

MÁRCIA ALESSANDRA CARNEIRO PEDROSA DE CASTRO

***EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D E CÁLCIO SOBRE O METABOLISMO
MINERAL E SOBRE PARÂMETROS DA FUNÇÃO NEUROMUSCULAR EM IDOSOS
INSTITUCIONALIZADOS***

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina para obtenção do título de
Doutor em Ciências

SÃO PAULO
2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MÁRCIA ALESSANDRA CARNEIRO PEDROSA DE CASTRO

***EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D E CÁLCIO SOBRE O METABOLISMO
MINERAL E SOBRE PARÂMETROS DA FUNÇÃO NEUROMUSCULAR EM IDOSOS
INSTITUCIONALIZADOS***

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Endocrinologia Clínica

Orientadora: Profa. Dra. Marise Lazaretti Castro

SÃO PAULO
2006

Pedrosa-Castro, Márcia Alessandra Carneiro

Efeitos da suplementação com vitamina D e cálcio sobre o metabolismo mineral e sobre parâmetros da função neuromuscular em idosos institucionalizados, Brasil/ Márcia Alessandra Carneiro Pedrosa de Castro, 2006.

xv, 141 f.

Tese (Doutorado): Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

Título em Inglês: Effects of cholecalciferol and calcium supplementation on mineral metabolism and on neuromuscular function in Brazilian institutionalized elderly people.

1. 25-Hidroxivitamina D. 2. Colecalciferol. 3. Idosos. 4. Força muscular.

5.Oscilação postural. 6. Mobilidade funcional.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

Disciplina de Endocrinologia

Chefe do Departamento de Medicina:

Profa. Dra. Emilia Inoue Sato

Coordenador da Pós-Graduação em Endocrinologia:

Prof. Dr. Sérgio Atala Dib

Chefe da Disciplina de Endocrinologia:

Prof. Dr. Antônio Roberto Chacra

Banca Examinadora:

Presidente da Banca: Profa. Dra. Marise Lazaretti Castro

Prof. Dr. José Gilberto Henriques Vieira

Profa. Dra. Patrícia Driusso

Profa. Dra. Pérola Plapler Grimberg

Profa. Dra. Rosa Maria Pereira

Trabalho realizado com apoio financeiro concedido pela FAPESP (Fundo de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo – Processo 03/13194-6) e pela CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Aos meus pais, Jonathas e Diva, por me ensinarem
que o conhecimento está ao alcance de quem tiver
coragem de buscar.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu apoio constante, fonte de amor e de sabedoria.

Aos meus pais Jonathas e Diva, aos meus irmãos Marcos e Danielle, a Matilde e a Lindalva, por todos os bons e maus momentos que deixei de compartilhar com vocês neste período de Doutorado.

Ao meu marido Vagner, companheiro de todas as jornadas e alento nas horas de desespero. Tê-lo ao meu lado tornou muito mais fácil esta caminhada.

A Profa. Dra. Marise Lazaretti Castro pela confiança depositada ao me aceitar como orientanda, e pela oportunidade de conviver e de aprender com uma profissional competente e digna e com um ser humano generoso que engrandece todos que estão a sua volta.

A Linda Denise Fernandes Moreira-Pfrimer, grande amiga e parceira que dividiu comigo todos os prazeres e todas as agruras desta tese. Foi mesmo Deus que a colocou no meu caminho.

A minha prima Olga, meu porto seguro em São Paulo, e ao primo Luciano, por todas as dúvidas de estatística esclarecidas.

A amiga Mônica, pelas experiências pessoais e profissionais compartilhadas.

Aos amigos do Grupo do Cálculo Ana Paula Lirani, Audrey Castaldoni, Elizabete

Barros, Éricka Fortes, Gabriela Saraiva, Marília Camargo, Marcelo Canto, Monique Ohe, Sérgio Maeda, Rogério Silicani, Rosângela Marin e Ulisses Eliseu, pelo incentivo e companheirismo.

A Filomena e Walkíria, por terem me ensinado com tanta disponibilidade e paciência o manuseio de pipetas, centrífugas e amostras de sangue.

A Geny, Meire e Vera, pelas coletas de sangue nos amanheceres paulistanos.

A Ilda, Felipe, Ivone, Kelly, Sâmia e demais funcionários dos Laboratórios da Disciplina de Endocrinologia e do Laboratório Central da UNIFESP pelas análises realizadas com seriedade e boa-vontade.

Ao Dr Mário Pradal pelas análises da 25-hidroxivitamina D na Criesp.

A Amarílis pela orientação de tantas dúvidas desde a matrícula até os procedimentos de entrega da tese.

A D Déa Moraes Roberto e a Dra Sueli Pires Luciano pela permissão de realizarmos esta pesquisa nas instituições dirigidas por elas com amor e competência.

A fisioterapeuta Rosângela, pelo apoio imprescindível para a realização deste trabalho no Hospital Geriátrico e de Convalescentes Dom Pedro II.

De modo especial, a todos os idosos que gentilmente participaram como voluntários desta pesquisa.

ÍNDICE

DEDICATÓRIA	v
AGRADECIMENTOS	vi
LISTAS	ix
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiv
1.0 INTRODUÇÃO	01
1.1 Fisiologia da vitamina D.....	02
1.2 Vitamina D e função neuromuscular.....	03
1.2.1 Insuficiência de vitamina D e função neuromuscular no idoso.....	04
1.3 Objetivos.....	06
1.4 Justificativa.....	07
2.0 CASUÍSTICA E MÉTODOS	08
2.1 Casuística.....	09
2.2 Método.....	11
2.2.1 Suplementação com Colecalciferol.....	12
2.2.2 Análise laboratorial.....	14
2.2.3 Avaliação dos parâmetros neuromusculares.....	15
2.2.3.1 Força muscular.....	15
2.2.3.2 Oscilação postural.....	17
2.2.3.3 Mobilidade funcional.....	19
2.3 Características da população estudada.....	21
2.4 Análise Estatística.....	24
3.0 ARTIGOS	26
Artigo 1.....	27
Artigo 2.....	35
Artigo 3.....	64
4.0 DISCUSSÃO	102
5.0 CONCLUSÕES	110
6.0 ANEXOS	112
7.0 REFERÊNCIAS	132

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenho do estudo, medidas laboratoriais e avaliação dos parâmetros de função neuromuscular.....	13
Figura 2. Dinamômetro mecânico portátil.....	16
Figura 3. Mensuração da força dos músculos flexores do quadril (A) e dos extensores do joelho (B).....	17
Figura 4. Registro da oscilação postural sagital (OPS) e frontal (OPF) em folha de papel milimetrado.....	18
Figura 5. Mensuração da oscilação postural com olhos abertos (A) e fechados (B)....	19
Figura 6: Teste do alcance funcional: comprimento do braço (A) e mensuração do alcance funcional.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS

Português

Grupo-Ca	Grupo Cálcio
Grupo-Ca+D	Grupo Cálcio + Vitamina D
UI	Unidade Internacional
25OHD	25-hidroxivitamina D
PTH	Paratormônio
IFM	Índice de força muscular
IOP	Índice de oscilação postural
TUG	Teste “Timed Up&Go”
TAF	Teste do alcance funcional
RUV	Radiação ultra violeta
1,25 (OH) ₂ D	1,25 dihidroxivitamina D - Calcitriol
RS	Retículo sarcoplasmático
CTX	Fragmento carboxi-terminal do colágeno tipo I
ILP	Instituição de longa permanência
Ca	Cálcio total
Ca ⁺⁺	Cálcio ionizável
OC	Osteocalcina
Cr	Creatinina
FA	Fosfatase alcalina
P	Fósforo
Alb	Albumina
TSH	Hormônio tireoestimulante
CCI	Coefficiente de correlação intraclasse
OPF	Oscilação postural frontal
OPS	Oscilação postural sagital
IMC	Índice de massa corporal

Inglês

BS	Body sway
FRT	Functional reach test
TUG	Timed Up&Go test
Ca+D-group	Calcium+cholecalciferol group
Ca-group	Calcium+placebo group
IU	International Unit
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
PTH	Parathyroid hormone
1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
LSGC	Long-stay geriatric care
Ca	Total calcium
Ca ⁺⁺	Ionized calcium
OC	Osteocalcin,
CTX	C-telopeptide of type I collagen
Alb	Albumine
AP	Total alkaline Phospahatase
P	Phosphorus
Cr	Creatinine
TSH	Thyrotropin
Cr	Creatinine
UVR	Ultra-violet radiation
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
MSI	Muscle strength index
BSI	Body sway index

RESUMO

Objetivos: Avaliar os efeitos de 6 meses de suplementação com colecalciferol e cálcio sobre o metabolismo mineral e sobre os parâmetros de força muscular de membros inferiores, oscilação postural e mobilidade funcional.

Desenho do Estudo: Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado.

Local de realização: Duas instituições de longa permanência para idosos, em São Paulo - SP, Brasil.

Participantes: 56 idosos de ambos os sexos (12 homens e 44 mulheres), com 60 anos de idade ou mais (mediana=77,6; limites=62-94 anos).

Métodos: Os pacientes foram randomizados em Grupo-Ca (n=28) para placebo, ou Grupo-Ca+D (n=28) para colecalciferol. Todos os participantes receberam 1000 mg/dia de cálcio. O Grupo-Ca+D recebeu colecalciferol oral nas doses de 150.000 UI/ mês durante os 2 primeiros meses de estudo e 90.000 UI/mês nos 4 meses subseqüentes, correspondendo a uma dose mensal de 3670 UI/dia em média, de Dezembro-2004 a Maio-2005. Níveis séricos de 25-Hidroxivitamina D (25OHD), paratormônio intacto (PTH) e cálcio foram mensurados no início do estudo (M1), 2 meses (M2) e 6 meses (M3) após tratamento. Os testes neuromusculares foram realizados antes do início da intervenção e repetidos após o fim do tratamento. A força muscular dos membros inferiores foi avaliada através de um índice de força muscular (IFM), incluindo a força dos músculos flexores do quadril e extensores do joelho, mensurada por dinamômetro mecânico portátil. Para avaliar a oscilação postural foi criado um índice (IOP) a partir da mensuração da oscilação do corpo nos diâmetros sagital e frontal ao nível da cintura. A mobilidade funcional foi mensurada através dos testes "Timed Up&Go" (TUG) e alcance funcional (TAF).

Resultados: A 25OHD sérica aumentou em ambos os grupos no M2, porém mais no Grupo-Ca+D do que no Grupo-Ca (OR=2,2; 95%IC=1,98-2,4 vs. OR=1,76; 95%IC=1.55-1.99, respectivamente). No M3, os níveis de 25OHD declinaram apenas no Grupo-Ca, contudo, o PTH sérico diminuiu no M2 ($p<0.0001$) e retornou aos valores basais no M3 ($p<0.0001$) igualmente nos dois grupos. Antes do tratamento, deficiência/insuficiência de 25OHD (<50 nmol/L) afetava 67,9% do total de participantes. No M3, nenhum paciente do Grupo-Ca+D, mas 40% dos pacientes do Grupo-Ca tinham deficiência/insuficiência de 25OHD. Hipercalcemia não foi detectada em nenhum paciente. Apenas no Grupo-Ca+D, o IFM teve um aumento de 20% no M3 (OR=1,20; 95%IC=1,12-1,29), enquanto que IOP e TAF aumentaram igualmente nos dois grupos, provavelmente porque os pacientes de ambos os grupos aumentaram sua exposição solar durante o verão.

Conclusões: A suplementação com colecalciferol e cálcio foi segura e efetiva em aumentar os níveis séricos de 25OHD, reduzir a prevalência de deficiência/insuficiência de 25OHD e aumentar a força muscular de membros inferiores nos idosos do grupo tratado.

Palavras-chave: 25-Hidroxivitamina D, colecalciferol, idosos, força muscular, oscilação postural, mobilidade funcional.

ABSTRACT

Objectives: To assess the effects of a 6-month supplementation with vitamin D and calcium on mineral metabolism and parameters of lower-extremity muscle-strength, body sway (BS) and functional mobility, measured by the Functional Reach Test (FRT) and Timed Up&Go test (TUG).

Design: Prospective, double-blind, placebo-controlled trial.

Setting: Institutionalized elderly of two long-stay geriatric care units of São Paulo-SP, Brazil.

Participants: 56 elderly volunteers of both genders (12 men and 44 women) of ages 60 and older (median=77.6; range=62-94 years).

Methods: Subjects were randomized into a Ca-group (n=28) to receive placebo or a Ca+D-group (n=28) to receive cholecalciferol. All participants received 1,000 mg/day of calcium. Laboratory measurements were performed at baseline (M1), 2 months (M2) and 6 months (M3) after intervention. The Ca+D-group received oral cholecalciferol on a monthly basis (3670 IU/day on average, from December-2004 to May-2005). Neuromuscular measurements were performed at baseline and 6 months.

Results: Serum 25(OH)D increased in both groups at M2, but more so in the Ca+D-group than in the Ca-group (OR=2.2, 95%CI=1.98-2.4 vs. OR=1.76, 95%CI=1.55-1.99, respectively). At M3, 25(OH)D levels declined only in the Ca-group. Nevertheless, serum PTH diminished at M2 ($p<0.0001$) and went back to baseline levels at M3 ($p<0.0001$) equally in both groups. Before treatment, 25(OH)D deficiency/insufficiency (<50 nmol/liter) affected 67.9% of the entire group. At M3, no patient in the Ca+D-group, but 40% of the Ca-group patients had 25(OH)D deficiency/insufficiency. Hypercalcemia was not detected at any time. The odds of

improving lower-extremity muscle strength increased by 20% (OR=1.20, 95%CI=1.12-1.29) only in the Ca+D-group, whereas BS and FRT increased equally in both groups, probably because the study was conducted during the summer.

Conclusions: The supplementation with calcium and supra-physiological doses of cholecalciferol was safe and effective in enhancing 25(OH)D levels, reducing the prevalence of 25(OH)D insufficiency, and increasing lower-extremity muscle strength in institutionalized elderly.

Keywords: 25-hydroxivitamin D, cholecalciferol, elderly, muscle strength, body sway, functional mobility.

