 \pm 8$ ng/mL. A razão de chances de um indivíduo com hiperparatireoidismo

secundário morrer ou internar em hospital foi igual a 5,20 (CI 95% 1,10 – 27,7; $p < 0,04$). O hiperparatireoidismo secundário e índice de massa corporal se associaram independentemente com o desfecho, após correção para taxa de filtração glomerular e 25(OH)D.

CONCLUSÃO: O hiperparatireoidismo secundário é um importante fator prognóstico em indivíduos residentes em instituições geriátricas.

Palavras Chaves: “Hiperparatireoidismo Secundário”, “Idoso”, “Hospitalização” “Mortalidade”, “Instituição de Longa Permanência para Idosos”.

INTRODUÇÃO

A presença de hiperparatireoidismo secundário é muito freqüente na população idosa residente em instituições geriátricas (1,2). Inúmeras causas têm sido postuladas para este fenômeno: ingestão pequena de cálcio (3), diminuição na função renal com a idade (4,5), hiperfosfatemia (6) e, principalmente, a deficiência de vitamina D (7,8). A última com grande morbidade, porque está associada a um risco aumentado de quedas e fraturas (1,2). Além do clássico papel destes hormônios no metabolismo ósseo, há grande especulação sobre o seu papel em eventos cardiovasculares, pois a vitamina D tem sido associada à resistência a insulina (9,10). Já a associação do hiperparatireoidismo secundário com hipertensão arterial sistêmica (11) e síndrome metabólica (12) foi recentemente documentada. Em pacientes renais crônicos o hiperparatireoidismo secundário é importante fator de risco para doenças cardiovasculares (13,14), internação hospitalar (15,16), mortalidade cardiovascular e total (17-19). Um estudo realizado em idosos na Austrália encontrou associação entre hiperparatireoidismo secundário e mortalidade independente dos níveis séricos de creatinina e de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] (20). No nosso conhecimento não existem estudos que tenham avaliado a associação do hiperparatireoidismo secundário e internação hospitalar, em indivíduos idosos.

Nossa hipótese é que, em pessoas residentes em instituições geriátricas, o hiperparatireoidismo secundário tenha uma importante associação com mortalidade ou internações hospitalares, independente da deficiência de vitamina D ou taxa de filtração glomerular. Esta associação poderia vir a ser utilizada como um marcador de fragilidade nestes pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo e População

O estudo foi realizado nas duas maiores instituições geriátricas beneficentes da cidade de Porto Alegre, paralelo 30° no sul do Brasil. Todos os residentes acima de 65 anos foram convidados a participar. Indivíduos com hiperparatireoidismo primário e insuficiência renal crônica em hemodiálise foram excluídos. Foi obtido consentimento informado de todos os indivíduos ou do familiar responsável. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Toda a coorte iniciou em primeiro de dezembro de 2005 e foi acompanhada por seis meses.

Aferição dos dados

Os seguintes dados de anamnese foram aferidos através de questionário padronizado: idade, sexo, exposição ao sol, medicamentos em uso, tabagismo, uso de álcool. Peso, altura e fototipo foram aferidos no mesmo dia, pelos autores. A ingestão de cálcio foi calculada por uma nutricionista com base na dieta oferecida nas instituições.

Foram coletadas amostras de sangue entre 09 e 11 da manhã, com pelo menos 4 horas de jejum. Todas as amostras foram congeladas a -20° C e analisadas ao mesmo tempo. A aferição de 25-hidroxivitamina D²¹ foi realizada por quimiluminescência (LIAISON - DiaSorin Inc, Stillwater/ MN, cv intraensaio 6% e interensaio 13%). A aferição do hormônio da paratireóide (PTH) por eletroquimiluminescência (Elecsys – Roche Diagnostics, Indinópolis/EUA, cv intraensaio 2% e interensaio 5,4%). Foram também dosados albumina, cálcio total, fósforo, magnésio, creatinina e fosfatase alcalina séricos através dos métodos de rotina do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

As instituições foram visitadas mensalmente. Os óbitos foram aferidos através dos atestados de óbito, as internações através dos sumários de alta fornecidos pelos hospitais, e fraturas através de exame radiológico.

Os valores normais do PTH foram calculados para o nosso meio em estudo prévio (22) através de média \pm desvio padrão da média, em pacientes com 25(OH)D total \geq 20 ng/mL (23,24). Hiperparatireoidismo secundário foi definido como PTH $>$ 48 pg/mL, com cálcio sérico normal ou baixo. A taxa de filtração glomerular foi calculada através da equação de Cockcroft-Gault (25).

Análise estatística

Foi considerado o desfecho combinado: mortalidade ou internação hospitalar. O hiperparatireoidismo secundário foi transformado em variável dicotômica – presente/ausente. A 25(OH)D foi transformada logaritmicamente.

Possíveis fatores associados aos desfechos foram primeiramente analisados através dos testes t de Student, Mann-Whitney e exato de Fisher. Regressão logística foi utilizada para avaliar possíveis fatores associados ao desfecho. A sobrevida foi estimada através da análise de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Um total de 100 indivíduos foi acompanhado durante os meses de dezembro de 2005 a maio de 2006. Foram excluídos um indivíduo com insuficiência renal crônica e um com hiperparatireoidismo primário. As características basais desta população estão descritas na Tabela 1. Cinquenta e oito por cento destes pacientes apresentavam hiperparatireoidismo secundário. A ingestão calculada média de cálcio foi 720 mg por dia.

Durante um acompanhamento de 182 dias, nove indivíduos morreram e 13 foram internados em hospital (Figura 1). Quando utilizado o desfecho combinado, de mortalidade ou internação, o número foi igual a 14. As causas de internação e mortalidade estão descritas na Tabela 2.

Na análise univariada a razão de chances de um indivíduo com hiperparatireoidismo secundário morrer foi 6,6 (CI 95% 0,8 – 54,6; $p=0,07$), de internar em hospital foi 10,7 (CI 95% 1,3-85,9; $p=0,007$) e de ambos combinados foi 5,2 (CI 95% 1,1 – 24,7; $p<0,04$). Hiperparatireoidismo secundário e IMC foram fatores de risco independentes para internação em hospital ou morte, mesmo após correção pela DCE e nível de 25(OH)D no soro (Tabela 3).

Tabela 1. Características basais dos idosos residentes em instituição geriátrica

	n=100	Sem eventos (n=86)	Óbito ou Internação (n=14)	p
Idade (anos)	77,8 ± 9,0	77,48 ± 9,3	79,8 ± 7,4	0,32
Fototipo I e II	86,7	87	84,6	0,89
Sexo Feminino (%)	59,6	63,5	35,7	0,08
Exposição ao sol >3 h/semana (%)	43	43	42,8	1,0
Uso de mais de 5 medicamentos (%)	21,2	21,2	21,4	1,0
Tabagismo (%)	17	17,4	14,3	1,0
Uso de álcool (%)	2	2,3	0	1,0
Peso (kg)	64,6 ± 13	63 ± 13	71 ± 13	0,06
IMC ^a (kg/m ²)	24,6 ± 4	24,2 ± 4	26,4 ± 4	0,12
Fratura de fragilidade (%)	3	1,2	14,2	0,9
Hiperparatireoidismo ^b	58	53,5	85,7	0,04
25(OH)D ^c (ng/mL)	12,5 ± 8	12,87 ± 8	10,68 ± 5,0	0,42
Albumina (g/dL)	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3	0,36
Cálcio Total (mg/dL)	9,4 ± 0,4	9,4 ± 0,4	9,3 ± 0,3	0,24
Fósforo (mg/dL)	3,4 ± 0,6	3,4 ± 0,7	3,3 ± 0,6	0,31
Magnésio (mg/dL)	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	0,82
Fosfatase Alcalina (U/L)	86 ± 54	87 ± 57	82 ± 57	0,98
Creatinina (mg/dL)	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,5	0,62
DCE ^d (mL/min)	51 ± 23	50 ± 22	58 ± 28	0,41

^a Índice de massa corporal

^b Definido como Hormônio da Paratireóide > 48 pg/mL

^c 25-hidroxivitamina D

^d DCE: Taxa de filtração glomerular calculada pela equação de Cockcroft-Gault²⁵

Tabela 2. Causas de Internação Hospitalar ou Mortalidade.

	<i>Óbitos</i> (n/ n total)	<i>Internação</i> (n/ n total)
Síndrome Coronariana Aguda	3/9	4/13
Sepse	3/9	3/13
Fratura de Colo de Fêmur		2/13
Acidente Vascular Cerebral	1/9	1/13
Carcinoma de mama	1/9	1/13
Pancreatite Aguda	1/9	1/13
Hemorragia Digestiva Alta		1/13

Tabela 3. Modelo multivariado para possíveis fatores associados com mortalidade ou internação hospitalar em indivíduos residentes em instituição geriátrica.

