



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Fernandes Figueira



Instituto Fernandes Figueira

**DETERMINAR O VALOR DE 25OH D EM UMA POPULAÇÃO DE
MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS COM MAIS DE 60 ANOS
COM OSTEOPENIA E OSTEOPOROSE E A CORRELAÇÃO
COM PARÂMETROS DO METABOLISMO ÓSSEO
E FRATURAS VERTEBRAIS.**

Autor: Luis Augusto Tavares Russo

Endereço:

Ano de Ingresso:

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

RIO DE JANEIRO

Outubro, 2006.

RESUMO:

ABSTRACT

INTRODUÇÃO

Este projeto de pesquisa tem como objetivo discutir brevemente a fisiologia da vitamina D e, de forma mais detalhada, a deficiência de vitamina D em mulheres no climatério, com mais de 60 anos, e que apresentam osteopenia ou osteoporose como fator de risco para fraturas vertebrais: o valor *cut-off* (ponto de corte) para da vitamina D e PTH no Brasil, contribuindo acima de tudo com a prática clínica e sua prevalência no Brasil e a melhor forma de tratamento para a deficiência de vitamina D.

O Brasil tem cerca de 179 milhões de habitantes, sendo 9,5% da população com mais de 60 anos. Uma série histórica deixa claro este processo: em 1900 a população com 60 anos ou mais era de 3,3%, em 1940 era de 4,1%, em 1980 de 5,4% e em 1997 de 8,6%. A estimativa existente é que em 2025 o país tenha cerca de 32 milhões de habitantes acima de 60 anos, com 8,1 % desta população entre 60 e 69 anos e 5,7% com 70 anos ou mais segundo dados do Censo 2000 (IBGE). O crescimento proporcional será maior nas faixas etárias mais avançadas (80 anos ou mais).

Assim sendo, este estudo justifica-se por contribuir para o conhecimento acerca das necessidades nutricionais relacionadas ao metabolismo do cálcio e da vitamina D e os problemas relacionados à deficiência destes nutrientes, que em curto prazo causam graves conseqüências ao indivíduo, à família e ao governo brasileiro.

Atualmente poucos são os estudos epidemiológicos no Brasil e mais especificamente no Estado do Rio de Janeiro sobre este tema, principalmente sobre as conseqüências da carência de deficiência de Vitamina D em mulheres no climatério, disponibilizando para os profissionais de saúde apenas valores de referência e dados de outras populações.

Será objeto de estudo desta pesquisa a deficiência de Vitamina D na população de mulheres climatéricas com diagnóstico de osteopenia e osteoporose através do exame de densitometria óssea, sendo dosados seus níveis de 25(OH) Vitamina D, assim como os níveis de

cálcio, fósforo , PTH e um marcador ósseo bioquímico, o CTX. O estudo utilizará uma amostragem de 300 mulheres com 60 anos ou mais , onde também serão avaliados exames radiológicos de coluna vertebral para detecção de fraturas vertebrais.

O estudo possui características que justificam sua realização uma vez que possui capacidade de trazer relevante contribuição científica e para prática clínica, além de poder oferecer dados epidemiológicos para formação de políticas públicas para os idosos, cuja camada da população cresce exponencialmente em na sociedade brasileira, sendo atualmente cerca de 14 milhões de indivíduos, segundo IBGE Censo 2000, perfazendo 8.8% da população carecendo de cuidados e tratamentos específicos.

Portanto, este estudo, justifica-se por viabilizar a idealização de medidas de atenção primária a saúde, objetivando por meio da redução da deficiência de vitamina D, diminuir os altos índices de fraturas em mulheres com osteopenia e osteoporose e conseqüentemente os gastos governamentais, familiares e individuais da referida população.