1.1 Fisiologia da vitamina D

A vitamina D₃ ou colecalciferol é pré-hormônio esteróide sintetizado na pele a partir do 7-dehydrocolesterol através de uma reação de isomerização catalisada pela radiação ultra-violeta (RUV). Em países onde o consumo de peixes gordurosos não é um hábito e sem nenhuma política de fortificação alimentar como é o caso do Brasil, a síntese realizada pela pele representa a principal fonte de vitamina D. 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. Quase toda vitamina D sintetizada ou absorvida a partir da dieta entra na circulação sanguínea e no fígado sofre uma hidroxilação no carbono 25, transformando-se em 25-hidroxitamina D (25OHD) ou calcidiol. Parte da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório, enquanto que outra parte é transportada para o rim. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis séricos refletem a reserva corporal de vitamina D em um indivíduo. Para se tornar ativa, a 25OHD sofre uma última hidroxilação no rim, transformando-se em 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], ou calcitriol (1).

A enzima 1 α -hidroxilase é responsável pela hidroxilação renal que é rigorosamente controlada pelas concentrações séricas de paratormônio (PTH), fósforo e de seu próprio metabólito. A 1,25(OH)₂D aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo, atua sobre a mineralização óssea e regula a síntese e secreção do PTH (2).

Quando há uma ingestão inadequada de cálcio na dieta, a vitamina D através de sua ação direta no osso induz a reabsorção óssea e aumenta os níveis circulantes de cálcio ionizável, mantendo a calcemia (1). Uma queda nos níveis séricos de vitamina D diminui esta ação óssea e também reduz a absorção intestinal

de cálcio, resultando em diminuição dos níveis de cálcio ionizável. Esta redução é detectada por sensores localizados na paratiróide e estimula a síntese e secreção do PTH. Este hormônio ajuda a manter a calcemia por aumentar a fração reabsorvida de cálcio pelo rim, assim como a síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, além de aumentar a mobilização de cálcio do osso (3).

Em pacientes com concentrações de 25OHD abaixo de 25 nmol/L, é detectada através de biópsia óssea uma alteração de mineralização da matriz óssea, característica da osteomalacia (4). O desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário ($\text{PTH} > 65 \text{ pg/ml}$), no entanto, ocorre mesmo com níveis mais altos de 25OHD.

O aumento do PTH sérico tem sido relacionado com aumento da remodelação óssea e do risco de fraturas (5-6). Por isso, muitos autores consideram os níveis séricos de PTH como um marcador biológico das reservas corporais de vitamina D, embora as correlações entre 25OHD e PTH sejam sempre baixas, com uma larga variação individual.

1.2 Vitamina D e função neuromuscular

As ações mais bem estudadas e definidas da vitamina D estão relacionadas à homeostase do cálcio e dos tecidos mineralizados. Entretanto, além dos órgãos-alvo clássicos (osso, intestino, paratiróides, rins), têm sido descritas ações também em outros tecidos, como músculo esquelético e músculo cardíaco, sistema imunológico, cérebro, gônadas, próstata, mamas, pele, células hematopóieticas e outros (1,7).

Os primeiros trabalhos sobre as ações da vitamina D no músculo esquelético tratavam dos mecanismos intracelulares de contração muscular e foram realizados em animais desde a década de 1970 (8-10). A presença, em pacientes

osteomalácicos, de uma miopatia caracterizada por fraqueza muscular e atrofia de fibras musculares do tipo II e sua reversão com a suplementação de vitamina D (11) corroborava com a idéia de que a vitamina D também afetaria a função músculo-esquelética em humanos.

Atualmente, acredita-se que a vitamina D age diretamente no músculo esquelético através da ligação a um receptor nuclear específico (VDR) (12-14), estimulando a síntese de troponina C e o transporte ativo de cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático (RS) (8-10), ações vitais para contração e relaxamento muscular.

1.2.1 Insuficiência de vitamina D e função neuromuscular no idoso

Os idosos são uma população de risco para deficiência de vitamina D por razões como diminuição na síntese cutânea, dieta pobre em vitamina D, e em especial devido à baixa exposição solar. A falta de exposição solar pode estar relacionada com variações geográficas como latitude e sazonalidade e com variações individuais como o tipo de roupa e o período de tempo exposto a RUV (7,15).

A presença de níveis baixos de 25OHD entre os idosos é uma realidade mundial evidenciada em muitas populações urbanas (16), inclusive em nosso meio. A cidade de São Paulo está localizada a 23°S e tem invernos amenos. Apesar disto, 71,2% dos idosos institucionalizados e 57,3% dos idosos residentes em suas casas, participantes de uma pesquisa de doutorado apresentavam deficiência/insuficiência de vitamina D (25OHD<50 nmol/L) (17-18); e estes níveis foram correlacionados com a exposição solar ao longo do ano (18).

Além dos níveis de vitamina D, a força muscular de membros inferiores, a estabilidade postural e a mobilidade funcional são reduzidas com o envelhecimento (19-21) resultando em um risco aumentado de quedas (22-23).

Vários estudos transversos mostraram que níveis elevados de vitamina D estavam associados com uma melhor função neuromuscular (24-25). Enquanto que, a deficiência/insuficiência de vitamina D estaria relacionada com a perda de força muscular e mobilidade funcional (26-29), e com aumento da oscilação postural (27,30) e da incidência de quedas (31) em idosos institucionalizados e residentes na comunidade (32). Outros, entretanto, não conseguiram demonstrar uma relação entre a diminuição dos níveis séricos de vitamina D e a perda de força muscular. Boonen e cols. (33), em um estudo transversal com mulheres belgas saudáveis (idade entre 70-90 anos), não encontraram correlação entre a força dos músculos extensores do joelho e os níveis circulantes de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ livre, embora tanto a força muscular, como a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ livre tenham declinado em função da idade. Resultados semelhantes foram obtidos por Verreault e cols. (34) que acompanharam durante três anos um grupo de 628 mulheres com 65 anos de idade ou mais. As mulheres foram divididas em três grupos de acordo com os níveis séricos de 25OHD ($<25\text{nmol/L}$; $25-52\text{ nmol/L}$; $\geq 53\text{ nmol/L}$), e a taxa de declínio da força muscular ao longo de três anos foi similar entre os três grupos.

É bastante conhecido que a suplementação com vitamina D e cálcio reduz fraturas do quadril e outras fraturas não-vertebrais em idosos institucionalizados e residentes na comunidade (35-36). Os autores atribuem este resultado a um aumento da massa óssea, porém esta suplementação pode também ter afetado fatores diretamente relacionados com o risco de quedas. Suportam esta hipótese, os trabalhos que mostraram uma melhora da função neuromuscular e redução do

número de quedas e caidores após a suplementação com vitamina D ou alfacalcidol, associada ou não com cálcio (37-42). Contudo, o efeito protetor da vitamina D sobre quedas e fraturas não foi demonstrado em dois estudos ingleses que suplementaram 800 UI de colecalciferol/dia em mulheres não institucionalizadas, com idade igual ou superior a 70 anos (43-44).

Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos para prevenir e tratar a insuficiência de vitamina D no envelhecimento, no entanto, este ainda é um ponto de discussão na literatura. Há um consenso de que doses de vitamina D, tais como 400 ou 600 UI/dia não são efetivas em prevenir quedas e fraturas em pessoas idosas (45-46). Acredita-se que a dose necessária para os efeitos neuromusculares e calcêmicos da vitamina D depende dos valores basais apresentados pelos pacientes (47), isto é, quanto mais baixos os valores basais, mais elevadas deverão ser as doses suplementadas. Há bastante controvérsia sobre os níveis séricos ideais para manter e/ou melhorar a função neuromuscular, e ao mesmo tempo suprimir o PTH e seu efeito sobre a remodelação óssea nas diferentes faixas etárias.

Outra questão importante é a melhor maneira de acompanhar os resultados da suplementação com vitamina D, especialmente se o PTH seria o melhor marcador das reservas corporais deste hormônio.

1.3 Objetivos

1. Avaliar em idosos institucionalizados os efeitos de seis meses de suplementação com doses suprafisiológicas de vitamina D e cálcio sobre:
 - Os parâmetros do metabolismo ósteo-mineral: 25OHD, PTH, cálcio sérico total e ionizável e os marcadores de remodelação óssea osteocalcina e fragmento carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX).

- Os parâmetros de força muscular de membros inferiores, oscilação postural e mobilidade funcional.
2. Verificar o valor do PTH como um marcador biológico para determinação da faixa de normalidade para vitamina D neste grupo de pacientes.

1.4 Justificativa

A deficiência/insuficiência de vitamina D em idosos também é uma realidade em nosso meio (17-18), entretanto, existe uma carência de estudos brasileiros demonstrando os efeitos da suplementação de vitamina D na população idosa institucionalizada. A suplementação oral de vitamina D é um procedimento simples, de baixo-custo e bastante eficaz em corrigir a deficiência desta vitamina. Seus efeitos sobre a massa óssea têm sido bastante estudados na literatura, mas sempre com nuances regionais em seus resultados. Se nosso estudo confirmar que a fraqueza muscular e o aumento da oscilação postural e da incidência de quedas tão comuns entre os idosos são causados, pelo menos em parte, pela deficiência de vitamina D, com a suplementação oral estaremos contribuindo para minimizar três graves problemas do envelhecimento. Nossos resultados poderão nortear a implementação de políticas de saúde para a população geriátrica brasileira, oferecendo uma alternativa barata e eficiente para prevenção das fraturas osteoporóticas.

2.1 Casuística

Foram utilizados como locais de recrutamento de participantes 2 instituições de longa permanência (ILP), com grande número de idosos: Hospital Geriátrico e de Convalescentes Dom Pedro II e Lar dos Velinhos de Ondina Lobo, ambos localizados na cidade de São Paulo-SP, e a seleção foi realizada no período de junho a agosto de 2004.

Após aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Anexo 1) e da Santa Casa de Misericórdia (Anexo 2), instituição a qual está vinculado o Hospital Geriátrico e de Convalescentes Dom Pedro II, o indivíduo ou seu representante legal forneceu consentimento para participação no estudo através de assinatura em termo de consentimento livre e esclarecido previamente avaliado.

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os gêneros com idade igual ou superior a 60 anos, residentes em uma das ILP a pelo menos 6 meses, capazes de entender e de responder aos comandos utilizados durante avaliação da função neuromuscular e de deambular, mesmo que utilizando algum dispositivo auxiliar de marcha, e que concordassem em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. O principal motivo de não-inclusão foi incapacidade de deambular com ou sem dispositivo auxiliar.

Os critérios de exclusão aplicados foram história recente (< 2 anos) de fratura do quadril; hipercalcemia; hiperparatireoidismo primário e outras doenças osteometabólicas; insuficiência renal crônica (creatinina plasmática > 2 mg/dL); hipo ou hipertireoidismo não tratados; e dependência de álcool e drogas ilícitas. Também foram excluídos aqueles que fizessem uso de terapia com bisfosfonato, calcitonina,

vitamina D e seus metabólitos; estrógeno, moduladores seletivos dos receptores de estrógeno e fluoreto nos últimos 6 meses.

Todos os indivíduos selecionados tiveram seus prontuários analisados quanto a seus hábitos pessoais como tabagismo, ingestão de álcool (não é permitida em nenhuma das instituições) e participação em algum tipo de atividade física regular, e quanto à presença de doenças e uso de medicações concomitantes. A cor da pele foi definida subjetivamente pelos pesquisadores em brancos, negros e mestiços.

De um universo de 676 pacientes no Hospital Geriátrico Dom Pedro II e Lar dos Velinhos de Ondina Lobo, 67 preencheram os critérios de inclusão, e se submeteram a uma coleta de sangue em jejum para dosagens de 25(OH)D, PTH intacto, cálcio total (Ca), cálcio ionizável (Ca^{++}), osteocalcina (OC), telopeptídeo carboxiterminal do COL1 (CTX), creatinina (Cr), fosfatase alcalina (FA), fósforo (P), albumina (Alb) e Hormônio Tireoestimulante (TSH), no período de agosto a outubro de 2004. Após a análise destes parâmetros bioquímicos e hormonais, 9 pacientes tiveram que ser excluídos. Os motivos de exclusão são apresentados na tabela 1, abaixo. Além destes, 2 pacientes abandonaram as instituições durante este período. Assim a nossa amostra final foi composta por 56 pacientes (12 homens e 44 mulheres).

Tabela 1. Pacientes excluídos

Critério de Exclusão	Nº de idosos excluídos
Níveis séricos de Cr superiores a 2 mg/dL	5
Níveis séricos de FA superiores a 250 U/L	1
Níveis séricos de TSH superiores a 5,0 mUI/L	2
Níveis séricos de TSH inferiores a 0,3 mUI/L	1

A ingestão diária de cálcio foi estimada através da tabela nutricional preparada pelas nutricionistas responsáveis por cada ILP. A dieta básica foi a

mesma para os participantes de ambas as instituições e não supriu mais do que 500 mg de cálcio por dia. Os hábitos de exposição solar também foram semelhantes entre as duas ILP e nenhum dos participantes usava protetor solar. A exposição ao sol melhorava no verão e nos dias quentes, e diminuía substancialmente no inverno e nos dias frios. Nenhum dos pacientes estava engajado em qualquer programa de atividade física regular.

2.2 Método

Este foi um estudo prospectivo duplo-cego randomizado e placebo controlado. Os níveis séricos de 25(OH)D, PTH, Ca, Ca⁺⁺, OC, CTX, Cr, FA, P e Alb foram mensurados no início do estudo (M1), 2 meses (M2) e 6 meses (M3) após suplementação com cálcio + placebo ou cálcio + colecalciferol. Os testes neuromusculares foram realizados antes do início da intervenção e repetidos após o fim do tratamento.

Em novembro de 2004, os participantes selecionados para o estudo foram submetidos aos testes para avaliação dos parâmetros neuromusculares, e divididos aleatoriamente em grupo Cálcio (Grupo-Ca) e em grupo Cálcio + vitamina D (Grupo-Ca+D) com 28 participantes cada um, sem o conhecimento dos avaliadores ou dos pacientes.