	Razão de Chances	Intervalo de confiança 95%	<i>p</i>
Hiperparatireoidismo ^a	54	1,86 – 1597,4	0,020
Ln 25(OH)D (ng/mL) ^b	0,99	0,19 – 5,30	0,990
DCE ^c (mL/min)	1,03	0,98 – 1,08	0,160
IMC (kg/m ²)	1,23	1,001 – 1,53	0,049

^a Definido como Hormônio da Paratireóide > 48 pg/mL

^b Logaritmo natural da 25-hidroxivitamina D

^c Taxa de filtração glomerular calculada pela equação de Cockcroft-Gault²⁵

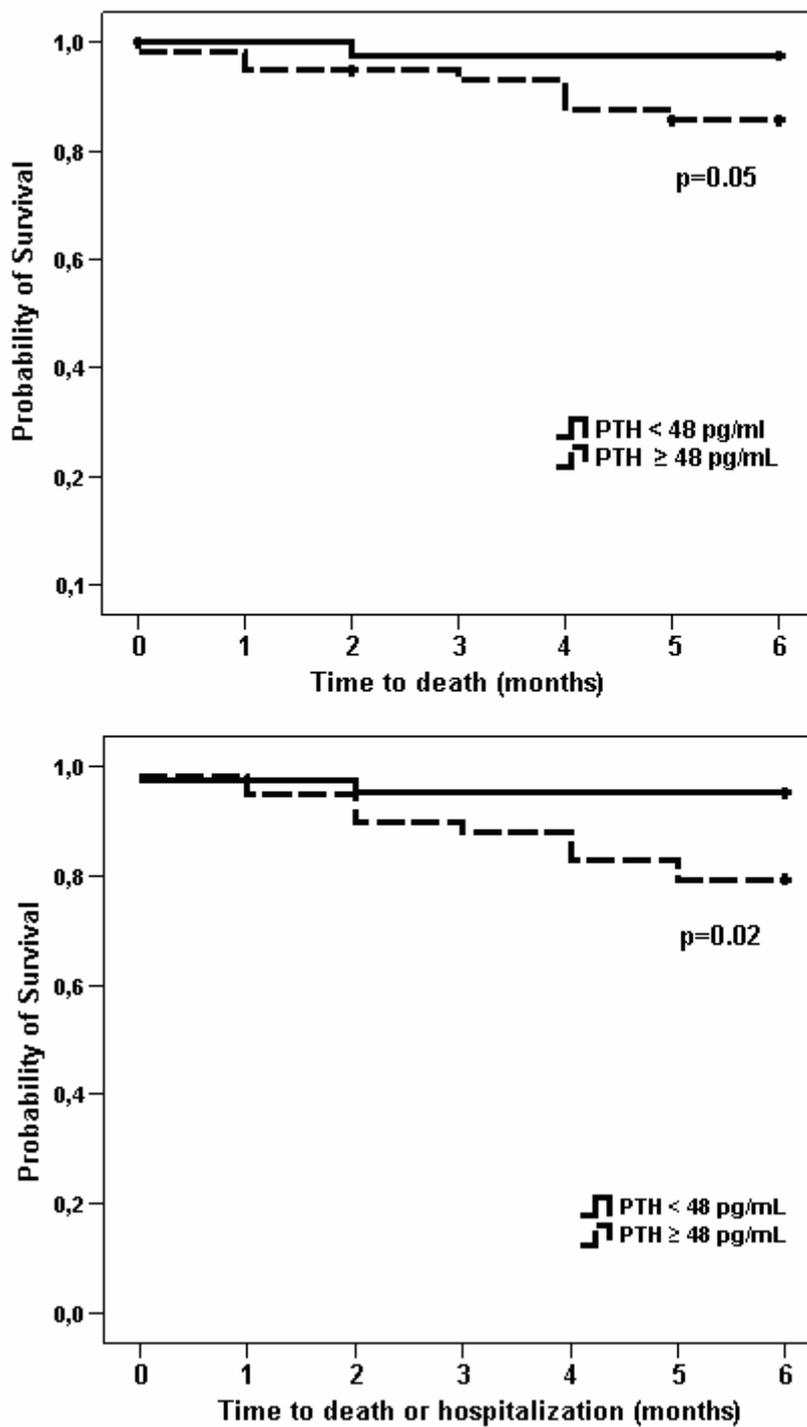


Figura 1: Curvas de sobrevivência e internação em pacientes com e sem hiperparatireoidismo .

DISCUSSÃO

Em nosso estudo o hiperparatireoidismo secundário, definido como uma elevação nos níveis séricos de PTH acima de 48 pg/mL foi fator de risco para internar ou morrer, em indivíduos idosos internados em instituição geriátrica. No nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a avaliar a associação do hiperparatireoidismo secundário com internação hospitalar. A associação do hiperparatireoidismo secundário com mortalidade e internação é bem estabelecida em pacientes renais crônicos (15-19). Em um estudo realizado em pessoas idosas institucionalizadas em casas e clínicas geriátricas na Austrália também foi observada a associação de mortalidade e PTH acima de 43 pg/dL, independentemente dos níveis séricos de 25(OH)D e creatinina (20).

Enquanto a associação de 25(OH)D e eventos cardiovasculares permanece controversa (10,26), a associação do PTH com estes eventos parece estar cada vez mais evidente (27,28). A associação do PTH com hipertrofia miocárdica foi observada em aproximadamente 80 % dos pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise (13), o PTH está implicado na hipertrofia das fibras miocárdicas através da ativação da proteinaquinase C e esta é independente da 1,25dihidroxitamina D (29). Da mesma maneira, o PTH parece estar associado a um aumento da pressão arterial enquanto que a 25(OH)D não parece ter influência na mesma (11). O mesmo ocorre com

relação à síndrome metabólica (26). Embora nosso estudo não tenha poder para determinar a associação entre hiperparatireoidismo e mortalidade e ou internação cardiovascular, seis dos 14 pacientes que internaram ou morreram tinham síndrome coronariana aguda ou acidente vascular cerebral.

Além de sua ação no músculo cardíaco o PTH poderia ter alguma ação no sistema imune através da produção de interleucina 6 (IL-6), pois ativa sua produção nos osteoblastos e, quando aumentado, também em outros tecidos. A IL6 estimula a produção das proteínas de fase aguda como fibrinogênio e proteína C reativa (PCR). A PCR tende a aumentar nos meses de inverno e com o aumento da idade e é um fator prognóstico bem estabelecido na doença coronariana (30-32).

A estimativa da DCE pela fórmula de Cockcroft-Gault subestima a DCE em indivíduos idosos (25). No entanto, em nossa coorte a maioria dos idosos apresentava sobrepeso o que poderia superestimar a função renal. Esses fatores podem ter contribuído para não encontrarmos associação entre DCE e o desfecho (33-35). O ideal seria a realização de um estudo com a taxa de filtração glomerular medida pela depuração renal da inulina em 24 horas, só assim poderíamos responder a esta questão.

Outros fatores contribuem para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário e a baixa ingestão de cálcio é um deles (3). Em nosso estudo a ingestão calculada de cálcio de 720 mg por dia pode

explicar pelo menos em parte a grande prevalência de hiperparatireoidismo secundário em nossa população. Infelizmente, a ingestão individual de cálcio não foi aferida e este fator pode ter tido alguma participação nos desfechos.

Seja qual for o mecanismo, o aumento do PTH foi um importante fator prognóstico em nosso estudo, estando associado a uma razão de chances de 5,2 de um idoso internar ou morrer em 6 meses. O que não sabemos é se a correção desse PTH através de carbonato de cálcio e vitamina D poderia vir a diminuir este risco. Em pacientes renais crônicos, a diminuição dos níveis séricos de PTH melhora o prognóstico dos pacientes e a correção do hiperparatireoidismo associado à deficiência de vitamina D diminui o número de quedas e fraturas (15,16). Estes dados nos sugerem que a diminuição nos níveis séricos do PTH, possivelmente abaixo de 48 pg/dL, possa vir a ter impacto na saúde destes pacientes. Contudo, mesmo que isto não seja inteiramente verdade, apenas a utilização do PTH como fator prognóstico já tem grande valor na prática clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477-501.
2. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Mar;62(3):265-81.
3. Saleh F, Jorde R, Sundsfjord J, Haug E, Figenschau Y. Causes of secondary hyperparathyroidism in a healthy population: the Tromso study. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(1):58-64.
4. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):185-91.
5. Patel S, Hyer S, Barron J. Glomerular Filtration Rate Is a Major Determinant of the Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *Calcif Tissue Int.* 2007 Apr;80(4):221-6.

6. Stein MS, Flicker L, Scherer SC, Paton LM, O'Brien ML, Walton SC, et al. Relationships with serum parathyroid hormone in old institutionalized subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 May;54(5):583-92.
7. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4125-30.
8. Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O'Loughlin PD, Morris HA, Nordin BE. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone*. 2002 Nov;31(5):626-30.
9. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest*. 2007 Feb;30(2):126-32.
10. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):39-48.
11. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med*. 2007 Jun;261(6):558-65.

12. Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1549-55.
13. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Semin Dial*. 2003 Mar-Apr;16(2):111-7.
14. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999 Aug;56(2):383-92.
15. Khan S. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher cost of care among chronic kidney disease patients with cardiovascular comorbidities. *Nephron Clin Pract*. 2007;105(4):c159-64.
16. de Francisco AL. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):1976-93.
17. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2131-8.

18. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis.* 2001 Dec;38(6):1351-7.
19. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):770-9.
20. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. Serum parathyroid hormone is associated with increased mortality independent of 25-hydroxy vitamin d status, bone mass, and renal function in the frail and very old: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5477-81.
21. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, El-Hajj Fuleihan G. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Mar;52(3):329-38.
22. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine.* 2004 Jun;24(1):47-53.

23. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3086-90.
24. Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3501-4.
25. Giannelli SV, Patel KV, Windham BG, Pizzarelli F, Ferrucci L, Guralnik JM. Magnitude of underascertainment of impaired kidney function in older adults with normal serum creatinine. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Jun;55(6):816-23.
26. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007 Feb 20;115(7):846-54.
27. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003 Nov;24(22):2054-60.
28. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromso Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Feb;11(1):69-74.