É opinião de consenso sobre esta temática que o nível sérico ideal de Vitamina D para evitar as fraturas por osteoporose deve variar entre 50 e 80 nmol/l. Os autores reconhecem que homens e mulheres idosos devam ingerir pelo menos de 20 à 25 mcg (800 à 1.000 UI) ao dia de Vitamina D para atingir um nível sérico de 75 nmol/l, ficando desta forma com menor risco de desenvolver uma fratura.

Persistem dúvidas e mais dados são necessários, para determinar que quantidade de vitamina D deve ser ingerida por indivíduos antes dos 50 anos para prevenir a osteoporose (DAWSON-HUGUES, 2005).

Avaliar as conseqüências da deficiência de vitamina D como fator de risco para fraturas em idosos na faixa etária anterior ao pico de sua incidência e determinar qual valor sérico de 25(OH)D ideal da população brasileira para ser realizado um diagnóstico mais fidedigno tornam-se fatores fundamentais para realizar medidas de atenção primária a saúde, já realizadas em outros

países, como determinação governamental para que se estimule a ingestão de derivados de vitamina através de nutrientes naturais (a alimentação suplementada com vitamina D) ou através de pastilhas de cálcio e vitamina D (NEWMARK, 2004; L'ABBE, 2004; MEZQUITA-RAYA, 2001) assim como a exposição solar (LIPS, 2001; SULLIVAN, 2005).

Persistem dúvidas e mais dados são necessários, para determinar que quantidade de vitamina D deve ser ingerida por indivíduos antes dos 50 anos para prevenir a osteoporose (DAWSON-HUGUES, 2005).

REVISÃO DE LITERATURA

Em estudo multicentrico, realizado em 18 países, com latitudes variadas, entre os anos de 2004 e 2005 encontrou-se valores médios mais altos na América Latina e mais baixos no Leste Mediano. Porém, quando o mesmo estudo foi analisado de forma globalizada, 64% de mulheres tiveram níveis inferiores à 30ng mL^{-1} e o PTH alcançou valores de $25(\text{OH})\text{D}$ maiores que 35ng mL^{-1} . Em países equatoriais, mulheres recrutadas durante os meses de inverno tiveram os valores de $25(\text{OH})\text{D}$ um pouco mais baixo do que as mulheres recrutadas durante os meses de verão, mas isso não pode ser considerado como fator determinante para todas as regiões, o que demonstra a necessidade de um estudo por regiões, para a determinação de um valor de *cut-off* mais fidedigno possível (LIPS *et al*, 2006). A figura 1 ilustra com muita propriedade estas desproporções dadas às diferenças regionais.

Níveis baixos e inadequados de vitamina D têm sido relatados em todos os países, mesmo os localizados em baixa latitude, sendo um dos fatores etiológicos para a osteoporose, devendo-se procurar saber de forma regionalizada, a prevalência de hipovitaminose subclínica em idosos, uma vez que ainda não existem estudos para estabelecer o valor de *cut-off* no Brasil.

A vitamina D é um hormônio que auxilia na manutenção da homeostase mineral e do metabolismo ósseo, ao estimular a absorção intestinal de cálcio e fósforo e deste modo equilibrar os níveis séricos destes nutrientes. Além disso, consegue inibir a produção de paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireóides, hormônio responsável por estimular a reabsorção óssea de cálcio e fósforo, e assim diminuir a massa óssea quando em níveis excessivos (VIETH, DAWSON-HUGHES, HEANEY, HOLICK, MENIER, 2005).

A vitamina D proveniente da síntese em animais é denominada de colecalciferol ou vitamina D3 e a de origem vegetal é o ergocalciferol ou vitamina D2. Ambas participam dos mesmos processos biológicos e das mesmas vias de metabolização, com pontências biológicas equivalentes (CASTRO, 2005).

É adquirida pela dieta através da ingestão de alimentos ricos em óleo de peixe, fígado e ovos. Sua ativação ocorre na pele (maior fonte de vitamina D) a partir da exposição aos raios ultravioleta B(UVB) presente na derme e epiderme, onde o composto 7-deidrocolesterol se transforma em vitamina D3.