Uma vez que não há no Brasil formulação comercial de vitamina D na forma isolada, as preparações de colecalciferol (Vitamina D) na concentração de 10.000 UI/gota ou placebo (veículo) foram feitas em farmácia de manipulação (Magister Farmácia de Manipulação Ltd., São Paulo, SP) e conservadas a uma temperatura de 8°C protegidas da luz. A confiança desta solução manipulada foi testada por um Pós-graduando da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP (48), e a concentração

encontrada no frasco foi exatamente a prescrita. A alocação do tratamento foi mantida em envelope lacrado, sob os cuidados da investigadora chefe (orientadora), que poderia abri-lo em caso de emergência. Os frascos contendo colecalciferol e placebo tiveram aparência idêntica e apenas o farmacêutico Prof. Dr. Cláudio Dafre conheceu seu conteúdo.

2.2.1 Suplementação com Colecalciferol

O período de suplementação foi de 14 de dezembro de 2004 a 14 de maio de 2005. Nos dois primeiros meses de suplementação (dezembro/2004 e janeiro/2005), os participantes receberam 15 gotas de Colecalciferol/Placebo por mês, correspondendo à média de 5.000 UI colecalciferol/dia. Nos quatro meses subsequentes (fevereiro, março, abril e maio/2005), passaram a receber 9 gotas de colecalciferol/placebo, que correspondem em média a 3.000 UI/dia. As doses orais de colecalciferol/placebo foram fornecidas pessoalmente pelas investigadoras do estudo uma vez por mês nas próprias instituições em que os idosos residiam.

Em associação, os participantes de ambos os grupos receberam diariamente, após as refeições do café-da-manhã e do jantar, uma cápsula com 500mg de cálcio elementar sob a forma de carbonato de cálcio (Oscal 500, Aventis Sanofi). Embora não exista um consenso, nos baseamos na escola que preconiza a ingestão do carbonato de cálcio logo após as refeições, com o objetivo de melhorar a sua absorção.

Após receberem por dois meses a dose mensal de 150.000 UI de Colecalciferol, realizou-se coleta de sangue para análise de 25(OH)D, PTH, Ca^{++} , OC, CTX, Ca, Cr, FA, P e Alb. O intuito desta análise foi verificar os efeitos da suplementação de Vitamina D/Placebo e cálcio sobre os parâmetros analisados, em

especial para observar se esta dose foi segura sendo capaz de promover diminuição dos níveis de PTH, sem produzir hipercalcemia. Apenas um único membro da equipe teve acesso aos dados e constatou a inexistência de hipercalcemia, permitindo continuar a suplementação com a dose de 90.000 UI de Colecalciferol/mês.

Em junho de 2005, foi realizada a última coleta de sangue para avaliação dos mesmos parâmetros laboratoriais citados acima e repetiu-se a avaliação dos parâmetros neuromusculares.

A Figura 1 abaixo apresenta o desenho do estudo, as doses de colecalciferol suplementadas, as análises laboratoriais e as avaliações dos parâmetros neuromusculares realizadas antes, durante e após o tratamento com cálcio ou cálcio+vitamina D.

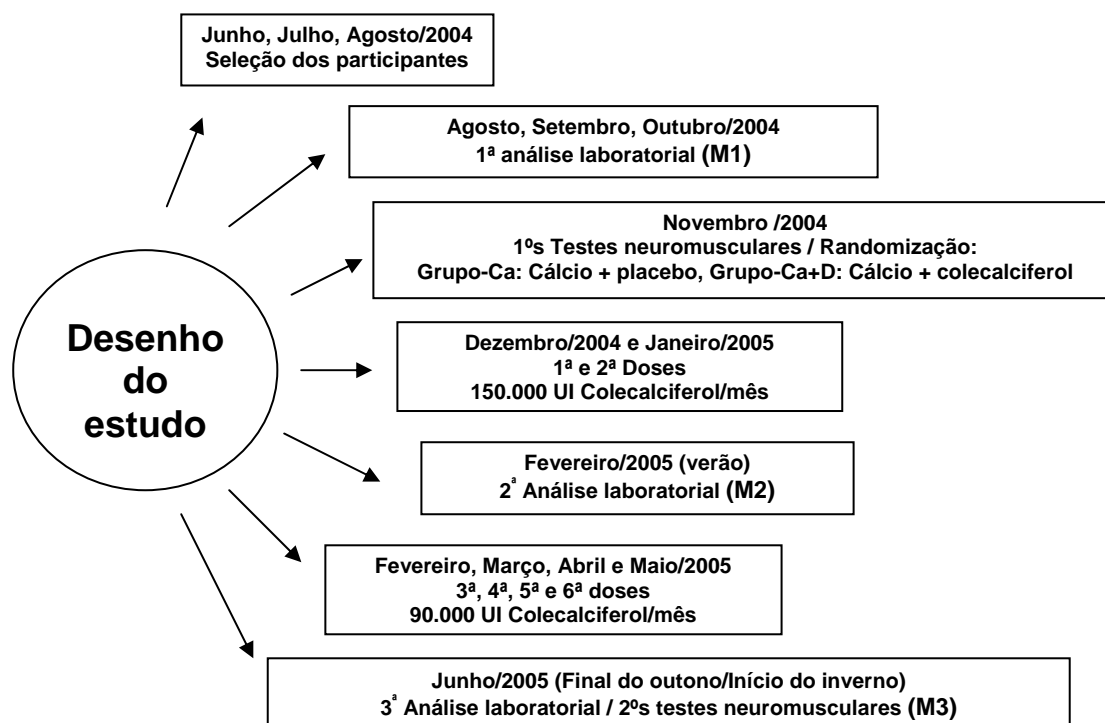


FIGURA 1. Desenho do estudo, doses de colecalciferol suplementadas, análise laboratorial e avaliação dos parâmetros neuromusculares.

2.2.2 Análise laboratorial

As amostras de sangue foram coletadas através de venopunção entre 07:00h e 8:30h, estando os indivíduos em jejum por pelo menos 8 horas.

Após centrifugação, uma amostra de sangue foi mantida no vácuo para dosagem imediata de Ca^{++} através de um método íon eletrodo-específico (AVL 9180 Electrolyte Analyzer, AVL Scientific Corporation, EUA). As amostras remanescentes foram estocadas a -70°C até o momento da análise.

PTH, OC e CTX foram analisados por quimioluminescência (Elecsys 1010, Roche Diagnostics, EUA), com uma variação intraensaio de 1,91%, 0,71% e 1.15% respectivamente. A variação interensaio foi 3,13%, 8,5% e 7,9% respectivamente.

Ca, Alb, FA, P e Cr foram mensurados por método padrão de laboratório (ADVIA 1650, Bayer Ltd., Japão) no Laboratório Central do Hospital Escola da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). O clearance de creatinina foi calculado pelo método de Cockcroft e Gault (49). Os níveis séricos de testosterona foram dosados por radioimunoensaio (Tri-Carb, Packard Instrument Company, EUA), enquanto que os de TSH foram mensurados por ensaio imunofluorimétrico (1232 Delfia Fluorometer, Wallac, Finlândia) no Laboratório da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP. A 25OHD foi analisada através de ensaio imunoradiométrico (DiaSorin, Stillwater, MN, EUA) na Central de Radioimunoensaio de São Paulo (CRIESP) com coeficiente de variação intraensaio de 5,6% e com uma variação interensaio de 10,8%.

Para efeito de estudo, os pacientes foram classificados de acordo com os níveis séricos de 25OHD em: deficientes (abaixo de 25nmol/L) e insuficientes (entre 25 e 50 nmol/L) (4,16). Níveis de 25OHD acima de 50 nmol/L foram considerados suficientes ou apropriados (50).

2.2.3 Avaliação dos parâmetros neuromusculares

No mês de novembro de 2004, foram aplicados os testes para avaliação dos parâmetros neuromusculares e antes de cada avaliação foram obtidas as medidas de pressão arterial, peso e altura. No anexo 3, encontra-se a ficha de avaliação antropométrica e dos testes neuromusculares.

O número de quedas e de indivíduos que caíram nos seis meses que antecederam a suplementação foi obtido pela análise de prontuário. Para verificar o número de quedas e caídores pós-suplementação, foi criado um diário no qual as enfermeiras das duas ILP foram orientadas a registrar todas as quedas, incluindo informações como data, horário, circunstância e tipo de injúria. Queda foi definida como um evento em que o indivíduo cai involuntariamente, com todo o corpo sobre o solo ou sobre algum nível inferior ao que ele se encontra. Não foram considerados os eventos em que o indivíduo caiu sobre uma mobília ou parede (51).

Todas as medidas de força muscular, oscilação postural e mobilidade funcional foram obtidas pelas mesmas duas investigadoras. O coeficiente de correlação intraclassa (CCI) foi utilizado para análise de confiabilidade teste-reteste das medidas de força muscular, oscilação postural e mobilidade funcional.

2.2.3.1 Força muscular

A força dos músculos de membros inferiores foi avaliada através de um índice de força muscular (IFM), incluindo flexores do quadril e extensores do joelho. Mensurou-se a força isométrica máxima através de um dinamômetro mecânico portátil (Lafayette Manual Muscle Test System - Model 01163, Lafayette Instrument, Lafayette, IN, EUA) mostrado na Figura 2. Este tipo de equipamento é de fácil

manuseio e fornece medidas bastante confiáveis na avaliação da força muscular do idoso (52).

Os músculos flexores do quadril e extensores do joelho do membro dominante foram avaliados através de um teste em que o examinador principal segurou o dinamômetro perpendicularmente sobre o músculo testado, enquanto os indivíduos exerceram esforço máximo contra a resistência aplicada pelo examinador durante 5 segundos. O assistente foi responsável pela estabilização do movimento (Figura 3 A e B). Antes de iniciar o teste, o movimento foi demonstrado pelo examinador e repetido pelos indivíduos a serem avaliados. A força isométrica máxima foi estimada como a média de 3 mensurações. Dos 46 idosos submetidos aos testes de força muscular, 9 ($76 \pm 5,4$ anos) foram retestados após 15 dias, o CCI obtido para os resultados teste-reteste de força dos flexores do quadril e extensores do joelho foi respectivamente, 0,94 e 0,97.

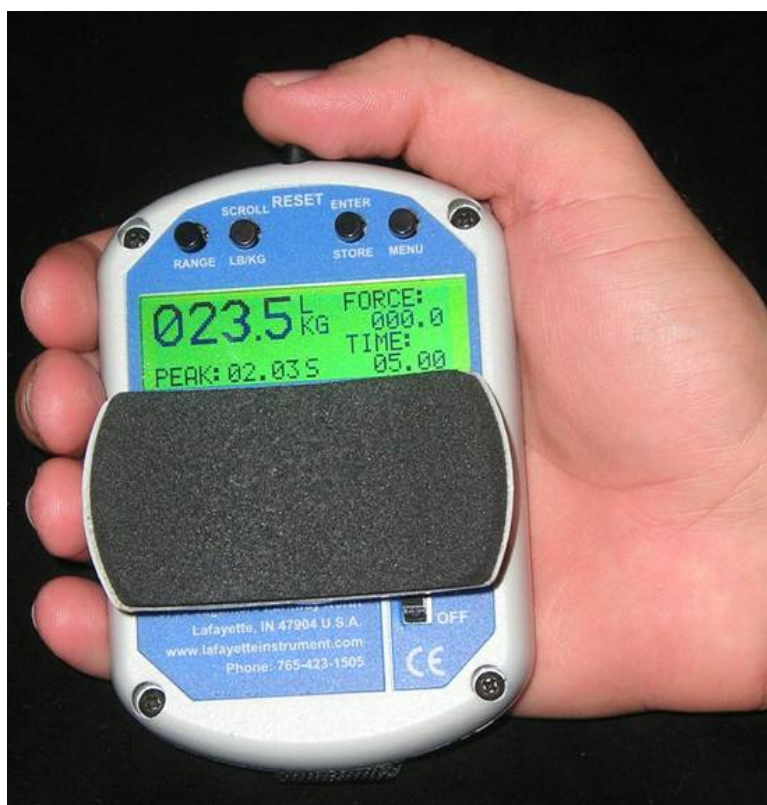


Figura 2. Dinamômetro mecânico portátil



Figura 3. Mensuração da força dos músculos flexores do quadril (A) e dos extensores do joelho (B)

2.2.3.2 Oscilação postural

Foi avaliada através de um índice de oscilação postural (IOP), incluindo a oscilação nos diâmetros sagital e frontal, com os olhos abertos e fechados. Foi utilizado um instrumento portátil validado em idosos (53) que mede a oscilação do corpo ao nível da cintura. O instrumento consiste de um cinto que se ajusta firmemente à cintura, ao qual está fixa uma haste rígida com 40 cm de comprimento que se estende para trás do indivíduo e possui uma caneta em sua extremidade. Esta caneta registra os deslocamentos corporais nas direções antero-posterior (sagital) e latero-lateral (frontal) em uma folha de papel milimetrado, posicionada em uma mesa que se adapta exatamente à altura de cada indivíduo (Figura 4).



Figura 4. Registro da oscilação postural sagital (OPS) e frontal (OPF) em folha de papel milimetrado

Os participantes foram instruídos a permanecerem imóveis na postura ereta, com os pés separados por uma distância de 10 cm e fixando um alvo ao nível dos olhos a uma distancia de 3 metros durante 30 segundos. O mesmo procedimento foi repetido com os olhos fechados (figura 5 A e B). A oscilação postural foi estimada como a média de duas medidas em cada condição de teste (olhos abertos e fechados). Após 15 dias, 9 ($76 \pm 5,5$ anos) dos 45 indivíduos que fizeram os testes basais foram retestados. Os CCI obtidos foram 0,29 e 0,89 para oscilação postural na direção frontal com olhos abertos e fechados respectivamente; e 0,45 e 0,95 para oscilação postural na direção sagital com olhos abertos e fechados respectivamente.