29. Schluter KD, Weber M, Piper HM. Parathyroid hormone induces protein kinase C but not adenylate cyclase in adult cardiomyocytes and regulates cyclic AMP levels via protein kinase C-dependent phosphodiesterase activity. *Biochem J*. 1995 Sep 1;310 (Pt 2):439-44.
30. McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response -- a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses*. 2005;64(5):1022-6.
31. Passeri G, Pini G, Troiano L, Vescovini R, Sansoni P, Passeri M, et al. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5109-15.
32. Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, Bartkiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Mar;280(3):E405-12.
33. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group--a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jun 16.
34. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res*. 2007 Feb;22(2):203-10.

35. Wieczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Difference in estimated GFR with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(2):381-5.

**EFEITO DE DOSE ÚNICA VERSUS DOSE DIÁRIA DE
COLECALCIFEROL NOS NÍVEIS SÉRICOS DE 25-
HIDROXICOLECALCIFEROL E HORMONIO DA
PARATIREÓIDE EM ADULTOS IDOSOS COM
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO
RESIDENTES EM INSTITUIÇÃO GERIÁTRICA**

RESUMO

OBJETIVOS: Comparar o efeito de dois regimes de administração de colecalciferol nos níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] e na reversão do hiperparatireoidismo secundário em adultos idosos residentes em instituição geriátrica.

DESENHO: Ensaio clínico randomizado e duplo cego, controlado.

POPULAÇÃO: Indivíduos residentes em instituição geriátrica beneficente da cidade de Porto Alegre, sul do Brasil.

PARTICIPANTES: 28 indivíduos com idade entre 65 e 102 anos com hormônio da paratireóide (PTH) no soro maior que 48 pg/mL e cálcio sérico normal ou diminuído.

INTERVENÇÕES: Os indivíduos foram randomizados para receber dose única de 300.000 UI de colecalciferol (Grupo 1) ou 800 UI de colecalciferol (Grupo 2) por dia. Todos receberam 1250 mg de carbonato de cálcio por dia. O período de observação foi nove meses.

AFERIÇÕES: Foram dosados 25(OH)D e PTH no soro, em condições basais e após 1, 2, 3, 6 e 9 meses.

RESULTADOS: A administração de 300.000 UI de vitamina D3 foi significativamente mais eficaz em aumentar os níveis séricos de 25(OH)D quando comparada à dose de 800 U por dia ($p < 0,001$) nos nove meses de tratamento. O número de pacientes que atingiu níveis séricos de 25(OH)D superiores a 20 ng/dL foi maior no grupo 1 nos meses 1 ($p < 0,001$), 2 ($p = 0,05$) e 3 ($p = 0,008$).

CONCLUSÃO: A curto prazo, em idosos institucionalizados, recebendo 500 mg de cálcio elementar suplementar, via oral, por dia, o tratamento com dose única de 300.000 UI de vitamina D foi superior à dose de 800 UI por dia.

Palavras Chaves: “hiperparatireoidismo secundário”, “idoso”, “deficiência de vitamina D”, “colecálciferol”.

INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina D é muito prevalente nos dias atuais, especialmente em idosos. Seu diagnóstico é feito através da dosagem sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] (1,2). A hipovitaminose D acarreta redução da absorção intestinal de cálcio e aumento dos níveis séricos do hormônio da paratireóide (PTH) o que pode acarretar aumento da reabsorção óssea, com perda do osso cortical (3,4).

Atualmente, acredita-se que o risco aumentado de fraturas que ocorre na hipovitaminose D se deva tanto à diminuição da massa óssea (5), quanto a um aumento da chance de quedas (6,7). Não se sabe ainda se todas essas manifestações se devem à deficiência de vitamina D. A perda da massa óssea tem sido atribuída ao hiperparatireoidismo secundário (8-11), já o aumento do número de quedas provavelmente se deve à fraqueza muscular, ocasionada pela hipovitaminose D e, talvez, pelo hiperparatireoidismo secundário (11-13).

Nos estudos que encontraram diminuição do risco de fraturas com a suplementação de vitamina D, os níveis séricos de 25(OH)D foram sempre superiores a 20 ng/mL (5,14-17). Na metanálise conduzida por Bischoff-Ferrari e col. a diminuição do número de fraturas foi observada em indivíduos cujo

nível sérico médio de 25(OH)D era 29,6 ng/mL (18). Nestes estudos, paralelamente ao aumento dos níveis séricos de 25(OH)D, houve uma diminuição dos níveis de PTH sérico (8).

Um dos grandes problemas na suplementação de vitamina D é a adesão ao seu uso diário, pois mesmo nos grandes ensaios clínicos esta adesão foi em torno de 40 a 60% (11,19). A administração intermitente de doses altas deste medicamento pode melhorar a adesão, sem a perda da eficácia. Trivedi e col. administraram a indivíduos acima de 65 anos 100.000 UI de vitamina D via oral a cada quatro meses e, após cinco anos, encontraram um risco relativo de 0,67 (0,46-0,99) para todas as fraturas não vertebrais nos indivíduos assim tratados, quando comparado ao grupo que recebeu placebo (15). Outros estudos sugerem que doses altas de 25(OH)D possam ser eficazes por pelo menos seis meses, sem efeitos adversos importantes (20-23). A determinação do tempo de eficácia de uma dose única alta de colecalciferol na manutenção de níveis séricos ótimos de 25OHD é importante para a prática clínica. Considerando-se que a sobrevida média de indivíduos com idade entre 75 e 80 anos costuma ser por volta de cinco anos (24), uma demora na normalização dos níveis séricos de 25(OH)D pode ser de grande importância.

O presente estudo tem como objetivo comparar a eficácia de dois regimes de administração de colecalciferol, 800 UI por dia, por 9 meses, e dose única de 300.000 UI, nos níveis séricos de 25(OH)D e PTH, a adultos idosos, com hiperparatireoidismo secundário, residentes em instituição geriátrica.

MATERIAIS E MÉTODOS

População e Recrutamento

O estudo foi realizado em uma instituição geriátrica beneficente da cidade de Porto Alegre, paralelo 30º, no sul do Brasil. Os indivíduos residentes nessa clínica tinham sido recentemente rastreados para deficiência de vitamina D. Foram convidados a participar do estudo indivíduos com mais de 65 anos, que tivessem tido hormônio da paratireóide (PTH) sérico superior a 48 pg/mL e calcemia normal ou baixa. Indivíduos em uso atual de suplementos de cálcio e/ou vitamina D ou glicocorticóides ou que tivessem hipercalcemia, hiperparatireoidismo primário ou insuficiência renal, isto é, taxa de depuração da creatinina endógena calculada pela equação de Cockcroft-Gauld (25) inferior a 20 mL/min, foram excluídos. Foi obtido consentimento informado de todos os indivíduos ou do familiar responsável. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os indivíduos foram recrutados todos durante o mês de dezembro de 2005.

Desenho do estudo e Intervenções

Foi realizado um ensaio clínico randomizado controlado duplo cego. O número de indivíduos foi calculado em 15 por grupo, para detectar uma diferença de 15 pg/mL na variável PTH ao final do estudo, com um poder de 80%. Os indivíduos foram randomizados 1:1, todos de uma mesma vez, através de tabelas de randomização e estratificados para o PTH em grupos de 10.

Todos os indivíduos receberam 1.250 mg de carbonato de cálcio, em cápsulas, no café da manhã, durante o período de observação. Aos indivíduos randomizados para receberem dose única de vitamina D foram administradas 300.000 UI de colecalciferol (DEG, São Paulo - SP/ Brasil) no primeiro dia do estudo, no café da manhã (Grupo 1). Aos indivíduos randomizados, para receberem dose diária de vitamina D, foram administradas 800 UI de colecalciferol por dia por 09 meses (Grupo 2). As cápsulas recebidas pelos dois grupos tinham mesmo sabor e aspecto.

Todas as cápsulas foram manipuladas em farmácia especializada e o controle de qualidade foi feito através de comatografia líquida de alta pressão. Os medicamentos foram administrados pela equipe de enfermagem da instituição. Os indivíduos participantes do estudo, a equipe de enfermagem e a equipe de pesquisa não sabiam a que grupos pertenciam os indivíduos, exceto um membro da equipe, que gerenciou os medicamentos e não participou das avaliações.

Aferições

Os seguintes dados foram aferidos, no recrutamento, através de questionário padronizado: idade, sexo, exposição ao sol, medicamentos em uso, tabagismo, uso de álcool. Peso, altura e fototipo foram aferidos no mesmo dia, pelos autores. A ingestão de cálcio foi calculada por uma nutricionista com base na dieta oferecida na instituição.

Foram coletadas amostras de sangue entre as 10 e 12 horas da manhã, após jejum de pelo menos 4 horas. Todas as amostras foram congeladas a -20° C e analisadas ao mesmo tempo. Foram aferidos 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] por quimiluminescência (LIAISON - DiaSorin Inc, Stillwater/ MN, cv intraensaio 6% e interensaio 13%) e hormônio da paratireóide (PTH) por eletroquimiluminescência (Elecsys – Roche Diagnostics, Indinópolis/EUA, cv intraensaio 2% e interensaio 5,4%), nos meses 0, 1, 2, 3, 6, e 9. Foram também dosados albumina, cálcio total, fósforo, magnésio, creatinina e fosfatase alcalina séricos, no mês de recrutamento, e albumina, cálcio total, fósforo e fosfatase alcalina séricos nos meses 1, 2, 3, 6 e 9, através dos métodos de rotina do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os valores normais do PTH foram calculados para o nosso meio em estudo prévio através de média \pm desvio padrão da média, em pacientes com 25(OH)D total maior ou igual a 20 ng/mL (26,27). Hiperparatireoidismo secundário foi definido como PTH > 48 pg/mL, com cálcio sérico normal ou

baixo, e a deficiência de vitamina D foi definida como 25(OH)D inferior a 20 ng/mL.