Esta forma não metabolicamente ativa necessita da função hepática e renal preservadas sendo transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] ou calcidiol.

Para se tornar ativa, a vitamina D necessita ainda de uma hidroxilação na posição 1, que ocorre nas mitocôndrias dos tubulos contornados proximais do rim, sob a ação da enzima 1- α hidroxilase, transformando-se em 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)2D] ou calcitriol(hormônio 1.000 vezes mais potente que seu precursor , o calcidiol).

O aumento dos níveis séricos de PTH secundário à deficiência de vitamina D é o principal mecanismo responsável pelo aumento da incidência de fraturas de quadril em idosos, principalmente acima dos 70 anos nos homens e em média de sete anos após a menopausa em mulheres (Klein GL, 1999). A ocorrência de fraturas nesta população é alarmante, segundo um

estudo europeu, *The Pícaros Prospective Study* (VENRNEJOU *et al*, 2004), que acompanhou durante dois anos os idosos após fratura de quadril, chegaram à conclusão que, se não evoluíram para óbito (39%), ficavam dependentes (38%), necessitando de ajuda para comer, se vestir, e realizar necessidades básicas de higiene. Este dado é muito importante, uma vez que avalia não só a mortalidade destes indivíduos, mas também o impacto econômico para a família, que necessita de um ou mais cuidadores, inclusive profissionais ou dependência de instituições de saúde; causando gastos ao governo, pela perda de indivíduo em idade economicamente ativa que passa a auxiliar o idoso, além dos gastos com a internação de pacientes com fratura.

Vários estudos nos indivíduos em alta latitude demonstraram uma significativa variação da concentração de 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] durante as estações do ano, ocorrendo deficiência deste hormônio no inverno, principalmente em idosos e crianças (ANDERSEN, 2004; BETTICA, 1999; MOREIRAS, 1992; DAWSON-HUGHES, 1991).

A descoberta de que mesmo em países ensolarados é alta a prevalência de deficiência deste hormônio em pacientes no climatério (GANNAGE-YARED, 2000; MEZQUITA-RAYA, 2001), levou Bandeira e colaboradores a avaliarem a prevalência desta deficiência na forma oculta em Recife – PE, em pacientes que foram encaminhadas à clínica de densitometria óssea, observando que 24% das mulheres na fase pré-menopausa e 43% na fase pós-menopausa tinham níveis séricos de vitamina D menores que 25ng/ml (BANDEIRA e col., 2002).

Também no Estado de São Paulo demonstrou-se elevada prevalência de deficiência de vitamina D, estando presente em 54% dos idosos institucionalizados e em 35,5% dos idosos ambulatoriais (SARAIVA, 2000).

No Rio Grande do Sul, devido às suas características climáticas e apresentar maior possibilidade de se observar a deficiência de vitamina D se estudou esta possibilidade. Em estudo realizado no Hospital das Clínicas de Porto Alegre, encontrou-se níveis séricos médios baixos de 25 (OH) vitamina D iguais a $37,7 \pm 21,4$ nmol/L em pacientes internados no setor de medicina interna.

Apesar de ser um grupo de pacientes com fatores de risco para desenvolver a doença, os níveis baixos encontrados foram preocupantes, e os autores concluem que ainda era preciso conhecer mais profundamente a extensão real deste problema no Brasil (PREMAOR, ALVES, CROSSETTI, FURLANETTO, 2004).

Dentre os fatores de risco relacionados com a disponibilidade da vitamina D ativa, pode-se destacar a dieta pobre em Vitamina D (NAKAMURA, 2000; FREANEY, 1993; MIKATI, 2003), a baixa exposição solar, a diminuição da eficiência da síntese cutânea, assim como a absorção intestinal e as alterações renais com menor atividade da 1 alfa-hidroxilase, o uso regular de anti-convulsivantes e o próprio aumento da necessidade de vitamina D na população idosa (MACLAUGHLIN, 1985; HOLICK, MATSUOKA, WORTSMAN, LANCET, 1989).