Os CCI obtidos para as medidas de oscilação postural de olhos abertos foram muito baixos. Embora os pacientes tenham sido orientados a fixar o olhar em um ponto, parece que informações visuais podem interferir nesta medida. Talvez a tentativa de fixar um alvo, associada a uma baixa acuidade visual (achado comum entre os participantes), resulte em uma alteração da oscilação postural, diminuindo a confiabilidade desta medida.



Figura 5. Mensuração da oscilação postural com olhos abertos (A) e fechados (B)

2.2.3.3 Mobilidade funcional

Foi avaliada através de dois testes validados em idosos: “Timed Up & Go” (TUG) e “Teste do Alcance Funcional” (TAF).

Timed “Up&Go”

O TUG é uma medida de mobilidade funcional que envolve equilíbrio, força dos músculos de membros inferiores e velocidade da marcha. Solicitou-se aos

pacientes que levantassem de uma cadeira com descanso para os braços, deambulassem três metros e tornassem a se sentar novamente, enquanto o tempo em segundos para realizar esta tarefa foi cronometrado (54). Foi registrado como resultado do teste, o menor valor de duas tentativas. O CCI obtido através do reteste de 9 ($76 \pm 5,4$ anos) dos 46 indivíduos avaliados inicialmente foi 0,88.

Teste do Alcance Funcional

Alcance funcional é a distancia máxima que se consegue alcançar além do comprimento do braço, enquanto se mantém uma base fixa de suporte na posição ereta (55). O TAF é um teste que identifica alterações dinâmicas do controle postural, com valor preditivo na identificação de caidores recorrentes. Solicitou-se aos participantes que ficassem de pé, com o ombro direito próximo a uma parede, realizando flexão anterior do ombro a 90° . Mediu-se o comprimento do membro superior através de uma fita métrica, fixada à parede, e em seguida, solicitou-se aos indivíduos que tentassem alcançar algum objeto a sua frente sem retirar os pés do chão (Figura 6). A diferença em centímetros entre o comprimento do membro superior e a distancia percorrida horizontalmente foi tomada como resultado. O TAF foi estimado como a média de 3 mensurações. O CCI obtido, quando 7 ($76,4 \pm 5,9$ anos) dos 44 pacientes que fizeram os testes basais foram retestados, foi 0,90.

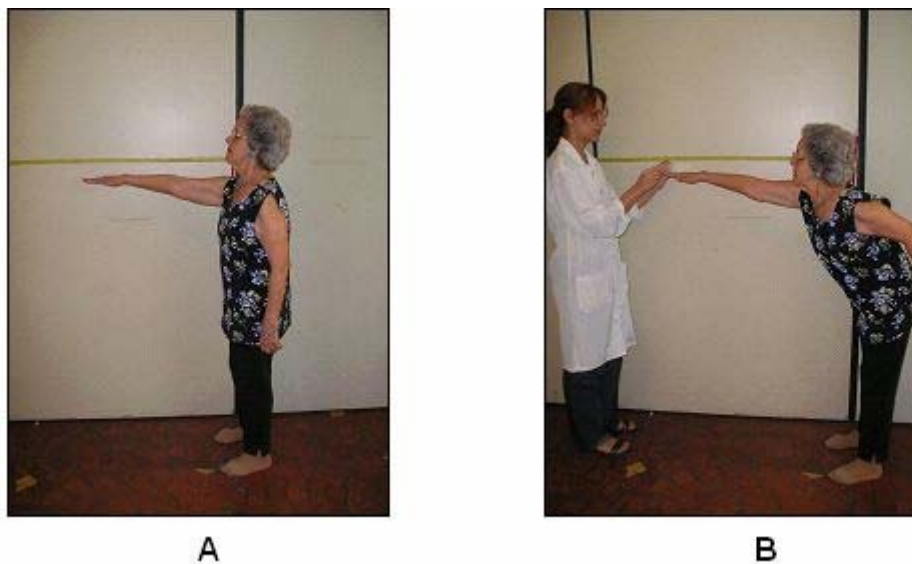


Figura 6: Teste do alcance funcional: comprimento do braço (A) e mensuração do alcance funcional (B)

2.3 Características da população estudada

As características basais clínicas e laboratoriais de cada grupo estão resumidas nas tabelas 2 e 3 abaixo.

TABELA 2: Características clínicas basais dos participantes de ambos os grupos de estudo

Características	n	Ca+placebo	n	Cálcio+vitamina D	p
Idade (anos)	28	78,0 (63-92)	28	78,5 (62-94)	0,532 ^a
IMC (kg/m ²)	24	26.67 (19,10–37,71)	26	25.31 (17,98–47,24)	0,592 ^b
Sexo-no. (%)	28	H - 6 (21,4%) M- 22 (78,6%)	28	H- 6 (21,4%) M- 22 (78,6%)	>0,999 ^c
Cor da pele-no. (%)	28	Branco-17 (60,7) Mestiços-4 (14,3) Negros-7 (25,0)	28	Branco-20 (71,5) Mestiços-4 (14,3) Negros-4 (14,3)	0,673 ^d
Índice de força muscular (kg)	23	12.10 (4,60-19,0)	23	10,45 (6,95-17,0)	0,645
Índice de oscilação postural (cm)	23	1,68 (0,76-3,43)	22	1,89 (0,64-4,68)	0,414
<i>Timed Up & Go</i> (segundos)	23	19,1 (9,9-60,0)	23	22,0 (9,3-87,0)	0,629
Teste do alcance funcional (cm)	23	21,3 (9,3-32,3)	21	18,5 (5,8-34,8)	0,259
Tabagismo-no. (%)	28	5 (17,9)	28	2 (7,10)	0,422 ^d
Doenças concomitantes no. (%)					
Sistema músculo-esquelético ^e		27 (96,4)		27 (96,4)	0,755 ^d
Cardiovascular ^f	28	20 (71,4)	28	22 (78,6)	0,422 ^d
Sistema Nervoso Central ^g		20 (71,4)		19 (67,9)	0,771 ^c
Medicações em uso no. (%)					
Cardiovascular ^h		15 (53,6)		14 (51,9)	0,898 ^c
Sistema Nervoso Central ⁱ	28	12 (42,9)	28	13(48,1)	0,694 ^c
Anticonvulsivantes		4 (14,3)		1 (3,7)	0,352 ^d

Valores de idade, IMC, índice de força muscular, índice de oscilação postural, *Timed Up & Go* e Teste do alcance funcional são apresentados como mediana (limites).

p-valor Ca+Placebo vs. Ca+Vitamina D: ^aTeste t *Student*; ^bTeste de Mann-Whitney,

^cTeste do qui-quadrado; ^dTeste Exato de Fisher.

TABELA 3. Características laboratoriais basais dos participantes de ambos os grupos de estudo

Características	Cálcio+Placebo n=28	Cálcio+Vitamina D n=28	p
25(OH)D (VR>50 nmol/L)	39,5 (20,3 – 68,8)	45,9 (20,3 – 84,8)	0,298
PTH (VR: 15-65 pg/mL)	45,0 (20,7 – 162,7)	48,5 (24,3 – 158,1)	0,857
Osteocalcina (VR: 11-43 ng/mL)	34,1 (10,6 – 64,3)	33,2 (12,2 – 88,7)	0,980
CTX (VR: 0.010-5.940 ng/mL)	0,414 (0,051 – 1,060)	0,382 (0,102 – 0,778)	0,863
Cálcio ionizável (VR: 1.24-1.41 mmol/L)	1,29 (1,21 – 1,41)	1,28 (1,19 – 1,37)	0,237
Cálcio total (VR: 8.5-10.5 mg/dL)	9,0 (7,4 – 9,4)	8,9 (7,9 – 9,9)	0,300
Albumina (VR: 3.2-5.6 g/dL)	4,3 (3,2 – 4,9)	4,2 (3,5 – 5,0)	0,569
Atividade de Fosfatase Alcalina (VR: 50-250 U/L)	153 (83 - 366)	191 (87 - 280)	0,123
Fósforo (VR: 2.5-4.5 mg/dl)	3,5 (2,3 – 4,5)	3,5 (2,6 – 4,7)	0,736
Creatinina (VR: 0.2-1.4 mg/dL)	1,1 (0,8 – 1,8)	1,2 (0,7 – 1,5)	0,708
Clearence de Creatinina (VR: 50-120 mL/min)	43,5 (18,1 – 69,5)	38,8 (16,7 – 110,7)	0,551

Os valores são apresentados como mediana (limites).

VR = Valores de Referência

p-valor Ca+Placebo vs. Ca+Vitamina D: Teste de Mann-Whitney

2.4 Análise Estatística

Os resultados foram expressos como mediana e limites mínimo e máximo (variáveis quantitativas) e como frequência e frequência relativa (variáveis qualitativas). O nível de significância estabelecido foi 0.05 em todas as análises. Para comparar os grupos no início do estudo, foi usado teste *t-Student* para variável idade; teste não-paramétrico de Mann-Whitney para outras variáveis quantitativas; e teste χ^2 e teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

Para construção dos índices de força muscular e oscilação postural, foi utilizada análise fatorial e o coeficiente alfa de Crombach foi estabelecido para cada índice. As variáveis de força muscular dos flexores do quadril e extensores do joelho foram combinadas em um único fator o índice de força muscular (IFM). O alfa de Crombach obtido (0,718) confirma a confiabilidade deste índice. Da mesma forma, as variáveis de oscilação postural nas direções frontal e saggital com olhos abertos e fechados foram combinadas no índice de oscilação postural (IOP). A confiabilidade deste índice foi confirmada pelo alfa de Crombach = 0.69.

Análise de variância não-paramétrica seguida pela aplicação de procedimentos de comparações múltiplas (Método de Dunn), e equações de estimação generalizadas para distribuições Gama (variáveis quantitativas) e Binomial (variáveis qualitativas) foram usadas para analisar a evolução de 25(OH)D, PTH e de outros parâmetros neuromusculares e do metabolismo ósseo ao longo do estudo. O fato de a avaliação ter sido feita no mesmo paciente ao longo do estudo requer que a dependência (correlação) entre os diferentes momentos seja levada em conta. Neste tipo de análise, considera-se a distribuição dos dados (em cada tempo) e também a correlação da variável de interesse entre os tempos (mesma pessoa várias vezes), verificando se os fatores tempo (momentos 1, 2 e 3) e grupo

(Grupo-Ca e Grupo-Ca+D) apresentam efeito significativo. Este efeito pode ser de tempo, de grupo ou até a interação entre o tempo e o grupo (verificando assim se o efeito no tempo é diferente entre os grupos). Se algum efeito é encontrado, utiliza-se a razão de chances como efeito de contraste para facilitar a interpretação.

As correlações entre 25OHD e PTH e demais variáveis quantitativas foram avaliadas através da correlação linear de *Pearson*.

Todas as análises foram realizadas usando os softwares estatísticos SAS (SAS Institute, Inc, Cary, NC, EUA), SPSS versão 11.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) e SigmaStat versão 3.0 (Systat Software Inc, Richmond, CA, EUA).

Papel da Vitamina D na Função Neuro-Muscular

revisão

RESUMO

A vitamina D, através de suas ações no intestino, rim, osso e glândulas paratiróides, é um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e para o desenvolvimento de um esqueleto saudável. Além disso, receptores deste hormônio podem ser encontrados em quase todos os tecidos do organismo e outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral têm sido imputadas a ele. Na célula muscular esquelética, a vitamina D atua através do mecanismo clássico de ligação a um receptor nuclear e também através da ligação a um receptor de membrana, realizando ações que envolvem o transporte de cálcio, a síntese protéica e a velocidade de contração muscular. Clinicamente, a deficiência de vitamina D, que é bastante comum em idosos, inclusive em nosso país, tem sido relacionada a um aumento da incidência de quedas, a uma diminuição da força muscular e a uma deterioração do equilíbrio, avaliada pela oscilação do corpo na postura ereta. Por outro lado, tem sido demonstrado que a suplementação associada de cálcio e vitamina D em idosos deficientes contribui para melhoria destes aspectos da função neuro-muscular. Nesta revisão, serão discutidos os mecanismos conhecidos envolvidos na associação entre vitamina D e função neuro-muscular, e também a suplementação de vitamina D e cálcio na prevenção de fraturas osteoporóticas não-vertebrais sob a perspectiva dos efeitos neuro-musculares. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:495-502)

Descritores: Vitamina D; Quedas; Força muscular; Oscilação postural; Fraturas osteoporóticas não-vertebrais

*Márcia A. Carneiro Pedrosa
Marise Lazaretti Castro*

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

ABSTRACT

Role of Vitamin D in the Neuro-Muscular Function.

Through its action in the kidney, intestines, bone and parathyroid glands vitamin D is a major regulator of calcium homeostasis and for the development of a healthy skeleton. Moreover, receptors for this hormone are present in almost all body tissues and other actions which are not related to the mineral metabolism have been imputed to it. In the skeletal muscle cell, vitamin D acts through the classic mechanism of binding to a nuclear receptor and also by binding to a membrane receptor, carrying out actions that involve calcium transport, protein synthesis and kinetics of muscle contraction. Clinically, vitamin D deficiency, which is very common among the elderly, including the ones in our country, has been related to an increase in the incidence of falls, as well as the reduction of muscle strength and deterioration of body sway, evaluated by the oscillation of the body in the erect position. On the other hand, it has been demonstrated that supplementation of calcium associated to vitamin D in deficient elderly contributes to the improvement of these aspects of the neuro-muscular function. In this review, the mechanisms involved in the association between vitamin D and neuro-muscular function will be discussed, as well as the supplementation of vitamin D and calcium to prevent non-vertebral osteoporotic fractures under the perspective of the neuro-muscular effects. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:495-502)

Keywords: Vitamin D; Falls; Muscle strength; Body sway; Non-vertebral fractures

*Recebido em 19/08/04
Revisado em 08/03/05
Aceito em 12/05/05*

AVITAMINA D ATRAVÉS DE SUAS AÇÕES no intestino, rim, osso e glândulas paratiróides é um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e para o desenvolvimento de um esqueleto saudável. Entretanto, receptores deste hormônio podem ser encontrados em quase todos tecidos do nosso organismo e outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral têm sido imputadas a ele. Dentre estes efeitos estão as ações sobre o músculo esquelético envolvendo o transporte de cálcio e a síntese protéica (1-4). Além disto, a deficiência de vitamina D tem sido relacionada à diminuição da força e da massa muscular (5-8), com prejuízo do equilíbrio e aumento da incidência de quedas (9-11). Como a deficiência de vitamina D é considerada um dos principais determinantes da osteoporose senil e tem se mostrado muito mais freqüente do que se imaginava no indivíduo idoso, estes efeitos neuromusculares tornaram-se relevantes na prevenção das fraturas osteoporóticas. Nossa intenção neste trabalho será de apresentar uma revisão de literatura sobre os efeitos neuromusculares da vitamina D.