Foram avaliados os seguintes fatores adversos: hipercalcemia e intolerância gastrintestinal. A aderência foi avaliada através do número de drágeas ingeridas e supervisão direta das tomadas pelos profissionais de enfermagem.

Análise estatística

As características basais da população foram comparadas utilizando-se os testes t de Student, Exato de Fischer e χ^2 com a correção de Yates. A 25(OH)D e o PTH foram transformados logaritmicamente. As diferenças entre os grupos foram calculadas através da análise de variância (ANOVA para medidas repetidas). Análise de variância *one-way* foi realizada para estudar a diferença entre as médias, no mesmo grupo. O teste de Bonferroni foi utilizado para o ajustamento de múltiplas comparações. Para variáveis categóricas foram utilizados os testes Exato de Fischer e χ^2 com a correção de Yates, conforme a aplicabilidade. Foram analisados apenas os indivíduos que completaram o tratamento. Diferenças foram consideradas significantes quando o valor do p bi-caudal foi menor que 0,05. Os dados foram analisados através do pacote estatístico SPSS® para Windows® versão 13.0.

RESULTADOS

Um total de 28 indivíduos foi acompanhado durante os meses de abril de 2006 a janeiro de 2007. Treze indivíduos terminaram o estudo em cada grupo (Figura 1). A aderência ao tratamento em ambos os grupos foi superior a 95% e não houve diferença estatística entre eles.

As características basais desta população estão descritas na Tabela 1. A ingestão calculada média de cálcio na dieta foi 720 mg por dia.

A administração de 300.000 UI de vitamina D aumentou significativamente os níveis séricos médios de 25(OH)D quando comparada à dose diária ($p < 0,001$), avaliando os 9 meses. Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram mais altos no Grupo 1, no final do primeiro ($p = 0,001$), segundo ($p = 0,039$) e terceiro meses, embora não significativa nesse último. No final do sexto mês, os níveis séricos médios de 25(OH)D foram semelhantes nos dois grupos e, no final do nono mês, foram mais altos no Grupo 2 ($p = 0,038$). Os níveis séricos médios de PTH foram semelhantes nos dois grupos, nos nove meses do estudo ($p = 0,053$), embora houvesse uma tendência a serem mais baixos no Grupo 1, com níveis séricos médios significativamente mais baixos no segundo mês ($p = 0,027$). Esses dados são mostrados na Figura 2.

Albumina, cálcio total, fósforo e fosfatase alcalina séricos foram semelhantes nos dois grupos em todas as aferições (dados não mostrados).

O número de indivíduos que atingiram níveis séricos de 25(OH)D superiores a 20 ng/dL foi maior no Grupo 1, nos meses 1 ($p < 0.001$), 2 ($p = 0.053$) e 3 ($p = 0.008$). Não houve diferença significativa nos níveis séricos médios de 25(OH)D dos dois grupos nos meses 6 e 9, embora tenham sido mais altos no Grupo 2, no nono mês ($p = 0.06$) (Figura 3).

Em ambos os grupos, foi observado aumento do nível sérico médio de 25(OH)D, com o tratamento (dados não mostrados).

Nenhum indivíduo apresentou hipercalcemia. Dois indivíduos do Grupo 1 apresentaram intolerância gástrica ($p = 1,0$).

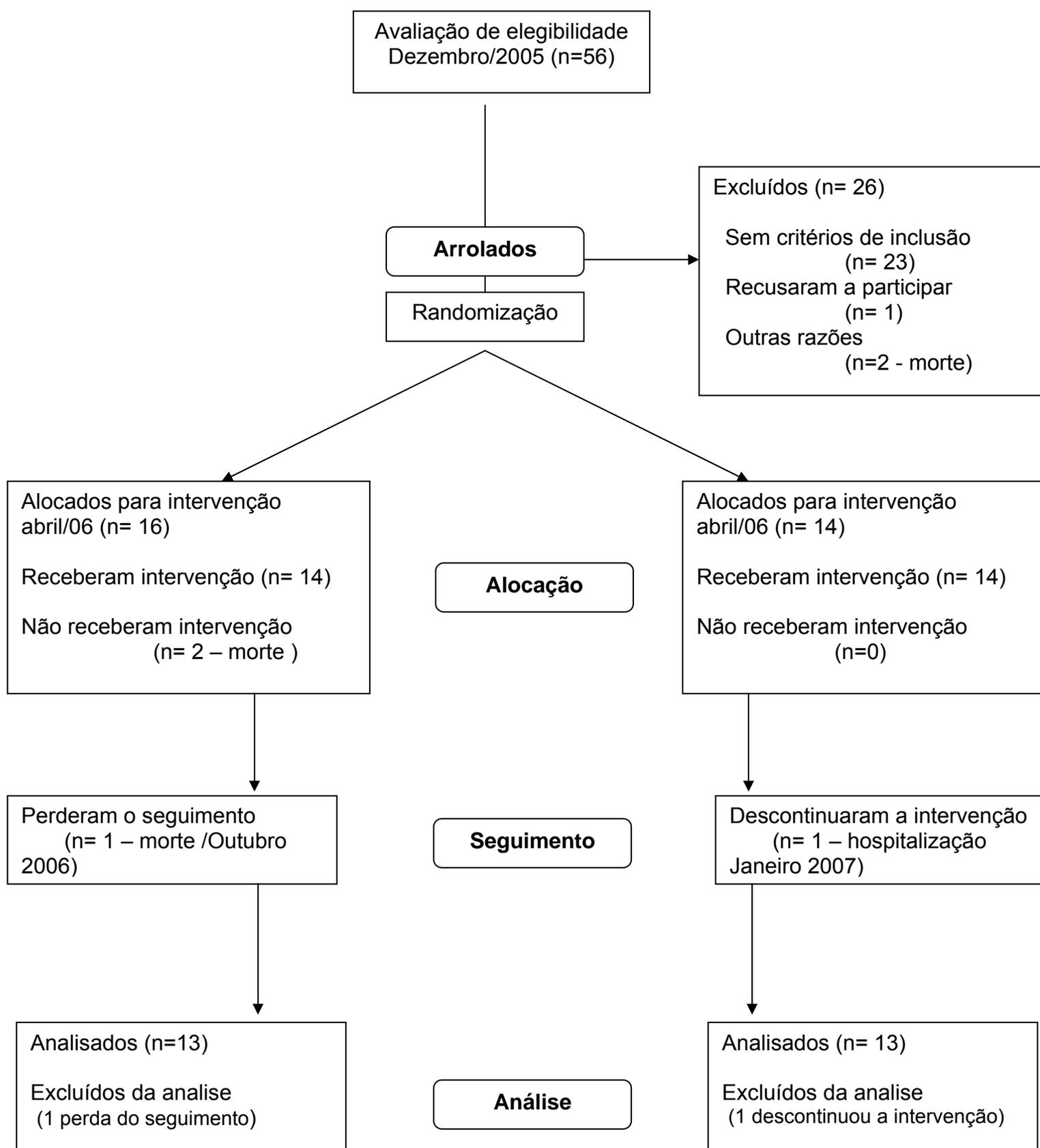
Tabela 1. Características basais dos idosos randomizados para dose única versus dose diária de colecalciferol.

	n=28	300000 UI colecalciferol dose única + 500 mg cálcio /dia (n=14)	800 UI colecalciferol + 500 mg cálcio /dia (n=14)	p
Idade (anos)	80,8±8,7	78,9±7,6	81,4±9,9	0,46
Fototipo I e II (%)	92,9	92,9	92,9	1,00
Sexo Feminino (%)	67,9	57,1	71,4	0,42
Tabagismo (%)	25	21,4	28,6	0,51
Uso de álcool (%)	3,6	0	7,1	1,00
Uso de mais de 5 medicamentos (%)	28,6	28,6	30,8	1,00
Exposição ao Sol (%)	25	35,7	14,3	0,38
Peso (kg)	63,9±12,4	62,8±10,3	64,9±14,4	0,67
IMC (kg/m ²)	23,9±3,8	23,4±3,1	24,4±4,6	0,60
PTH (pg/mL) ^a	74,5±26,2	70,6±25,0	78,3±27,6	0,35
25(OH)D (ng/mL) ^a	10,8±5,9	12,4±6,7	9,2±4,9	0,21
Albumina (g/dL)	4,0±0,2	3,986	4,043	0,45
Cálcio total (mg/dL)	9,5±0,3	9,5±0,3	9,5±0,4	1,0
Fósforo (mg/dL)	3,8±0,7	3,4±0,7	3,6±0,7	0,58
Magnésio (mg/dL)	2,1±0,2	2,1±0,2	2,1±0,2	0,84
Fosfatase Alcalina (U/L) ^a	84,3±19,7	86,5±22,8	82,1±16,6	0,85
Creatinina (mg/dL)	1,2±0,5	1,2±0,4	1,2±0,5	0,68
DCE ^b (mL/min)	44,3±17,3	46,8±17,9	41,8±16,9	0,45

^a Para a análise estatística estas variáveis foram transformadas para o logaritmo natural

^b DCE: Taxa de filtração glomerular calculada pela equação de Cockcroft-Gault.