Outros fatores para hipovitaminose D foram abordados numa excelente revisão recente (PREMAOR, FURLANETTO, 2006) e devem ser levados em conta: uso excessivo de roupas (como nos países árabes), uso de bloqueadores solares, fibrose cística, doenças hematológicas, insuficiência cardíaca, imobilização e pacientes de raça amarela.

A hipovitaminose D caracteriza-se por níveis séricos de 25(OH) D abaixo do limiar considerado suficiente para manutenção de uma secreção normal de PTH pelas paratireóides. Isto se aplica especialmente para o idoso, que parece necessitar de concentrações séricas de 25(OH) D mais elevadas para manter os níveis normais de PTH.

Na insuficiência já se evidencia elevação nas concentrações de PTH circulantes, traduzindo um hiperparatireoidismo secundário, redução da fração ativa 1.25(OH)₂D, assim como um maior risco de fraturas.

A insuficiência dietética desta vitamina é um problema crescente entre os idosos, principalmente daqueles que necessitam de assistência devido à problemas crônicos ficando pouco expostos à luz solar. Um grande estudo clínico demonstrou a redução de 33% das fraturas de quadril

em pacientes institucionalizados utilizando suplementos de cálcio com vitamina D comparado com um grupo utilizando placebo (CHAPUY, 1992).

Portanto, a vitamina D através de suas ações sobre a regulação do transporte de cálcio, síntese protéica e cinética da contração, é importante para manutenção da massa muscular, da força e da velocidade de contração do músculo esquelético, influenciando no equilíbrio e desta forma prevenindo as quedas que freqüentemente originam as fraturas nos idosos (CASTRO, 2005).

A estimativa para o ano de 2025 é que o Brasil tenha cerca de 32 milhões de habitantes acima de 60 anos, com 8,1 % desta população entre 60 e 69 anos e 5,7% com 70 anos ou mais.

As fraturas são a pior consequência da osteoporose, conforme figura 2, acarretando gastos e um enorme peso para os sistemas de saúde.

A identificação das fraturas vertebrais osteoporóticas torna-se importante, pois inúmeros estudos comprovaram que a identificação de uma fratura é um potente fator independente de predição de novas fraturas, tanto na coluna quanto nas demais regiões do esqueleto (DELMAS, 1998).

METODOLOGIA

O universo da pesquisa foi composto por pacientes do sexo feminino no climatério, com 60 anos ou mais, sendo o grupo amostral de 300 mulheres selecionadas em varias comunidades da cidade do Rio de Janeiro, com osteopenia e ou osteoporose detectadas pela densitometria óssea, sem outras patologias que afetem o metabolismo ósseo como: hiperparatireoidismo primário, doença de Paget, neoplasias, hipotireoidismo ou hipertireoidismo descompensado, uso de corticoesteróides pelo período acima de 6 meses, uso de hormônio feminino, SERMs (Moduladores seletivos de receptores de estrogênio), bisfosfonatos, calcitonina, tibolona, que realizaram as dosagens e exames acima referidos. O erro padrão amostral em 5.3% (erro B).

Todas as pacientes selecionadas após a assinatura do consentimento informado realizaram os seguintes exames: Hemograma, 25(OH)D, PTH, cálcio ionizável, fósforo, creatinina, CTX, albumina, estes foram dosados para avaliação clínico-laboratorial e serviram como ferramentas para critério de inclusão e exclusão dos pacientes, *densitometria óssea* de fêmur esquerdo e coluna lombar(método DXA, equipamentos Progidy, GE) para avaliação da massa óssea e *radiografias* de coluna lombar AP e perfil para detecção de fraturas vertebrais (aparelho Siemens convencional). Foi colhida história clínica e realizado exame físico completo, compreendendo a anamnese.