FISIOLOGIA

A maior fonte de vitamina D do organismo é sua síntese realizada na pele, catalisada pelas irradiações ultravioletas, sendo que as fontes alimentares contribuem apenas com uma pequena parcela das necessidades diárias. A vitamina D proveniente da síntese em animais é denominada de coledalciferol 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 potências biológicas equivalentes.

A partir da exposição aos raios ultravioleta B (UVB), o 7-deidrocolesterol presente na derme e epiderme é transformado em vitamina D₃. Esta forma não metabolicamente ativa é transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol. A maioria da 25(OH)D produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25(OH)D no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D. Para se tornar ativa, a vitamina D necessita ainda de uma última hidroxilação na posição 1, que ocorre nas mitocôndrias dos túbulos contornados proximais do rim, sob ação da enzima 1- α hidroxilase, transformando-se em 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] ou calcitriol. Esta passagem

renal, ao contrário da hepática, é estreitamente regulada por vários fatores. A elevação plasmática do PTH e a diminuição do fosfato estimulam a atividade da 1- α hidroxilase. A 1,25(OH)₂D retro-regula sua produção, inibindo a atividade da 1- α hidroxilase, o mesmo ocorrendo com a redução do PTH e a elevação do fosfato (12). O calcitriol é um hormônio bastante potente que circula em concentrações cerca de 1000 vezes inferiores ao seu precursor, o calcidiol. A figura 1 sumariza a seqüência de eventos envolvidos na síntese da 1,25 dihidroxivitamina D₃.

Ações da Vitamina D no Músculo Esquelético

Os primeiros trabalhos sobre as ações da vitamina D no músculo esquelético tratavam do mecanismo intracelular de contração muscular e foram realizados em animais (1,3,4,13). Mais tarde surgiram estudos clínicos demonstrando a presença de uma miopatia em pacientes com osteomalácia por deficiência grave de vitamina D (14). Os efeitos da deficiência ou insuficiência de vitamina D nos parâmetros da função neuro-muscular em idosos têm ganhado cada vez mais atenção dos pesquisadores.

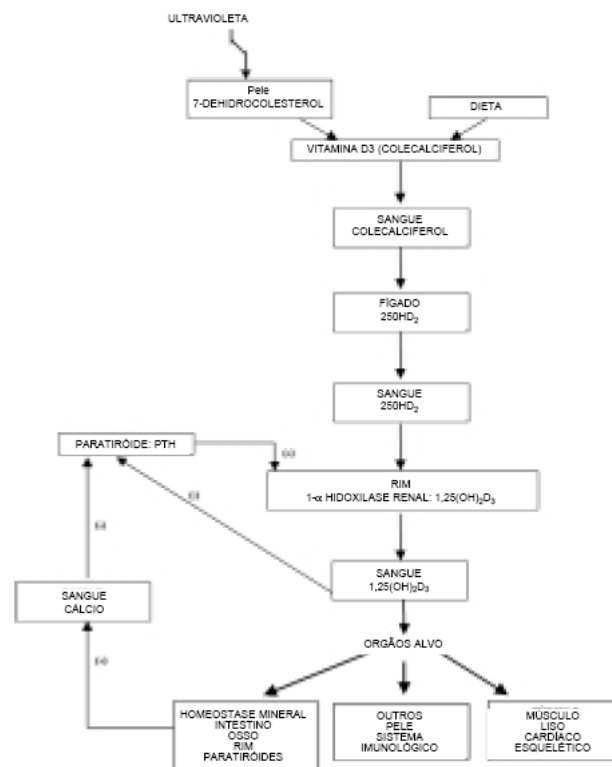


Figura 1. Representação esquemática da seqüência de eventos envolvidos na síntese da 1,25(OH)₂D₃.

Um dos primeiros aspectos estudados sobre as ações musculares da vitamina D foi sua participação no transporte ativo do cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático (RS) de coelhos. Na presença de deficiência de vitamina D, este transporte encontra-se reduzido e se normaliza com o pré-tratamento com vitamina D (1). Bolland e col. (2) sugeriram que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seria a responsável pela estimulação do transporte ativo de cálcio para o interior do RS pela cálcio-ATPase e que a atividade desta enzima seria regulada pela fosforilação de proteínas na membrana do RS estimulada pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (15).

Outros efeitos da vitamina D na célula muscular esquelética relacionam-se ao metabolismo e à síntese protéica. A adição de calcitriol em cultura de tecido de músculo de ratos deficientes aumentou tanto o conteúdo intracelular de ATP, quanto à síntese protéica (3), e em músculo de coelhos raquíticos o conteúdo de troponina C, uma proteína do complexo actinomiocina com alta afinidade pelo cálcio, encontrava-se diminuído quando comparado ao músculo de animais normais (4). A função muscular, isto é, a cinética da contração muscular, também foi estudada. Rodman e Baker (13) encontraram prolongamento da fase de relaxamento do músculo de ratos deficientes em vitamina D. Estes achados corroboram os resultados de Curry e col. (1) e de Bolland e col. (2), nos quais a deficiência de vitamina D produziu uma redução do transporte ativo de cálcio para o interior do RS, processo fundamental para o relaxamento muscular.

Em humanos, Glerup e col. (6) encontraram tempo de contração e relaxamento mais lentos em pacientes com miopatia por deficiência de vitamina D do que em controles normais. Estes achados são condizentes com a biópsia muscular de pacientes com osteomalácia que mostra atrofia de fibras musculares do tipo II (4,13), cuja principal característica funcional é a contração rápida. Este mesmo tipo de atrofia muscular foi revertido após 6 meses de tratamento com um análogo sintético da vitamina D, o 1 alfa-hidroxicolecalciferol, que promoveu aumento tanto no número relativo como na área de secção transversa das fibras do tipo II (14).

A miopatia produzida por deficiência de vitamina D apresenta quadro clínico característico de dor muscular difusa e fraqueza dos músculos proximais, especialmente dos antigravitacionais (extensores, flexores e abdutores do quadril e extensores e flexores do joelho), produzindo dificuldades na marcha e em atividades mais simples como se levantar de uma cadeira (6,16,17).

Em resumo, a vitamina D, através de suas ações sobre a regulação do transporte de cálcio (1,2), síntese protéica (3,4) e cinética da contração (6,14), é impor-

tante para manutenção da massa, da força e da velocidade de contração do músculo esquelético.

Os efeitos musculares da vitamina D são mediados por via genômica e por via não-genômica. Os efeitos genômicos são os mais estudados e reconhecidos, e seguem o mecanismo dos hormônios esteróides. Consistem na ligação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a um receptor nuclear específico (VDR), resultando em modificações na transcrição genética do RNA mensageiro e subsequente síntese protéica *de novo* (18,19).

A presença de VDR foi demonstrada em células do músculo esquelético por Simpson e col. na década de 1980 (20) e, desde então, vários estudos tentam demonstrar a sua importância para função muscular. Endo e col. (21) encontraram um desenvolvimento muscular anormal em ratos nos quais o gene do VDR fora eliminado (*knock-out*), caracterizado por fibras musculares menores e por expressão persistentemente elevada de marcadores que deveriam ser encontrados apenas na fase de diferenciação miogênica. Mais recentemente (22), foi encontrado, em biópsias de tecido muscular de mulheres jovens e adultas submetidas à cirurgia ortopédica, que a expressão do VDR diminui com a idade, sugerindo que esta alteração pode contribuir para fraqueza muscular encontrada em idosos com deficiência de vitamina D (5).

Os efeitos musculares não genômicos da vitamina D são rápidos, não dependentes de síntese protéica, e envolvem a ativação de segundos mensageiros e a fosforilação de proteínas intracelulares. Até recentemente não se conheciam os mediadores deste efeito e se acreditava que estes efeitos não dependiam da ligação com o VDR. Entretanto, um estudo recente (18) demonstrou que o tratamento com $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induziu a translocação do VDR para fração membrana plasmática dos mioblastos, sugerindo que o VDR deva ser também o responsável pelos efeitos não-genômicos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Envelhecimento e deficiência de vitamina D

Os principais indicadores das reservas corporais de vitamina D são os níveis plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}$, entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais ainda são motivo de discussão na literatura. A classificação desenvolvida por McKenna & Freaney (23) tem sido mais amplamente utilizada e se encontra na tabela 1.

A hipovitaminose D caracteriza-se por níveis séricos de 25OHD abaixo do limiar considerado suficiente para manutenção de uma secreção normal de PTH pelas paratiróides. Isto se aplica especialmente

Tabela 1. Definição da reserva corporal de vitamina D baseada nos níveis séricos de 25OHD*.

Condição	Níveis séricos de 25OHD	
	nmol/L	(ng/ml)
Desejáveis	> 100	> 40
Hipovitaminose D	< 100	< 40
Insuficiência de vitamina D	< 50	< 20
Deficiência de vitamina D	< 25	< 10

*Adaptada de McKenna & Freaney (23)

para o idoso, que parece necessitar de concentrações de 25OHD mais elevadas para manter níveis normais de PTH. Na insuficiência já se evidencia elevação nas concentrações de PTH circulantes, traduzindo um hiperparatiroidismo secundário, redução das concentrações de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, assim como um maior risco de fraturas. Na deficiência de vitamina D já se evidenciam as alterações histológicas clássicas da osteomalácia e raquitismo, com deficiente mineralização da matriz osteóide, além de aumento acentuados dos níveis de PTH. Nesta situação, a hipocalcemia e hipofosfatemia podem ser manifestas.

Entretanto, vale ressaltar que existem outras classificações na literatura, e que a correlação entre as concentrações plasmáticas e as correspondentes manifestações clínicas ainda permanecem em discussão. A ausência de uma padronização entre os vários métodos existentes para dosagem de 25OHD é uma das responsáveis por esta controvérsia sobre os valores da normalidade (24). De qualquer forma, é consenso que os valores atualmente aceitos como normais estejam muito acima do que se considerava anteriormente, quando se pretendia apenas evitar a osteomalácia clássica. O que se verifica na realidade é que existe em amplo espectro de manifestações clínicas e laboratoriais até que se atinjam valores extremos que caracterizam a osteomalácia. As dosagens cada vez mais freqüentes de 25OHD em diferentes populações têm demonstrado que a presença de valores anormais é muito mais freqüente do que se imaginava, especialmente em países considerados com graus de insolação suficiente.

Entre os idosos institucionalizados ou residentes na comunidade é bastante freqüente a deficiência de vitamina D (9,25), inclusive em nosso meio. Os resultados preliminares de uma pesquisa que está sendo realizada por nosso grupo em idosos da cidade de São Paulo, SP demonstraram elevada prevalência de deficiência de vitamina D, estando presente em 54% dos idosos institucionalizados e em 35,5% dos idosos ambulatoriais (26).

Dentre os fatores de risco para a hipovitaminose D nesta população podemos destacar a dieta pobre em vitamina D, a baixa exposição solar, a diminuição da eficiência da síntese cutânea, assim como da absorção intestinal, e a redução da atividade da 1α -hidroxilase renal, que acompanham o envelhecimento, além de terapia com anticonvulsivantes e/ou outras drogas que interfiram no metabolismo da vitamina D (27). Paralelamente à deficiência de vitamina D, os idosos apresentam freqüentemente uma diminuição da massa muscular, causada por redução tanto no tamanho como no número de fibras musculares, sendo que as fibras do tipo II (contração rápida) são mais afetadas que as fibras do tipo I (contração lenta) (28). Associada a esta perda ocorre também diminuição da força muscular, ambas repercutindo negativamente no desempenho funcional e aumentando o risco de quedas e fraturas nesta população.

Existem evidências de que a presença de baixos níveis plasmáticos de vitamina D estaria envolvida na fraqueza muscular associada ao envelhecimento. Em um estudo transversal em pacientes ambulatoriais com mais de 65 anos de idade, realizado na Suíça, Bischoff e col. (5) encontraram uma correlação positiva entre a força muscular avaliada pela potência dos músculos extensores do joelho (LEP) e os níveis de $1,25$ -dihidroxitamina D em homens e mulheres. Após ajustamento para idade, a LEP foi menor nos indivíduos com deficiência de vitamina D ($25\text{OHD} < 30\text{nmol/L}$). Em mulheres árabes que usavam burca e com deficiência de vitamina D ($25\text{OHD} < 20\text{nmol/L}$), Glerup e col. (6) encontraram correlação positiva entre a força muscular isométrica dos músculos extensores do joelho e os níveis plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}$. Após 3 meses de tratamento com injeções intramusculares de 100.000UI de ergocalciferol por mês e de uma suplementação oral diária com 1200mg de cálcio e 400UI de ergocalciferol, obteve-se aumento significativo da força muscular, que foi ainda maior após 6 meses de tratamento.

Verhaar e col. (7) investigaram a influência da vitamina D sobre a força muscular em mulheres holandesas com mais de 70 anos. Após 6 meses de suplementação com 0,5µg de alfalcidíol, observou-se um aumento significativo da força isométrica dos músculos do joelho quando comparado aos valores basais nas mulheres com deficiência (25OHD < 20nmol/L). Em outro estudo, também realizado em mulheres holandesas com mais de 65 anos, participantes do Estudo Longitudinal do Envelhecimento de Amsterdã (LASA) (8), a presença de baixos níveis séricos de vitamina D e de níveis séricos elevados de PTH foi associada a um aumento do risco de sarcopenia, definida como perda de força muscular superior a 40% e perda de massa muscular superior a 3% em 3 anos de seguimento.