Figura 1: Fluxograma dos adultos idosos que participaram do estudo.



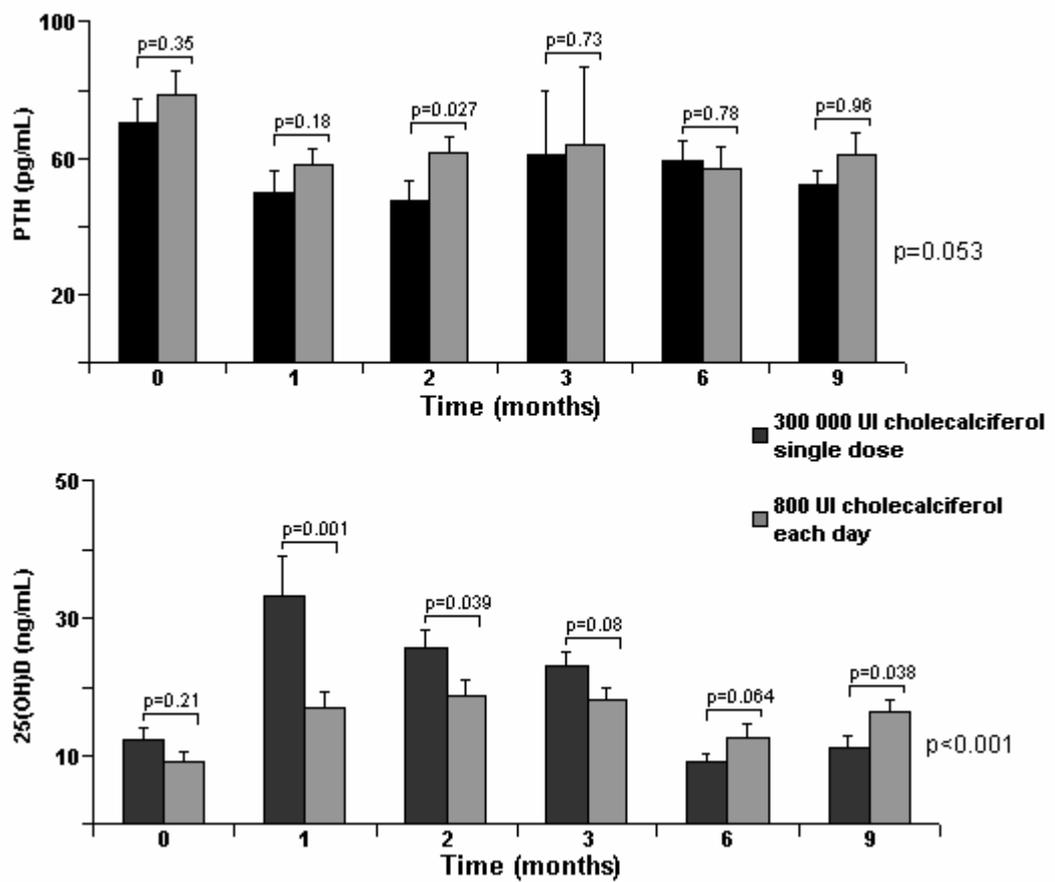


Figura 2: Comparação do efeito do colecalciferol dose única de 300 000 UI versus 800 UI por dia nos níveis séricos do PTH e 25(OH)D mês a mês e durante os 9 meses em conjunto. Os dados são mostrados como média e erro padrão da média. *comparação entre grupos de 0 a 9 meses.

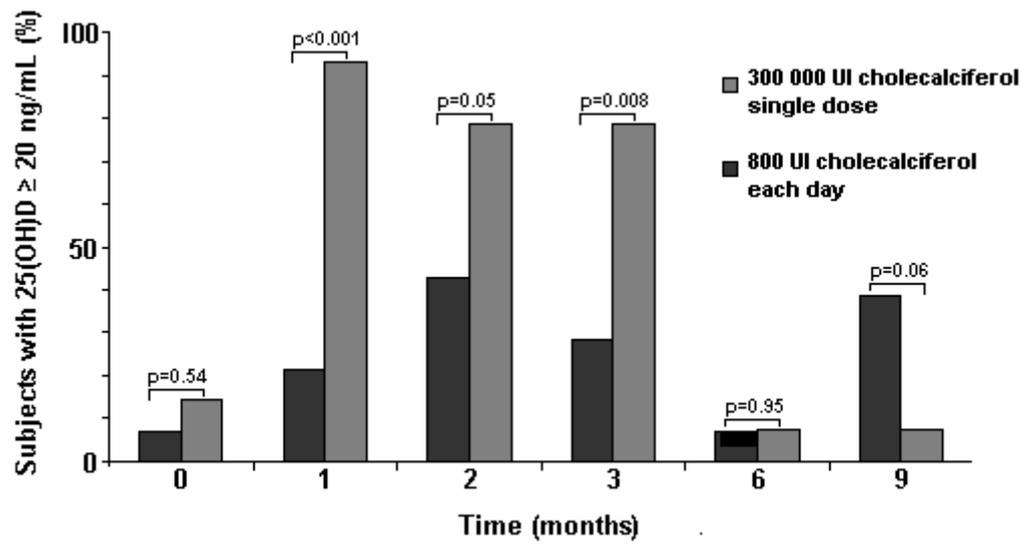


Figura 3: Indivíduos com nível sérico de 25(OH)D acima de 20 ng/mL no tratamento com colecalciferol dose única de 300 000 UI versus 800 UI por dia.

Os dados são mostrados como porcentagem do total.

DISCUSSÃO

A administração de colecalciferol em dose única de 300.000 UI foi superior à dose diária de 800 UI no aumento dos níveis séricos de 25(OH)D e na reversão do hiperparatireoidismo secundário, em um período de dois meses, em idosos institucionalizados. O número de indivíduos com níveis séricos de 25(OH)D maior que 20 ng/dL foi maior no Grupo 1, apenas nos três primeiros meses, pois no sexto mês, a média da 25(OH)D sérica já era mais alta no Grupo 2, embora não significativa. Infelizmente não foi medida a 25(OH)D sérica nos meses quarto e quinto e, por este motivo, não se sabe com exatidão, quando essa dose deixou de ser superior à dose diária.

Em nosso país os meses de inverno são julho, agosto e setembro que correspondem no estudo aos meses três, quatro e cinco e isto poderia ter contribuído para a diminuição dos níveis séricos da vitamina D. Tanto a dose diária de 800 UI quanto a dose única de 300.000, após 6 meses da ingestão, não foram eficazes em manter os níveis séricos de 25(OH)D adequados. Não se pode descartar a influência da menor insolação nessa época do ano. Acredita-se que em algumas regiões do Brasil os níveis séricos de vitamina D variam, conforme a estação do ano. Em um estudo realizado em 250 idosos não institucionalizados na cidade de São Paulo localizada no paralelo 23° sul,

Brasil, encontraram-se níveis séricos médios de 25(OH)D mais baixos nos meses de inverno, diminuindo de 33,6 ng/mL, no alto verão, para 11,6 ng/mL em setembro (28). Outros estudos, em locais de latitude semelhante, também encontraram variação sazonal da 25(OH)D sérica, em Buenos Aires, Argentina, 34°S (29-31) e Auckland, Nova Zelândia, 36°51'S (32). Como Porto Alegre, Brazil, situa-se no paralelo 30° S, muito provavelmente a insolação sazonal também é importante para determinar a produção de vitamina D.

Nos indivíduos que receberam 800 U de vitamina por dia, o percentual com níveis séricos de 25(OH)D acima de 20 ng/mL variou de 21.4 a 42.9 %, nos três primeiros meses (33-36). No estudo MORE (17) aproximadamente 77% dos indivíduos tratados com vitamina D (400-600 UI por dia) e cálcio (500 mg por dia) atingiram níveis séricos de 25(OH)D superiores a 20 ng/mL após 6 meses de tratamento. Assim como aumentou os níveis séricos de 25(OH)D, a administração de 800 UI de vitamina D acrescida de cálcio reduziu os níveis séricos de PTH em 13 a 50 % (33,37-39) e a magnitude desta diminuição dependia do grau de insuficiência de vitamina D (12). No estudo Decayos I, conduzido em mulheres idosas institucionalizadas com níveis séricos médios iniciais de 25(OH)D de 16 ± 11 ng/mL, a redução dos níveis séricos médios de PTH após a administração de 800 IU de colecalciferol e 1.200 mg de cálcio elementar foi igual a 25,9% em 6 meses de observação e estes resultados foram confirmados pelo estudo Decayos II (8,37). Em nosso estudo, não houve uma redução significativa do PTH sérico médio com esta dose, no entanto, o

estudo pode não ter tido poder estatístico suficiente para detectar uma diferença da magnitude observada.