Foi realizada uma análise de correlação univariada dos dados laboratoriais (dosagem de Vitamina D, Paratormônio (PTH), CTX (marcador de reabsorção óssea do colágeno) com os resultados da densitometria óssea (osteopenia ou osteoporose), curva ROC, dos achados das radiografias de coluna vertebral (fraturas vertebrais: localização mais freqüente e gravidade segundo a classificação semi-quantitativa de Genant).

Os programas informatizados para análises estatísticas utilizados foram o *spss versão 10.0*.

RESULTADOS(PLANILHAS EM ANEXO)

DISCUSSÃO

CONCLUSÃO

O presente estudo teve a possibilidade de avaliar a deficiência de Vitamina D neste grupo da população e de esclarecer a importância deste como fator na origem da diminuição da massa óssea (osteopenia e osteoporose) em mulheres no climatério.

Sendo assim pode-se estabelecer que o melhor *cut-off* (ponto de corte) para a dosagem da 25(OH) Vitamina D na população estudada foi de

Desta forma pode-se estabelecer medidas de prevenção e controle do problema no setor público e beneficiar individualmente os participantes deficientes com suplementação destes elementos (Vitamina D e cálcio).

No Brasil em estudo recente (ARAÚJO *et al*, 2005) estimou-se o custo direto durante a hospitalização para fratura de fêmur (custo médio da hospitalização de R\$ 24.000) observando-se um elevado impacto econômico da fratura de fêmur (R\$ 12 milhões) para o sistema de saúde suplementar devido aos gastos com o material médico e a correção das fraturas.

REFERÊNCIAS

1. Andersen R, Brot C, Cashman KD. **Hipovitaminosis D in Europe.** Osteoporos Int 2004 May;15(1)(Suppl): S7
2. Araújo DV, Oliveira JHA, Bracco LO. **Custo da Fratura Osteoporótica de Fêmur no Sistema de Suplementar de Saúde Brasileiro.** Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49(6):897-901.
3. Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C. **Relationship between serum vitamin d status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism.** Endocr Pract. 2002 Jul-Aug;8(4):266-70.
4. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. **High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening.** Osteoporos Int. 1999;9(3):226-9.
5. Capiati D, Benassati S, Bolland RL. **1,25(OH)-vitamin D₃ induces translocation of vitamin D receptor(VDR) to the plasm membrane in skeletal muscle cells.** J Cell Biochem 2002; 86: 128-35.
6. Castro ML, Pedrosa MC. **Papel da Vitamina D na Função Neuro-Muscular.** Arq Bras Endocrinol Metab 2005 49(4):495-501.
7. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. **Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women.** N Engl J Med. 1992 327:1637–1642.
8. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. **The effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women.** Ann Intern Med. 1991 115:505–512.
9. Dawson-Hugues B, Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T. **Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** JAMA 2005. 243: 2257-2264.
10. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. **Effect of calcium and vitamin D supplementation.** N Engl J Med. 1997 337:670–676.
11. Delmas PD et col. **Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial.** Bone 1998, 33(4): 522-532.

12. 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.
13. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. **Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers.** J Bone Miner Res. 2000 Sep;15(9):1856-62.
14. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. **Age, vitamin D and solar ultraviolet radiation.** Lancet 1989 ; II: 1104-05.
15. Human Nutrition Information Service, US Department of Agriculture. **Survey nutrient data bases for NHANES III, phase 1.** Hyattsville, MD: US. Department of Agriculture, 1993.
16. Klein GL: Nutritional Rickets and Osteomalacia, in Favus JM (ed): **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism** (ed 4), chap 78, section X, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999. pp 315-319.
17. L'Abbe MR, Whiting SJ, Hanley DA. **The canadian health claim for calcium, vitamin d and osteoporosis.** J Am Coll Nutr. 2004 Aug;23(4):303-8.
18. 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; 39 : 625-30.
19. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. **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.
20. Lips p. **Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications.** Endocr Rev 2001; 22(4): 477-501.
21. Lips P, Wiersinga A, Ginkel van FC, et al. **The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects.** J Clin Endocrinol Metab. 1988; 67:644–650.
22. Lukert B, Higgins J, Stoskopf M. **Menopausal bone loss is partially regulated by dietary intake of vitamin D.** Calcif Tissue Int. 1992 Sep;51(3):173-9.
23. MacLaughlin J, Holick MF. **Ageing decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3.** J Clin Invest. 1985 Oct;76(4):1536-8.