No entanto, nem todos os estudos observaram associação entre vitamina D e força muscular. Boonen e col. (29), em um estudo transversal com mulheres belgas saudáveis (idade média 75,4 anos), não encontraram correlação entre a força dos músculos extensores do joelho e os níveis plasmáticos de 1,25(OH)₂D, embora tanto a força muscular como os níveis plasmáticos de 1,25(OH)₂D tenham declinado em função da idade. Resultados semelhantes foram obtidos por Verreault e col. (30) que, através de um estudo longitudinal, não encontraram associação entre os níveis plasmáticos de 25(OH)D e força muscular.

Vitamina D e incidência de quedas

Nas pessoas idosas, o processo dinâmico de conservação do equilíbrio encontra-se diminuído, fato que se torna evidente pela elevada incidência de quedas (31). Cerca de 87,7% das fraturas de fêmur encontradas em pacientes de dois hospitais da cidade de São Paulo foram causadas por quedas. Dos indivíduos acometidos por estas fraturas, 15% irão a óbito por complicações como embolismo pulmonar e pneumonia, e 35% tornar-se-ão dependentes de outras pessoas ou de meios auxiliares para realizarem suas atividades de vida diária (32).

Entre os fatores fisiológicos predisponentes de quedas, podemos destacar como mais importantes a diminuição da força muscular e da sensibilidade proprioceptiva de membros inferiores (MMII) e o aumento da oscilação postural, isto é, da oscilação do corpo quando este se encontra na postura ereta e parada. No que se refere à oscilação postural, o aumento da instabilidade lateral (ou da oscilação no plano frontal) tem sido considerada uma das principais alterações do equilíbrio decorrentes do envelhecimento, de modo que sua mensuração é imprescindível para avaliar o risco futuro de quedas (31). A medida da oscilação

postural é realizada através de um equipamento que permite quantificar o deslocamento do corpo ao nível da cintura nos planos frontal e sagital, enquanto o indivíduo é instruído a permanecer em pé, com os braços ao lado do corpo e os pés juntos, o mais estável possível, por um período de 30 segundos, enquanto fixa um alvo à altura dos olhos (33).

Vários investigadores pesquisaram a participação da deficiência de vitamina D no aumento da oscilação postural e da incidência de quedas entre idosos (3,9-11,35). Em um estudo realizado com 83 idosos institucionalizados australianos, observou-se que aqueles que já haviam sofrido alguma queda apresentavam níveis plasmáticos mais baixos de 25(OH)D e mais elevados de PTH do que os que nunca haviam caído (9). A correlação entre vitamina D, oscilação postural e ocorrência de quedas também foi investigada em uma população de 237 mulheres alemãs pós-menopausadas com osteoporose (63 (7,4) anos). Os níveis plasmáticos de 25OHD correlacionaram-se negativamente com a oscilação postural e com o número de quedas, enquanto que a oscilação postural correlacionou-se positivamente com o número de quedas e com a ocorrência de fraturas nas costelas (11).

Em outra pesquisa realizada com mulheres residentes nas cidades de Bad Pyrmont e Hameln na Alemanha, a terapia de curta duração com cálcio e vitamina D reduziu o número de quedas e permitiu uma melhoria do equilíbrio corporal, representada pela diminuição da oscilação postural (10). Foram randomizadas 148 mulheres, com idade superior a 70 anos e com deficiência de vitamina D (25(OH)D = 23nmol/L). As mulheres receberam 1200mg de cálcio elementar isolado ou associado a 800UI de colecalciferol diariamente por 8 semanas. Comparado à monoterapia com cálcio, a suplementação com cálcio e vitamina D resultou em uma diminuição no PTH plasmático de 18% e em uma redução da oscilação postural no diâmetro sagital de 9%. Dentre as participantes do estudo, 137 mulheres foram acompanhadas prospectivamente por 1 ano, e o número de quedas observadas no grupo que só recebeu cálcio foi maior do que no grupo que recebeu cálcio e vitamina D. Resultados semelhantes foram obtidos por Bischoff e col. (34) em mulheres suíças institucionalizadas, com mais de 60 anos e com deficiência de vitamina D. Estes autores demonstraram que a suplementação com 1200mg de cálcio elementar e 800UI de colecalciferol reduziu o número de quedas por pessoa em 49% e melhorou a função músculo-esquelética, após 3 meses de tratamento. Nesta mesma população suíça, estudo mais recente realizado em mulheres e homens com mais de

70 anos mostrou que a suplementação diária de 1µg de alfacalcidol durante 9 meses foi associada a um menor número de indivíduos que caíam, no entanto, esta associação só foi observada naqueles participantes cuja ingestão diária de cálcio era superior a 512mg/dia (35). Em mulheres norte-americanas pós-menopausadas não deficientes em vitamina D (25(OH)D=80nmol/L), a suplementação com calcitriol promoveu um declínio da incidência de quedas em 38%, bem como mostrou uma forte tendência para reduzir o número de fraturas relacionadas a quedas (36).

Revisão sistemática publicada recentemente (37), incluindo 5 estudos prospectivos, duplo-cego, randomizados e controlados, sugere que a vitamina D pode reduzir o risco de uma pessoa idosa cair em 22%, sendo este benefício mais bem estabelecido para mulheres do que para os homens. Além disso, foi sugerido que seria necessário tratar 15 pessoas com vitamina D para prevenir uma pessoa de cair. A importância de se combinar o cálcio à suplementação de vitamina D não ficou bem esclarecida, embora os autores acreditem que o cálcio não foi responsável por mediar significativamente o efeito da vitamina D após meta-análise. A tabela 2 abaixo apresenta um resumo dos principais estudos clínicos sobre os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a função neuro-muscular e sobre a incidência de quedas.

Papel do hiperparatiroidismo secundário

O aumento do PTH mostrou-se um preditor de quedas independente da vitamina D em estudo realizado por Stein e col. (9). O mesmo foi observado em trabalho mais recente, também realizado por um grupo australiano (38), em que os níveis de PTH e de 25OHD foram preditores significantes para primeira queda, porém após ajustes para idade, incontinência e severidade da doença, apenas os níveis de PTH permaneceram como preditores significantes. Em células musculares de ratos, o tratamento com PTH reduziu o conteúdo de fosfato inorgânico e da cálcio-ATPase (39), alterações estas que também ocorrem em culturas de células de animais deficientes em vitamina D. Em estudos clínicos, pacientes com hiperparatiroidismo primário apresentavam fadiga e fraqueza muscular que tiveram melhora importante após paratiroidectomia bem sucedida (40). Na miopatia associada à osteomalácia, coexistem deficiência de vitamina D e aumento dos níveis plasmáticos de PTH (16,17). Por outro lado, um aumento na ingestão, ou mesmo a suplementação oral de cálcio podem suprimir a secreção de PTH (17) e minimizar os efeitos do hiperparatiroidismo secundário. Todos estes dados sugerem que os efeitos musculares da vitamina D estão de alguma maneira associados ao PTH e provavelmente ao metabo-

Tabela 2. Efeitos da suplementação de vitamina D sobre a função neuro-muscular e sobre a incidência de quedas.

Estudo	Tratamento	Período de observação meses	Indivíduos	Níveis séricos iniciais de 25OHD (nmol/L) média (DP)	Idade (anos) Média (DP)	Efeitos
Pfeifer e col. (10)	800UI Colecalciferol + 1200mg cálcio/dia VO	2	148 mulheres ambulatoriais	25,7 (13,6)	74,0 (1,0)	Diminuição significativa da oscilação postural e do nº de quedas após 1 ano de seguimento
Glerup e col. (6)	100.000UI Ergocalciferol IM/mês + 400UI Ergocalciferol + 1200mg cálcio/dia VO	6	55 mulheres ambulatoriais (c/ burca)	6,7 (0,6)	32,2 (1,4)	Melhora significativa da força dos músculos extensores do joelho
Bischoff e col. (34)	800UI Colecalciferol + 1200mg cálcio/dia VO	3	122 mulheres institucionalizadas	41,0 (25,5)	85,0 (6,0)	Diminuição 49% do número de quedas por pessoa e melhora significativa da função neuro-muscular
Dukas e col. (35)	1µg alfacalcidol/dia VO	9	191 homens e 187 mulheres ambulatoriais	74,8 (11,6)	≥ 70	Diminuição significativa do número de indivíduos que caíam
Gallagher (36)	0,25µg calcitriol/2 vezes dia VO	36	489 mulheres ambulatoriais	80	73,5 (2,1)	Diminuição 38% do número de quedas por pessoa

lismo do cálcio. Porém, é difícil definir o papel isolado de cada um, devido à interdependência entre baixos de níveis de cálcio e de vitamina D e a presença de hiperparatiroidismo secundário.

CONCLUSÕES

Há várias evidências de que a vitamina D participa de dois aspectos importantes da função neuro-muscular: a força muscular e o equilíbrio. Especialmente no que se refere à célula muscular esquelética, sabe-se que a vitamina D atua através de um receptor específico, exercendo ações que envolvem desde a síntese protéica até a cinética de contração muscular, que repercutem na capacidade de realizar movimentos rápidos que evitam uma queda. No entanto, ainda há muito a ser descoberto sobre o papel específico da vitamina D sobre o sistema nervoso central. Pesquisas futuras são necessárias para ratificar os benefícios da suplementação oral de vitamina D sobre a força muscular, oscilação postural e incidência de quedas, tão comuns entre os idosos. Se obtidos resultados positivos, estes poderão nortear a implementação de políticas de saúde para a população geriátrica brasileira, oferecendo uma alternativa barata e eficiente para prevenção das fraturas osteoporóticas.



REFERÊNCIAS

- Curry OB, Basten JF, Francis MJ, Smith R. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D deficient rabbits. *Nature* 1974;249:83-4.
- Bolland R, de Boland AR, Ritz E, Hasselbach W. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on sarcoplasmic reticulum calcium transport in strontium fed rats. *Calcif Tissue Int* 1983;35:190.
- Birge SJ, Haddad JG. 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 1975;56:1100-7.
- Pointon JJ, Francis MJ, Smith R. Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle. *Clin Sci* 1979;57:257-63.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Niklaus U, Ehrensam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:54-8.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Intern* 2000;66:419-24.
- Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging* 2000;12:455-60.
- Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.
- Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Med DG, Walton SL, Chick P, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1195-201.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-8.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:87-92.
- Bianco AC, Lazaretti-Castro M. Fisiologia do metabolismo osteomineral. In: Aires MM, editor. *Fisiologia*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p. 870-4.
- Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D depleted rats. *Kidney Int* 1978;13:189-93.
- Sorensen OH, Lund B, Saltin B, Andersen RB, Hjorth L, Melsen F, et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci* 1979;56:157-61.
- Bolland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;7:434-48.
- Ziambros K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med* 1997;167:435-9.
- Ronin DI, Yeongchi W, Vinod S, MacLean IC. Intractable muscle pain syndrome, osteomalacia, and axonopathy in long term use of Phenytoin. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:755-8.
- Capiati D, Benassati S, Bolland RL. 1,25(OH)-vitamin D₃ induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells. *J Cell Biochem* 2002;86:128-35.
- Norman AW, Nemere I, Zhou LX, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC. 1,25(OH)₂-vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;41:231-40.
- Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985;260:8882-91.
- Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003;144:5138-44.
- Bischoff-Ferrari, Borchers M, Gudat F, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19:265-9.
- Mckenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;Suppl. 8:S3-S6.

-
24. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2004;89-90:611-4.
 25. 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. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1129-33.
 26. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Quirino LM, Kunii 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(Supl 1):P225MO.
 27. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet radiation. **Lancet** 1989;ii:1104-5.
 28. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 1995;50A:11-6.
 29. Boonen S, Lysens R, Verbeke G, Joosten E, Dejaeger E, Pelemans W, et al. Relationship between age-associated endocrine deficiencies and muscle function in elderly women: a cross-sectional study. **Age and Ageing** 1998;27:449-54.
 30. Verreault R, Semba RD, Volpato S, Ferruci L, Fried LP, Guralnick JA. Low serum vitamin D does not predict new disability or loss of muscle strength in older women. **J Am Geriatr Soc** 2002;50:912-7.
 31. Lord SR, Rogers MW, Howland A, Fitzpatrick R. Lateral stability, sensorimotor function and falls in older people. **J Am Geriatr Soc** 1999;47:1077-81.
 32. Ramalho AC, Lazaretti-Castro M, Hauache O, Vieira JG, Takata E, Cafalli F, et al. Osteoporotic fractures of proximal femur: clinical and epidemiological features in a population of the of São Paulo. **São Paulo Med J** 2001;119:48-53.
 33. Lord SR, Ward JA, Williams P, Anstey K. Physiological factors associated with falls on older community-dwelling women. **J Am Geriatr Soc** 1994;42:1110-7.
 34. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. **J Bone Miner Res** 2003;18:343-51.
 35. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 Mg daily. **J Am Geriatr Soc** 2004;52:230-6.
 36. Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2004;89-90:497-501.
 37. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet WC, Stähelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a Meta-analysis. **JAMA** 2004;291:1999-2006.
 38. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:1572-6.
 39. Baczynski R, Massry SG, Magott M, El-Belbessi S, Kohan R, Braulbar N. Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. **Kidney Int** 1985;28:722-7.
 40. Colliander EB, Strigard K, Westblad P, Rolf C, Nodestrom J. Muscle strength and endurance after surgery for primary hyperparathyroidism. **Eur J Surg** 1998;164:489-94.

Endereço para correspondência:


Marise Lazaretti Castro
Caixa Postal 20266
Vila Clementino
04034-970 São Paulo, SP
Fax: (11) 5579-6636
E-mail: mlazaretti@endocrino.epm.br

Osteoporosis International  Edit Account | Instructions & Forms | Log Out | [Get Help Now](#) 

Main Menu → Corresponding Author Dashboard You are logged in as Márcia Pedrosa-Castro

Dashboard

- To submit a new manuscript, click on the "Submit a Manuscript" link below.
- Clicking on the various manuscript status links under "My Manuscripts" will display a list of all the manuscripts in that status at the bottom of the screen.
- To continue a submission already in progress, click the "Continue Submission" link in the "Unsubmitted Manuscripts" list.