Por que os níveis séricos de vitamina D em resposta à dose diária de 800 U de vitamina D foram tão baixos no presente estudo? Vários fatores podem ter contribuído. A vitamina D foi administrada no café da manhã, que é uma refeição pobre em gorduras, em nosso meio. Como esta substância é lipossolúvel, este fator poderia ter prejudicado sua absorção. Outro fator que pode ter contribuído foram os níveis iniciais muito baixos de 25(OH)D, com nível sérico médio de $10,8 \pm 5,9$ ng/mL. É sabido que os níveis séricos iniciais de 25(OH)D são um importante fator nos níveis a serem alcançados com a reposição de vitamina D, pois quanto mais baixos no pré-tratamento, menos eficaz é esta reposição. Heaney e col. (40), em um estudo realizado em homens adultos saudáveis com idade média de $38,7 \pm 12$ anos, observaram que aqueles que apresentavam 25(OH)D inicial entre 8 e 16 ng/mL necessitaram de 2.200 UI de vitamina D para alcançar níveis séricos de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL. Adultos idosos institucionalizados costumam apresentar níveis séricos muito baixos de 25(OH)D na maioria dos países industrializados (1,2) e, provavelmente, são mais depletados de vitamina D que a maioria dos indivíduos incluídos nos grandes ensaios clínicos (11) necessitando, muito provavelmente, de doses diárias de vitamina D superiores a 800 UI por dia. A ingestão de cálcio também pode ter interferido, pois os indivíduos receberam apenas 500 mg de cálcio suplementar por dia e o aporte

de cálcio na dieta não foi aferido de maneira direta, assim pode ter sido menor do que a quantidade estimada de 720 mg ao dia.

Já nos indivíduos que receberam 300.000 U de vitamina em dose única, o percentual com níveis séricos de 25(OH)D acima de 20 ng/mL variou de 78.6 a 92.9 %, nos três primeiros meses. Em 6 meses, os níveis séricos médios de 25(OH)D foram semelhantes ao basal indicando que a reserva obtida com dose única de 300.000 U de vitamina D não foi suficiente para atender à demanda ao final desse período. Doses menores divididas, a cada três meses, com mesma dose total, parecem ser mais eficazes para a manutenção de níveis séricos adequados de vitamina D, conforme foi visto, em um estudo realizado na Austrália. Nesse estudo, adultos idosos que receberam 100.000 UI de colecalciferol por mês, durante três meses, tiveram aumento dos níveis séricos médios de 25(OH)D de $14,6 \pm 4,2$ para $49,6 \pm 11,2$ ng/mL ao final de 6 meses (41), no entanto, a influência da ingestão de cálcio não foi estudada.

No nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a comparar a administração da dose única de vitamina D com a dose diária. A curto prazo, em idosos institucionalizados, recebendo 500 mg de cálcio elementar suplementar, via oral, por dia, o tratamento com dose única de 300.000 UI de vitamina D foi superior à dose de 800 UI por dia.

AGRADECIMENTOS

Nossos profundos agradecimentos a Roberta Pires Bastos Oliveira pelo seu trabalho excepcional no preparo das medicações utilizadas neste estudo.

O estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo a Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pelo Ministério da Educação - CAPES, através da pós-graduação em Ciências Médicas- Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

BIBLIOGRAFIA

1. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477-501.
2. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Mar;62(3):265-81.
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):4-8.
4. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet.* 1995 Jan 14;345(8942):104-7.
5. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997 Sep 4;337(10):670-6.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama.* 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.

7. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Feb;55(2):234-9.
8. Chapuy MC, Pampfile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int.* 2002 Mar;13(3):257-64.
9. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):611-4.
10. Meunier PJ. Calcium and vitamin D are effective in preventing fractures in elderly people by reversing senile secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 1998;8 Suppl 2:S1-2.
11. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Intern Med.* 2006 Jun;259(6):539-52.
12. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier PJ, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 2006 May;78(5):257-70.

13. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Sep;51(9):1219-26.
14. Chapuy MC, Meunier PJ. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly women with calcium and vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int.* 1996;6 Suppl 3:60-3.
15. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj.* 2003 Mar 1;326(7387):469.
16. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2002 Apr;17(4):709-15.
17. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1212-21.
18. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a

meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005 May 11;293(18):2257-64.

19. Unson CG, Litt M, Reisine S, Mahoney-Trella P, Sheperd T, Prestwood K. Adherence to calcium/vitamin D and estrogen protocols among diverse older participants enrolled in a clinical trial. *Contemp Clin Trials*. 2006 Jun;27(3):215-26.

20. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuna M. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):651-4.

21. Davies M, Mawer EB, Hann JT, Stephens WP, Taylor JL. Vitamin D prophylaxis in the elderly: a simple effective method suitable for large populations. *Age Ageing*. 1985 Nov;14(6):349-54.

22. Weisman Y, Schen RJ, Eisenberg Z, Amarilio N, Graff E, Edelstein-Singer M, et al. Single oral high-dose vitamin D3 prophylaxis in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1986 Jul;34(7):515-8.

23. Wu F, Staykova T, Horne A, Clearwater J, Ames R, Mason B, et al. Efficacy of an oral, 10-day course of high-dose calciferol in correcting vitamin D deficiency. *N Z Med J*. 2003 Aug 8;116(1179):U536.

24. Walter LC, Lewis CL, Barton MB. Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: a review of the evidence. *Am J Med.* 2005 Oct;118(10):1078-86.
25. Wieczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Difference in estimated GFR with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(2):381-5.
26. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3086-90.
27. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine.* 2004 Jun;24(1):47-53.
28. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1649-54.
29. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jauregui R, Plantalech L. [Seasonal variations in 25-hydroxyvitamin D in young and elderly and populations in Buenos Aires City]. *Medicina (B Aires).* 2003;63(3):215-20.

30. Fradinger EE, Zanchetta JR. [Vitamin D status in women living in Buenos Aires]. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(5 Pt 1):449-52.
31. Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen CA. [Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the normal population of Buenos Aires: its seasonal variation]. *Medicina (B Aires)*. 1987;47(3):268-72.
32. McGrath N, Singh V, Cundy T. Severe vitamin D deficiency in Auckland. *N Z Med J*. 1993 Dec 8;106(969):524-6.
33. Brazier M, Kamel S, Maamer M, Agbomson F, Elesper I, Garabedian M, et al. Markers of bone remodeling in the elderly subject: effects of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res*. 1995 Nov;10(11):1753-61.
34. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res*. 1998 Aug;13(8):1238-42.
35. Himmelstein S, Clemens TL, Rubin A, Lindsay R. Vitamin D supplementation in elderly nursing home residents increases 25(OH)D but not 1,25(OH)₂D. *Am J Clin Nutr*. 1990 Oct;52(4):701-6.

36. Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM, Pilbeam CC, Raisz LG. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int.* 1996;6(4):314-9.
37. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327(23):1637-42.
38. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 May 7-13;365(9471):1621-8.
39. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJ, Netelenbos JC, Hackeng WH, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Oct;67(4):644-50.
40. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jan;77(1):204-10.

41. Wigg AE, Prest C, Slobodian P, Need AG, Cleland LG. A system for improving vitamin D nutrition in residential care. *Med J Aust.* 2006 Aug 21;185(4):195-8.

Considerações Finais

A real prevalência de deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em nosso meio ainda não são conhecidas. Sua alta prevalência em algumas populações, como médicos residentes, adultos idosos residentes em instituições geriátricas e adultos internados em hospital geral (tese de mestrado – Hipovitaminose D: Um estudo em pacientes internados em um hospital geral no sul do Brasil; Premaor, MO) sugere que estes possam estar presentes em outros seguimentos; principalmente, populações com fatores de risco, como pouca exposição à luz, baixa ingestão de cálcio, etc. Para o melhor conhecimento da extensão deste problema em nosso meio são necessários mais estudos de prevalência, um estudo de prevalência a nível populacional seria o ideal.

Muito embora a importância da vitamina D e do hormônio da paratireóide, no metabolismo do cálcio e na manutenção da massa óssea, esteja bem estabelecida estes hormônios estão cada vez mais implicados em outros aspectos do processo saúde-doença, por exemplo, câncer de mama, câncer de próstata, hipertensão e síndrome metabólica. Em nossos estudos a chance de um indivíduo idoso, residente em instituição geriatria e que apresentasse hiperparatireoidismo secundário, internar ou morrer foi igual a 5,2

(CI 1,1 -27,7). Seja qual for o mecanismo, o aumento do PTH foi um importante fator prognóstico. O que não sabemos é se a correção deste PTH através de carbonato de cálcio e vitamina D poderia vir a diminuir este risco. Também nesta área são necessários mais estudos para um melhor entendimento dos mecanismos pelos quais estes hormônios atuariam neste processo.

Finalmente, a maneira como a deficiência de vitamina D deve ser tratada ainda é controversa. Em nosso estudo, a curto prazo, em idosos institucionalizados, recebendo 500 mg de cálcio suplementar, via oral, por dia, o tratamento com dose única de 300.000 UI de colecalciferol foi superior a dose diária de 800 UI. Mais estudos também são necessários nesta área. Todavia, seja qual for a dosagem, droga ou apresentação escolhida, esta deverá ser eficaz em aumentar os níveis séricos de 25(OH)D e reduzir os níveis séricos de PTH.

Anexos

Consentimento livre e esclarecido do projeto **"Prevalência de Hipovitaminose D em Médicos Residentes do HCPA no Início da Primavera."**

Convidamos o senhor(a) a participar de um estudo que estamos realizando no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Este estudo tem como objetivo verificar se médicos residentes do HCPA têm diminuição de 25-hidroxivitamina D no sangue, bem como a relação desta com o metabolismo de cálcio e fósforo no organismo.

A deficiência de vitamina D pode levar a uma perda de massa óssea com risco aumentado de fraturas. Os participantes do estudo com diminuição de 25-hidroxivitamina D sérica poderão repor este pré-hormônio através da reposição oral.

Todos os participantes do estudo poderão obter os resultados dos exames. As identidades dos participantes serão confidenciais. Os resultados dos exames poderão ser utilizados para publicação científica.