24. Maeda SSK, Hayashi L, Pereira RL, Lazaretti-Castro M. **Influencia dos aspectos ocupacionais e da sazonalidade nas concentrações de 25-Hidroxitamina D em população jovem saudável da cidade de São Paulo.** Arq Brás Endocrinol Metab 2003; 48 : 501.
25. Mckenna MJ, Freaney R. **Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D.** Osteoporos Int 1998; Suppl. 8 : S3-S6.
26. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, Escobar-Jimenez F. **Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women.** J Bone Miner Res. 2001 Aug;16(8):1408-15.
27. Mikati M, Wakim RH, Fayad M. **Symptomatic antiepileptic drug associated vitamin D deficiency in noninstitutionalized patients: an under-diagnosed disorder.** J Med Liban. 2003 Apr-Jun;51(2):71-3.
28. Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras V. **The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group.** Int J Vitam Nutr Res. 1992;62(4):303-7.
29. Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, Yamamoto M. **Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and related dietary factors in peri- and postmenopausal Japanese women.** Am J Clin Nutr. 2000 May;71(5):1161-5.
30. Newmark HL, Heaney RP, Lachance PA. **Should calcium and vitamin D be added to the current enrichment program for cereal-grain products?** Am J Clin Nutr. 2004 Aug;80(2):264-70.
31. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Vijgh van der WJF, 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 80:1052–1058.
32. Premaor MO, Alves GV, Crosseti LB, Furlanetto TW. **Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbumenic is less intense than in normoalbumenic patients: A prevalence study in medical inpatient in southern Brazil.** Endocrine 2004; 24 : 47-53.
33. Premaor MO et Furlanetto TW. **Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença.** Arq Brás Endocrinol Metab 2006; 50: 25-37.
34. Revista Brasileira de Geografia. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE.** Brasília, 2000.
35. Rosen C. **Postmenopausal Osteoporosis.** N Engl J Med 2005. 353;6: 595-603.

36. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Quirino LM, Kunnii I, Quirino ML, et al. **High prevalence of Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in an elderly population in the city of São Paulo, Brazil.** Osteoporos Int 2000; 15 (Suppl 1): P225MO.
37. Seton M, Jackson V, Lasser KE, Doppelt S, Pierre-Jaques M AND Connelly M. **Low 25-Hydroxyvitamin D and Osteopenia are Pevalent in Persons > 55 Yr With Fracture at Any Site.** J Clin Densito, 2005(8):454-460.
38. Sullivan SS et col. **Adolescent Girls in Maine Are at Risk for Vitamin D Insufficiency.** J Am Diet Assoc 2005(105) 6 : 971-974.
39. Venrnejoul MC, Haguenaer D, Baudoin C. **High Burden Faced by Families of the Patients 02 Years After a Hip Fracture: The Picaros Prospective Study.** Osteoporos Int 2004 May;15(1)(Suppl):S7.
40. 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.
41. Vieth R , Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Meunier P. **Estimated of optimal vitamin D status.** Osteoporos Int 2005 16: 713-716.
42. 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.
43. Zerwekh JE. **The measurement of vitamin D: analytical aspects.** Ann Clin Biochem. 2004 Jul;41(Pt 4):272-81.