My Manuscripts	Author Resources
<ul style="list-style-type: none"> 0 Unsubmitted Manuscripts 0 Resubmitted Manuscripts in Draft 0 Revised Manuscripts in Draft 1 Submitted Manuscripts 0 Manuscripts with Decisions 0 Manuscripts I Have Co-Authored 0 Withdrawn Manuscripts 0 Invited Manuscripts 	<p> Click here to submit a new manuscript</p> <p>This section lists the subjects of the five most recent e-mails that have been sent to you regarding your submission(s). To view an e-mail, click on the link. To delete an e-mail from this list, click the delete link.</p>

Submitted Manuscripts

Manuscript ID	Manuscript Title	Date Created	Date Submitted	Status
01-2006-11-0461	Parathyroid hormone is a poor predictor of the vitamin D status in institutionalized elderly people [View Submission]	08-Nov-2006	09-Nov-2006	EO: View Final Under Review

Parathyroid hormone is a poor predictor of the vitamin D status in institutionalized elderly people

Journal:	<i>Osteoporosis International</i>
Manuscript ID:	draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Pedrosa-Castro, Márcia; School of Medicine, Federal University of São Paulo, Division of Endocrinology Moreira-Pfrimer, Linda; School of Medicine, Federal University of São Paulo, Division of Endocrinology Lazaretti-Castro, Marise; School of Medicine, Federal University of São P, Division of Endocrinology
Keyword:	25-hydroxyvitamin D, cholecalciferol supplementation, PTH, vitamin D insufficiency, elderly

Original article

“Parathyroid hormone is a poor predictor of the vitamin D status in institutionalized elderly people”

Pedrosa-Castro MAC, Moreira-Pfrimer LDF, Lazaretti-Castro M

Division of Endocrinology, School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil.

Mini abstract: In a double-blind, placebo-controlled study we evaluate the use of PTH to control a 6-month supplementation with calcium and cholecalciferol in institutionalized elderly people. The supplementation was effective in enhancing 25-hydroxyvitamin D levels, however, PTH was not a good predictor of the vitamin D status in this group of patients.

Address all correspondence and requests for reprints to:

Márcia Alessandra Carneiro Pedrosa de Castro

Adress: Rua Pedro Barbosa Filho, 279 Castelo Branco III

João Pessoa-PB, Brazil, CEP: 58050-610

Phone number: 55 83 3224 2564 and 55 83 8861 2564

E-mail: macpedrosa@yahoo.com.br

Alternate corresponding author:

Marise Lazaretti Castro

Address: Rua Pedro de Toledo, n. 910

Vila Clementino, São Paulo-SP, Brazil, CEP: 04390-001,

Phone number: 55 11 5576 4235

E-mail: mlazaretti@endocrino.epm.br/ mlazaretti@clinicacroce.com.br

“Parathyroid hormone is a poor predictor of the vitamin D status in institutionalized elderly people”

Pedrosa-Castro MAC, MsD, Moreira-Pfrimer LDF, Lazaretti-Castro M, PhD

Abstract

Introduction and Hypotheses: The serum PTH has been identified as a biomarker for vitamin D status, although the correlations between 25-OHD and PTH are always weak. We hypothesized that PTH measurement should not be used to control a 6-month calcium and cholecalciferol supplementation in institutionalized elderly.

Methods: In a double-blind, placebo-controlled study, subjects were randomized into a Ca-group (n=28) to receive calcium+placebo or a Ca+D-group (n=28) to receive calcium+3670 IU/day of cholecalciferol. Laboratory measurements were performed at baseline (M1), 2 months (M2) and 6 months (M3). ANOVA and generalized estimating equations were used for statistical analysis.

Results: Serum 25-OHD increased in both groups at M2, but did more so in the Ca+D-group than in the Ca-group (OR=2.2, 95%CI=1.98-2.4 vs. OR=1.76, 95%CI=1.55-1.99, respectively). At M3, 25-OHD₃ declined only in the Ca-group. Nevertheless, serum PTH diminished at M2 ($p<0.0001$) and increased at M3 ($p<0.0001$) in both groups. There was a weak correlation between 25-OHD and PTH at baseline ($r=-0.34$; $p=0.01$), that increased at M3 ($r=-0.58$; $p=0.003$), but only in the Ca-group participants.

Conclusions: Calcium and cholecalciferol supplementation was effective in enhancing 25-OHD levels. PTH, however, was not a good predictor of the

vitamin D status in this group of patients.

Key words: 25-hydroxyvitamin D; cholecalciferol supplementation; elderly; PTH; vitamin D insufficiency.

Introduction

In countries like Brazil where the consumption of fatty fishes is not routine and there is no policy of food fortification, the main source of vitamin D is production in the skin. Almost the entirety of the synthesized or absorbed vitamin D enters the circulation and becomes 25-hydroxylated in the liver, being transformed into 25-hydroxyvitamin D (25-OHD). Measurement of 25-OHD serum levels can be used to evaluate vitamin D status in an individual.

In patients with 25-OHD levels below 25 nmol/liter, bone biopsies can detect an impaired bone matrix mineralization characteristic of osteomalacea [1]. Nevertheless, the development of secondary hyperparathyroidism occurs even with higher 25-OHD₃ levels. This increase in serum parathyroid hormone (PTH) has been linked to high bone turnover and increased fracture risk [2-3]. Because of this, many authors consider the serum levels of PTH to be a biomarker for vitamin D status, although the correlations between 25-OHD and PTH are always weak, with a large individual-to-individual variation.

Besides their well known effects on bone mineral metabolism, other actions not related to mineral ion homeostasis have been attributed to vitamin D. Receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] are found in non-traditional target tissues such as skeletal muscle [4], prostate, breast, and hematopoietic cells [5]. Lower vitamin D levels have been related to the loss of muscle strength and functional mobility, increasing body sway and the risk of falls [6-10]. On the other hand, vitamin D supplementation in deficient individuals seems to improve neuromuscular function, decreasing the number of falls with a resultant reduction in osteoporotic fractures [11-16].

Many different treatment schemes has been proposed to prevent and treat vitamin D deficiency/insufficiency, however, it is still a point of discussion in the literature. It seems that doses lower than 400 IU of cholecalciferol/day are ineffective in preventing fractures and falls in aging people [17-18]. Furthermore, Vieth *et al.* [19] showed that higher levels of 25-OHD are needed to normalize PTH concentrations in the elderly. In summary, there are still unanswered questions concerning the optimal serum 25-OHD levels for different age ranges, as well as regarding the necessary dosage to achieve these levels [20-21].

As part of a larger study that aimed to assess the effects of oral supplementation with calcium and cholecalciferol on neuromuscular function in institutionalized elderly, we also investigated the effects of this supplementation on laboratory measures. Our first endpoint was to normalize vitamin D serum levels and to evaluate the effects of our supplementation on laboratory measures and on parameters of neuromuscular function (which will be presented elsewhere). However, our results yielded important information about the safety and efficacy of supplementation with supra-physiological doses of cholecalciferol, and raised questions about the best way to follow up this supplementation. We hypothesized that PTH is not a good predictor of 25-OHD levels and its measurement should not be used to control the cholecalciferol supplementation.

Methods

Study subjects

Subjects were men and women older than 60 living in two different long-stay geriatric care (LSGC) units in the city of São Paulo, Brazil. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of São Paulo, and also by the committees of the LSGC units. All subjects signed an informed consent before starting the study. The inclusion criteria were to reside in one of the two LSGC units for at least six months and to be aged 60 years or older. Because this study was part of a larger one whose aim was to investigate the effects of vitamin D supplementation on neuromuscular function, additional inclusion criteria were to be able to walk and to understand the investigators commands. Exclusion criteria were: history hip fracture in the past 2 years; alcohol or drug addiction; the use of bisphosphonates, calcitonin, calcium, vitamin D or its metabolites, estrogen, selective estrogen receptor modulators, or fluoride in the previous 6 months; hypercalcemia, hyperthyroidism, or hypothyroidism; or serum creatinine higher than 2 mg/dl.

All recruited subjects responded to a questionnaire about their habits, such as smoking, alcohol intake, physical activities and sunlight exposure, and concomitant diseases and medications. Skin color was defined subjectively by the investigators as light, medium, or dark, due to a large degree of miscegenation between blacks and whites in Brazil.

Fasting early morning venous blood samples were collected for measurements of total calcium (Ca), ionized calcium (Ca^{++}), 25-OHD, intact PTH, osteocalcin (OC), C-telopeptide of type I collagen (CTX), albumin (Alb), total alkaline phosphatase (AP), phosphorus (P), creatinine (Cr), and thyrotropin (TSH).

Out of 676 patients living in the two LSGC units, 67 fulfilled the inclusion criteria. Of these, 9 were excluded because of altered blood parameters (5 with $\text{cr} > 2$ mg/dl, 1 with $\text{AP} > 250$ U/liter, 2 with $\text{TSH} > 5$ mUI/liter and 1 with $\text{TSH} < 0.3$ mUI/liter), and 2 patients left the LSGC units during the screening procedures. Thus, 56 subjects (12 men and 44 women) were randomized to the calcium group (Ca-group) or calcium plus vitamin D group (Ca+D-group), with 28 subjects each.

Daily calcium intake was estimated through the nutritional table prepared by the nutritionists responsible for each LSGC unit. Overall diet was the same for participants and did not supply more than 500 mg of calcium a day.

Subjects of both LSGC units had similar sun exposure habits and none of them used sunscreen. Their exposure to solar radiation improved on summer and warm-weather days, whereas on winter and cold days it decreased substantially. None of the subjects were engaged in any regular physical activity program.

Study design

This was a 6-month, prospective, double-blind, randomized placebo-controlled trial that ran from December 2004 to May 2005. Serum Ca, Ca^{++} , 25-OHD, PTH, CTX, OC, Alb, AP, P and Cr were measured at baseline (M1), 2 months (M2) and 6 months (M3) after treatment with calcium+placebo or calcium+cholecalciferol.

During the 2 first months, subjects into the Ca+D-group received 1,000 mg/day of oral elemental calcium and 150,000 IU/month of oral cholecalciferol, personally provided by the study investigators. In the 4 subsequent months,

they continued to receive 1,000 mg/day of elemental calcium/day, but the dosage of cholecalciferol decreased to 90,000 IU/month. Because there is no commercial formulation of vitamin D in an isolated form available in our country, cholecalciferol was compounded by Magister Handling Pharmacy Ltd., São Paulo, SP, Brazil, and kept at a temperature of 8 °C protected from light. This compounded solution has been tested previously, and the concentration in the vial was found to be exactly as prescribed [22]. The study group allocation was kept in sealed envelopes to which the chief investigator had access to only in the case of an emergency. Bottles of cholecalciferol and placebo administered in both groups had an identical appearance, and only the pharmacist knew their contents. Subjects allocated to the Ca-group received 1,000 mg/day of elemental calcium and a matched vitamin D placebo during the entire study period (Figure 1).

Laboratory studies

Ca⁺⁺ levels were determined shortly after blood collection, using an ion electrode-specific method (AVL 9180 Electrolyte Analyzer, AVL Scientific Corporation, U.S.A.). The remaining samples were stored at -70 °C until the time of analysis. Ca, Alb, AP, P and Cr were measured by standard laboratory methods in the Central Laboratory of School-Hospital, Federal University of São Paulo. PTH, OC and CTX were measured using commercial chemiluminescence assays (Elecsys 1010, Roche Diagnostics, U.S.A.), with an intra-assay variation of 1.91%, 0.71%, and 1.15% respectively. Inter-assay variation was 3.13%, 8.5%, and 7.9% respectively. Serum 25-OHD was measured by immunoradiometric assay (DiaSorin, Stillwater, MN, U.S.A.) with

an intra-assay coefficient of variation of 5.6% and an inter-assay variation of 10.8%. Clearance of Cr was calculated by the Cockcroft and Gault method [23].

Using the 25-OHD serum levels, the status of vitamin D was defined by the following: deficient (below 25nmol/liter) [1] or insufficient (between 25 and 50 nmol/liter) [24-25]. Levels of 25-OHD above 50 nmol/liter were considered sufficient or appropriate [26].

Statistical Analysis

Results are expressed as median and range (quantitative variables) and as frequency and relative frequency (qualitative variables). The level of significance was set at 0.05 in all analyses. For group comparisons at baseline we used the Student's *t*-test for the "Age" variable, the Mann-Whitney nonparametric test for other quantitative variables, and χ^2 and Fisher's exact test for categorical variables.

The changes in 25-OHD, PTH, and other parameters of bone metabolism throughout the study were analyzed by the Friedman Analysis of Variance on Ranks, followed by pairwise multiple comparisons (Dunn's Method), and generalized estimating equations of gamma (quantitative variables) and binomial distribution (binary variables). The fact that assessments were made in the same patient throughout the study requires that the correlation between the different timepoints is taken into account. Using this analysis, it is possible to compare different timepoints in each group, and both groups at each moment. We can verify whether the time variable (timepoints 1, 2 and 3) and group variable (Ca-group and Ca+D-group) have a significant effect. This effect can be time, group, or the interaction between time and group (i.e. the time effect is

different between the groups). When any effect was found, we used an odds ratio to facilitate the interpretation of the results by contrasting the differences. The Pearson Coefficient of Correlation was calculated to verify the correlations between serum 25-OHD and other laboratory measures.

All analyses were performed using SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC, U.S.A.), SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) and SigmaStat (Systat Software Inc, Richmond, CA, U.S.A) statistical software.

Results

Baseline and follow-up

We enrolled 56 institutionalized elderly of both genders over 60 years of age (median=77.6; range=62-94 years) and randomized them into the Ca-group or the Ca+D-group. Patient characteristics and laboratory measures did not differ between the groups at baseline (Table 1). There were also no differences between groups regarding major co-morbid conditions and concomitant medications (data not shown).

From 56 subjects enrolled, 25 participants from the Ca-group (89.3%) and 26 from the Ca+D-group (92.6%) completed the study, with no difference in completion rate between them. Three women discontinued the study in the Ca-group: one voluntarily left the institution, one died from colon cancer, and the other died from diabetes complications. In the Ca+D-group, one man and one woman died from stroke.