Os participantes do estudo deverão coletar duas amostras de sangue, uma de urina e responder a um questionário.

O único risco do estudo é o da punção venosa, que pode causar equimoses e muito raramente, tromboflebite superficial.

Os participantes poderão se retirar do estudo a qualquer momento se assim desejarem.

Eu, _____ concordo em participar do estudo.

Porto Alegre _____

Em caso de dúvidas contatar: Dra. Melissa Premaor (99627275) ou Dra Tania Furlanetto (99648624)

Termo de consentimento do projeto **“Estudo de Hipovitaminose D e Hiperparatireoidismo em Moradores de Instituições Geriátricas de Porto Alegre.”**

Convidamos o senhor (a) a participar de um estudo que estamos realizando através da UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL e em cooperação com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esse estudo tem como objetivo descobrir se os pacientes internados em clínicas geriátricas na cidade de Porto Alegre tem diminuição da vitamina D no sangue. A vitamina D diminuída no sangue leva ao enfraquecimento do osso, com um risco aumentado de fraturas.

Ofereceremos a possibilidade de tomar vitamina D aos participantes do estudo em que for descoberto pouca quantidade de vitamina D no sangue.

Todos os pacientes poderão saber o resultado de seus exames. Os nomes dos voluntários serão mantidos em segredo (confidencialidade). Os resultados dos exames deverão ser utilizados para publicação científica.

Os pacientes que concordarem em participar do estudo deverão doar duas amostras de sangue e uma de urina e responder a um questionário e ser acompanhados por um período de tempo.

O único risco do estudo é apenas o da “picada da agulha”, que pode causar uma mancha roxa no local e muito raramente inflamação da veia.

Eu, _____, concordo em participar do estudo.

(PACIENTE OU RESPONSÁVEL)

Poa, ___/___/2004

Pesquisador responsável : Dra Tania Weber Furlanetto fone 21018152

Em caso de dúvidas contatar: Dra. Melissa Premaor (99627275)

Termo de consentimento do projeto “**Comparação de dois tratamentos para a Hipovitaminose D e o Hiperparatireoidismo em Moradores de Instituições Geriátricas de Porto Alegre.**”

Convidamos o senhor (a) a participar de um estudo que estamos realizando através da UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL e em cooperação com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esse estudo tem como objetivo descobrir qual a melhor maneira de se tratar deficiência de vitamina D em moradores de clínicas geriátricas da cidade de Porto Alegre. A vitamina D diminuída no sangue leva ao enfraquecimento do osso, com um risco aumentado de fraturas.

Os voluntários ganharão o tratamento para deficiência de vitamina D por um ano. Os pacientes que concordarem em participar do estudo deverão coletar sangue uma vez por mês por 3 meses, e após uma vez a cada três meses por doze meses. Os participantes deverão ser acompanhados pelo mesmo período de tempo.

Todos os pacientes poderão saber o resultado de seus exames. Os nomes dos voluntários serão mantidos em segredo (confidencialidade). Os resultados dos exames deverão ser utilizados para publicação científica.

Os riscos do estudo são : aumento de cálcio no sangue e na urina, pedras nos rins e o risco da “picada da agulha”, que pode causar uma mancha roxa no local e muito raramente inflamação da veia.

Eu, _____, concordo em participar do estudo.

(PACIENTE OU RESPONSÁVEL)

Poa, ___/___/2004

Pesquisador responsável : Dra Tania Weber Furlanetto fone 21018152

Em caso de dúvidas contatar: Dra. Melissa Premaor (99627275)

FIXA DE AVALIAÇÃO DOS MÉDICOS RESIDENTES

NOME: _____

TELEFONE: _____

1- IDADE: _____ ANOS

2- SEXO: ()M ()F

3- FOTOTIPOS I/II () III/IV () V/VI ()

4- NATURALIDADE: _____

5- MEDICAMENTOS EM USO: 1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

6- SE EXPOS AO SOL POR PELO MENOS MEIA HORA POR DIA OU PELO MENOS
3-4 HORAS POR SEMANA? ()SIM ()NÃO

7- PERMANECE DENTRO DE CASA NA MAIORIA DOS DIAS? ()SIM ()NÃO

8- TABAGISMO ATUAL? ()SIM ()NÃO

9- USO DE ALCOOL? ()SIM ()NÃO

11- SUPLEMENTO DE VITAMINA D? ()SIM ()NÃO

12- EXERCÍCIO FÍSICO? ()SIM ()NÃO

SE SIM QUAL? _____

QUANTO? () EQUIVALENTE A 3h/SEMANA () MAIS DE 3h/SEMANA () MENOS
DE 3h/ SEMANA

13- PESO: _____KG

14- ALTURA: _____M

Fototipos cutâneos de Fitzpatrick

O fototipo cutâneo (FTC) é baseado numa estimativa da própria pessoa acerca das queimaduras solares e bronzeamento. Uma pergunta permite a determinação do FTC: "Você se bronzeia com facilidade?" as pessoas com FTC I/II dizem imediatamente não, enquanto os indivíduos com FTC III/IV respondem sim.

Classificação de Fitzpatrick

FTC I/II: Independentemente do fenótipo, as pessoas com este FTC queimam-se com facilidade após exposições breves (30 minutos) e nunca bronzeiam.

FTC III/IV: Indivíduos com este fototipo bronzeiam-se com facilidade e não se queimam após exposições breves.

FTC V: Indivíduos de pele parda constitucional.

FTC VI: Indivíduos de pele negra.

Extraído de Fitzpatrick, TB, Johnson RA and Wolf K. Dermatologia Atlas e Texto. Terceira edição. 1997. página 229.

Alimentos incluídos no questionário de frequência alimentar:

Alimento	Quantidade de cálcio (mg/100 g)
Brócolis	47
Mostarda, nabo, couve	101
Massa com molho de tomate	61
Pratos com queijo	120
Queijos e requeijão (exceto queijo cottage)	674
Pão branco, italiano ou francês	115
Pão preto, integral, de linho	86
Biscoitos ou “muffins” (incluído fast foods)	102
Sorvete	117
Iogurte ou “frozen yogurt”	137
Leite condensado	122
Ostras	56
Camarão	39
Qualquer tipo de atum	11
Fígado (de gado ou de frango)	15
Ovos	52
Fibra, farelo de trigo, granola, cereais secos comprados prontos como flocos de milho (“sucrilhos”)	65
Leite integral e bebidas com leite integral (excluindo o dos cereais)	119
Alimentos com 2% de leite	121
Alimentos com 1% de leite – manteiga, nata,	123
Leite no café ou no chá	121

Questionário para aferição da ingestão de Cálcio

Exemplo de como Preencher

Exemplo de como Preencher														
Tipo de Alimento	Quantas Vezes										Quantidade			
	Nunca ou menos de uma vez por mês	1 vez por mês	2 a 3 vezes por mês	1 vez por semana	2 vezes por semana	3 vezes por semana	3-4 vezes por semana	5-6 vezes por semana	1 vez por dia	2 vezes por dia	Porção Média	Sua Porção		
												P	M	G
Arroz									X		3/4 xícara		X	
Feijão									X		1/2 xícara			
Sua Tabela														
Tipo de Alimento	Quantas Vezes										Quantidade			
	Nunca ou menos de uma vez por mês	1 vez por mês	2 a 3 vezes por mês	1 vez por semana	2 vezes por semana	3 vezes por semana	3-4 vezes por semana	5-6 vezes por semana	1 vez por dia	2 vezes por dia	Porção Média	Sua Porção		
												P	M	G
Leite integral e bebidas com leite integral											1 copo (200mL)			
Alimentos com 2% de leite (leite semidesnatado)											1 copo (200mL)			
Alimentos com 1% de leite – manteiga, nata,											1 copo (200mL)			
Leite no café ou no chá											1 colher de sopa			
Brócolis											1/2 xícara			
Mostarda, nabo, couve											1/2 xícara			
Massa com molho de tomate											1 xícara			
Pratos com queijo											1 xícara			
Sua Tabela														
Tipo de Alimento	Quantas Vezes										Quantidade			
	Nunca ou menos de uma vez por mês	1 vez por mês	2 a 3 vezes por mês	1 vez por semana	2 vezes por semana	3 vezes por semana	3-4 vezes por semana	5-6 vezes por semana	1 vez por dia	2 vezes por dia	Porção Média	Sua Porção		
												P	P	P
Sorvete											1 bola			

logurte ou "frozen yogurt"											1 copo			
Leite condensado											1 colher de sopa			
Ovos											1			
Fibra, farelo de trigo, granola, cereais secos comprado prontos como flocos de milho ("sucrilhos")											1 xícara			
Queijos e requeijão (exceto queijo cottage)											2 fatias			
Pão branco, italiano ou francês											2 fatias			
Pão preto, integral, de linho											2 fatias			
Biscoitos ou "muffins" (incluído fast food)											1 pedaço médio			

AVALIAÇÃO DOS ADULTOS IDOSOS:

NOME: _____

CLÍNICA: _____ CUIDADOR : _____

DADOS DE ANAMNESE:

1- IDADE: _____ ANOS

2- SEXO: ()M ()F

3- FOTOTIPOS I/II () III/IV () V/VI ()

4- DOENÇAS ASSOCIADAS: 1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

5- PROFISSÃO: _____

6- NATURALIDADE: _____

7- MEDICAMENTOS EM USO: 1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

8- O PACIENTE SE EXPOS AO SOL POR PELO MENOS MEIA HORA POR DIA OU PELO MENOS 3-4 HORAS POR SEMANA? ()SIM ()NÃO

9- O PACIENTE PERMANECE DENTRO DE CASA NA MAIORIA DOS DIAS? ()SIM ()NÃO

10- TABAGISMO ATUAL? ()SIM ()NÃO USO DE ALCOOL? ()SIM ()NÃO

11- SUPLEMENTO DE VITAMINA D? ()SIM ()NÃO

12- EXERCÍCIO FÍSICO? ()SIM ()NÃO QUANTO? () EQUIVALENTE A 3h/SEMANA ()MAIS DE 3h/SEMANA () MENOS DE 3h/ SEMANA

DADOS EXAME FÍSICO:

PESO: ____KG

ALTURA: ____M

CALCIO TOTAL:

FÓSFORO:

CREATININA:

ALBUMINA:

FOSFATASE ALCALINA:

MAGNÉSIO :

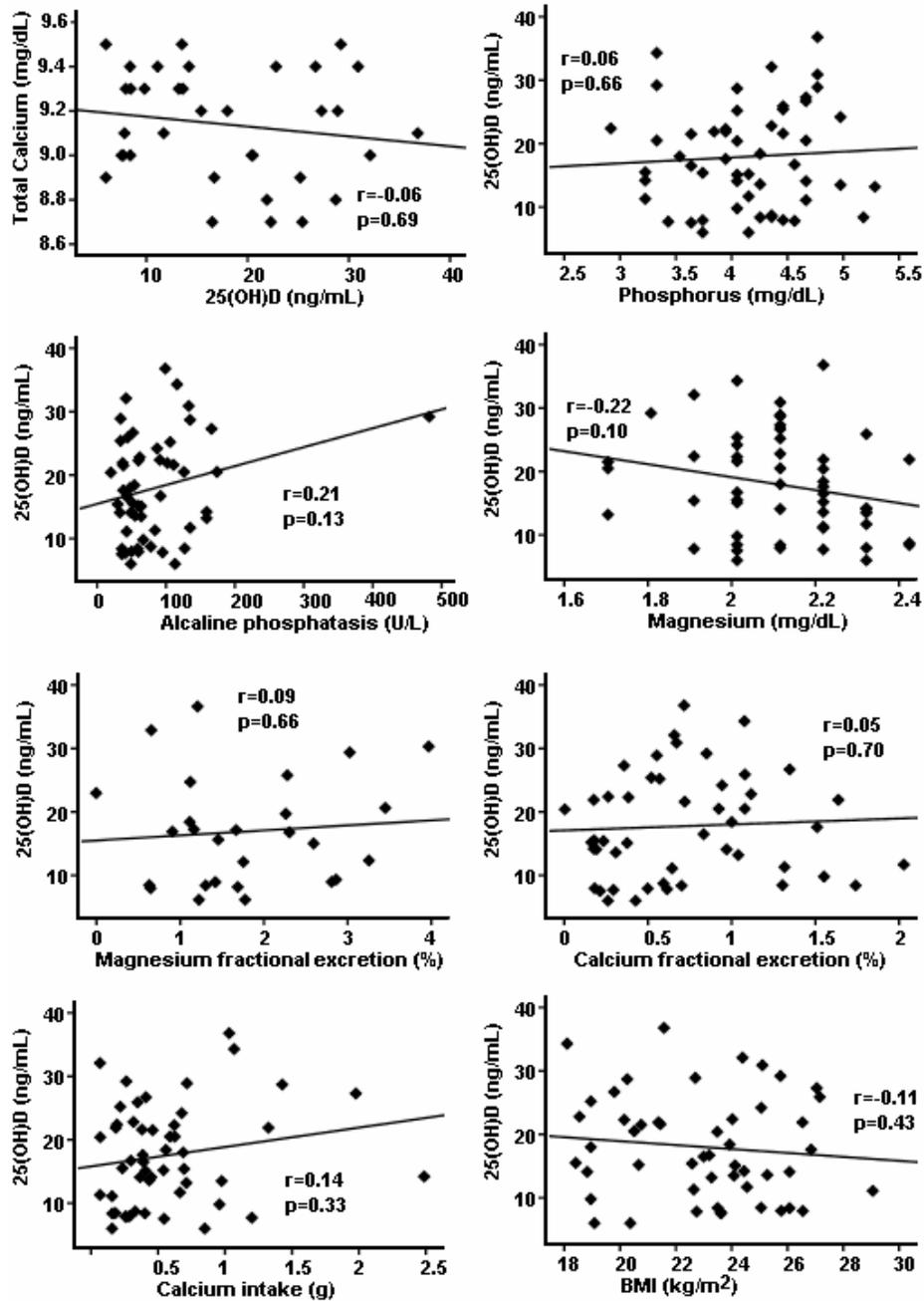
PTH:

25OH-VITAMINA D :

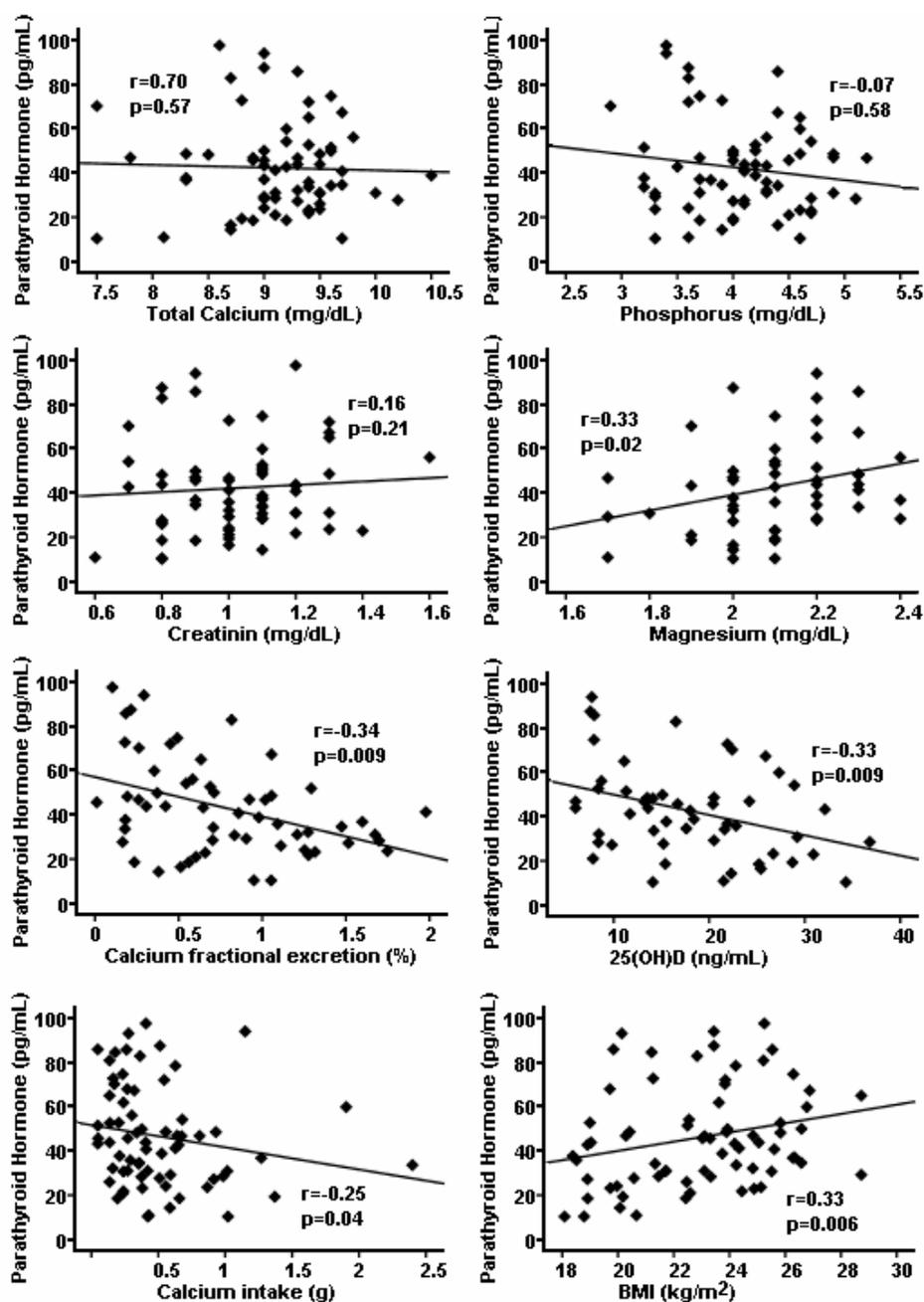
CALCIO URINÁRIO:

CREATININA URINÁRIA:

Estudo Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em médicos residentes de um hospital geral do Sul do Brasil: correlações entre 25(OH)D sérica e cálcio total sérico, fósforo sérico, fosfatase alcalina sérica, magnésio sérico, FE cálcio, FE magnésio, IMC e ingestão de cálcio.



Estudo Hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário em médicos residentes de um hospital geral do Sul do Brasil: correlações entre PTH sérico e cálcio total sérico, fósforo sérico, creatinina sérica, magnésio sérico, FE cálcio, 25(OH)D sérica, ingestão de cálcio e IMC.



Estudo: Efeito de dose diária de colecalciferol nos níveis séricos de 25-hidroxicolecalciferol e hormônio da paratireóide em adultos idosos com hiperparatireoidismo secundário residentes em instituição geriátrica. Gráfico representando a análise ANOVA para medidas repetidas.