Effects of cholecalciferol supplementation on bone metabolism

Vitamin D deficiency was detected in 7.1% of the study population; insufficiency was detected in 60.7% of the subjects, and 32.1% of them were

considered sufficient. Secondary hyperparathyroidism (PTH>65 pg/ml) was found in 19.6% of the study participants.

The two groups had improved 25-OHD concentration at M2, probably because the study was conducted during the summer. At a third timepoint (the end of autumn), 25-OHD decreased only in the Ca-group. The Ca+D-group had significantly higher levels of 25-OHD than the Ca-group at M2, and even more so at M3 (Figure 2 and Table 2). Cholecalciferol supplementation was associated with 38% higher serum levels of 25-OHD at M2 (OR=1.38, 95% CI=1.17-1.61, $p<0.0001$) and 52% higher levels at M3 (OR=1.52, 95% CI=1.30-1.78, $p<0.0001$), compared to the Ca-group.

Although the PTH medians from the Ca+D-group at M2 and M3 were slightly lower than those from the Ca-group, neither of these differences were statistically significant (Table 2). PTH levels declined 32.6% from M1 to M2 ($p<0.05$) and increased 43.7% from M2 to M3 ($p<0.05$) when all of the patients were analyzed together. Figure 3 summarizes the differences in serum 25-OHD and PTH at the three timepoints.

After the first 2 months of treatment, vitamin D insufficiency/deficiency [25-OHD <50 nmol/liter] was seen in none of the participants in the Ca+D-group and in 15.4% of those in the Ca-group. In addition, 50% of the Ca+D-group attained 25-OHD levels higher than 100 nmol/liter, compared with 11.5% of the Ca-group. At the end of the study, 40% of the Ca-group returned to deficiency/insufficiency levels, whereas no patient in the Ca+D-group did. At M2, the end of summer and two months after treatment with calcium plus vitamin D or calcium only, secondary hyperparathyroidism (PTH> 65 pg/ml) was present in 7.7% of patients from the Ca-group and in 8.0% of those from the

Ca+D-group. At M3, these rates increased to 28% in the Ca-group and to 16% in the Ca+D-group, but at any timepoint the difference between the rates in the two groups was statistically significant.

Considering patients from the Ca-group and the Ca+D group together at M1, serum levels of 25-OHD were positively correlated with ionized calcium ($r=0.329$; $p=0.013$) and inversely correlated with PTH ($r= -0.34$; $p=0.010$); at M2, this correlation disappeared. However, at M3 the correlation between these two hormones was stronger ($r= -0.58$; $p=0.003$), but only among the Ca-group participants, where the median values of 25-OHD were declining to levels below 60 nmol/liter (Table 2). No other correlation was verified with the biochemical markers of bone turnover CTX and OC, either with serum Cr or with its clearance, considering subjects of the two groups together or separately.

PTH correlated inversely with Ca ($r= -0.27$; $p=0.045$) and positively with OC ($r= 0.35$; $p=0.008$) and CTX ($r= 0.33$; $p=0.013$) when we assessed all of the subjects at M1. These correlations were not observed at M2; however, at M3, there was again a positive correlation between PTH and OC ($r= 0.33$; $p=0.020$). No correlation was found between PTH levels and Cr or its clearance.

Serum concentrations of CTX did not differ significantly between the groups at the three study timepoints; however, the two groups presented different progress towards the end of the study. Among the Ca+D-group participants, CTX significantly declined from M1 to M2 and from M1 to M3, whereas in the Ca-group, although there was a significant decrease between M1 and M2, the values were not significantly different from baseline at M3. Between M1 and M2, OC decreased 35.84% in the Ca-group and 31.90% in the Ca+D-group, while from M1 to M3, OC decreased 24.14% in the Ca-group and

36.62% in the Ca+D-group, but no difference was found between the groups at any study timepoint (Table 2).

Ca concentrations increased from M1 to M2 and diminished from M2 to M3 in both groups, and no case of hypercalcemia ($\text{Ca} > 10.6 \text{ mg/ml}$) was observed, while Ca^{++} levels did differ not between the three study timepoints (Table 2).

Discussion

Seasonal variations in ultra-violet radiation (UVR), especially in countries in more extreme latitudes than Brazil, are related to vitamin D deficiency/insufficiency [$25\text{-OHD} < 50 \text{ nmol/liter}$] in aging people [27]. Our baseline 25(OH)D serum levels showed that such a condition is also common among our institutionalized elderly population. Almost 70% of the participants had 25-OHD deficiency/insufficiency, and approximately 20% of them had secondary hyperparathyroidism ($\text{PTH} > 65 \text{ pg/ml}$). This agrees with the results of other Brazilian studies; Canto-Costa *et al.* [22], in a prospective trial including institutionalized subjects, detected that 40.4% of them had deficient/insufficient 25-OHD levels, and Saraiva *et al.* [28] found 57.3% of 250 community-dwelling elderly living in Sao Paulo, Brazil had deficient/insufficient levels.

The necessary dosage of cholecalciferol to normalize vitamin D serum concentrations is not well established. While researchers have demonstrated fracture prevention and reversion of secondary hyperparathyroidism with the supplementation of 800 IU/day of cholecalciferol [29-30], others could not find any decrease in serum levels of PTH with 1000 IU/day [22,31]. To this end, we assessed in an institutionalized elderly population, with a median initial 25-OHD

serum concentration of 45.2 nmol/liter, the safety and efficacy of a cholecalciferol supplementation with a monthly oral supra-physiological dosage (3670 IU/day on average). The long half-life of cholecalciferol allows its use at long intervals, and the monthly dosage is very convenient, especially for elderly patients. Hypercalcemia was not observed in any subject from the Ca+D-group either after the higher dose (M2) or the lower dose (M3). Even though this dose seems to be very safe over this period of time, we evaluated calcium serum levels in the beginning of the study, and no patient was hypercalcemic at baseline. In two other trials, cholecalciferol supplementation at dosages above 4,000 IU/day for up to 6 months did not produce vitamin D toxicity [32-33].

After the first 2 months of treatment, serum concentration of 25-OHD increased in both groups. Although cholecalciferol supplementation was associated with higher serum levels of 25-OHD at M2, a significant increase was also observed in the Ca-group. We attributed this increase to the sun exposure, since these values were obtained in February, in the middle of our summer, with the highest UVR incidence of the year [63.9 (60.1-66.1)mJ/cm²] in Brazil [28]. However, at the end of autumn (M3), 25-OHD levels of the Ca-group returned to basal levels, which did not happen in the Ca+D-group. The increase in serum 25-OHD observed in the Ca-group during the summer did not last until the end of our experiment. Thus, naturally synthesized vitamin D in the skin during summer was not sufficient to sustain high values throughout the autumn. The increase in 25-OHD concentration was followed by a decrease in serum levels of PTH, and also in the prevalence of secondary hyperparathyroidism in both groups at M2.

In agreement with the enhancement of 25-OHD levels, the prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency decreased in the two groups, but more intensely in the Ca+D-group, where no patient had 25-OHD deficiency/insufficiency at M2 or M3. Even with the increase in serum 25-OHD due to enhanced sunlight exposure in summer, 40% of the Ca-group subjects continued to have insufficiency at M3. Nevertheless, PTH levels increased at M3 in both groups. Considering patients from both the Ca-group and the Ca+D group together at M3, while 25-OHD concentration decreased only 14.1%, PTH increased 43.7%. The serum 25-OHD levels achieved by the Ca-group at M2 (median=73.9 nmol/liter; range=27.5-167) were sufficient to decrease PTH levels at this timepoint. However, once a “set-point” was established, a slight decrease in 25-OHD levels resulted in increased PTH levels. Although the serum concentration of 25-OHD in the Ca+D-group decreased insignificantly 13.2% between M2 and M3, the final values (median=86.6 nmol/liter; range=52.3-106.5) were above the threshold (>70-80 nmol/liter) recently recommended to induce PTH suppression [34]. Despite that, it was not sufficient to sustain the decrease in PTH levels or the secondary hyperparathyroidism prevalence obtained at M2. This is an important question raised in our study. It appears that to keep PTH levels stable it is necessary not only to reach 25(OH)D concentrations higher than 70-80 nmol/liter, but also to persistently sustain these levels with no variation. If not, PTH levels will increase, even with high 25-OHD levels. Serum PTH followed the variation in 25-OHD serum levels, so that a slight negative variation in 25-OHD levels has a potent effect on PTH stimulation, while higher positive variations in 25-OHD levels are necessary to suppress PTH. This supposition is reinforced by the

high correlation found between PTH and 25-OHD levels at M3 only in the Ca-group ($r = -0.58$).

Supporting the results of other studies [19,29,35-36], a weak but significant inverse correlation was found between serum PTH and 25-OHD when we assessed all of the subjects independent of the group at M1. This correlation was found again at M3 in the Ca group. The relationship between serum PTH and 25-OHD was found exclusively with median serum 25-OHD levels below 60 nmol/liter. As 25-OHD increased and PTH decreased, it disappeared. The inverse correlation between serum 25-OHD and PTH, particularly in the elderly, is not well understood. We believe that $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ and calcium must be involved in this complex relationship. Nordin & Need [37] proposed a biphasic association between 25-OHD and $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. According to these authors, this relation is positive if calcidiol is higher than 40 nmol/liter, and negative if calcidiol is lower than 40 nmol/liter. In vitamin D insufficiency, the lack of a calcemic action of calcidiol and/or calcitriol on bone decreases ionized calcium, which in turns stimulates PTH synthesis and subsequent calcitriol increase. On the other hand, if 25-OHD declines, but sustains values above 40 nmol/liter, the lack of substrate produces a decrease in calcitriol serum concentrations. In our data, the slight decrease of 25-OHD between M2 and M3, could have diminished the production of $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, resulting in enhanced PTH levels at M3, even before 25-OHD levels had decreased substantially.

Supporting the hypothesis that high PTH levels induce an increase in bone turnover, PTH correlated positively with OC and CTX at M1. These

correlations disappeared at M2 in both groups. In the Ca-group, PTH exceeded the initial values at M3, where it again correlated with OC.

After six months of treatment with vitamin D plus calcium or calcium alone, we diminished the prevalence of 25-OHD deficiency/insufficiency and found an increase in lower-extremity muscle strength (data submitted for publication elsewhere) without a significant decrease in serum PTH. Although many researchers consider this hormone to be a biomarker of the vitamin D status, our results showed that PTH is not a good predictor of 25(OH)D levels, nor is it the best way to control the cholecalciferol supplementation.

The natural increment on 25(OH)D levels during the summer seen in the placebo group could impair a clearer comparison with the treated group, and this could be considered a limitation of our study. Although it had shown the effects of solar exposure in cutaneous vitamin D synthesis in the elderly, it probably confounded the effects of cholecalciferol supplementation. The small sample size in this present study also prejudiced the results. Out of 676 patients living in the LSGC, only 67 fulfilled the inclusion criterion (which was to be able to walk). The vast majority of patients in the LSGC units was confined to bed.

We conclude that the supplementation with calcium and supra-physiological doses of cholecalciferol was safe and effective in enhancing 25-OHD levels and reducing the prevalence of 25-OHD insufficiency in institutionalized elderly. Although there was only a weak correlation between PTH and 25-OHD levels, PTH significantly decreased as 25-OHD increased. Conversely, PTH increased and returned to baseline values following a smaller 25-OHD decrease, showing that it is not a good predictor of the vitamin D status in this group of patients. Given the low adverse events and the low cost of

vitamin D supplementation, we must encourage the implementation of health policies in Brazil that promote cholecalciferol supplementation to institutionalized elderly throughout the year, assuring stable serum 25-OHD levels that continuously suppress serum PTH.

References

1. Basha B, Rao DS, Han Z-H, et al. (2000) Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 108:296-300
2. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, et al. (1996) Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1129-1133
3. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. (2002) Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and high hip fracture risk: the Decalys II Study. *Osteoporos Int* 13:257-264
4. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ (1985) Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 260:8882-8891
5. Mosekilde L (2005) Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 62:265-281
6. Visser M, Deeg DJH, Lips P (2003) Low vitamin D and High Parathyroid hormone levels as determinant of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5766-5772
7. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ (2005) Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women. *Osteoporos Int* 16:1425-1431

8. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, et al. (2001) Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:87-92
9. Stein MS, Wark JD, Scherer SC, et al. (1999) Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 47:1195-1201
10. Pedrosa MA, Castro ML (2005) Role of vitamin D in the neuro-muscular function. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49:495-502
11. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. (2000) Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Intern* 66:419-624
12. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18:343-351
13. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, et al. (2000) Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 15:1113-1118
14. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B (2006) Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 166:424-430
15. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. (2005) Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 20:187-192

16. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. (2006) Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 78:257-270
17. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al. (1996) Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 124:400-406
18. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, et al. (1996) Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 143:1129-1136
19. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG (2003) 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* 88:185-191
20. Heaney RP (2005) The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 97:13-19
21. Vieth R (2004) Why optimal requirement for vitamin D is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90:575-579
22. Canto-Costa MHS, Kunii I, Hauache OM (2006) Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. *Braz J Med Biol Res* 39:91–98
23. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41
24. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF (1998) Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351:805-806

25. Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. (2001) 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* 86:1212-1221
26. Lips P (2004) Which circulating level of 25-hydroxivitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90:611-614
27. Lips P (2001) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutics implications. *Endocr Rev* 22:477-501
28. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. (2005) Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxivitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 ° 34'S),Brazil. *Osteoporos Int* 16:1649-1654
29. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. (1992) Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 327:1637-1642
30. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older. *N Engl J Med* 337:670–676
31. Triverdi DP, Doll R, Khaw KT (2003) Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *BMJ*:326:469
32. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with

- cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204–210 Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2003;78:1047
33. Vieth R, Kimball S, Hu A, et al. (2004) Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* 3:8
34. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-716
35. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. (2004) Seasonal periodicity of serum vitamin d and parathyroid hormone, resorption, and fractures: The Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 19:752–758
36. Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, et al. (2003) The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3501-3504
37. Nordin BEC, Need AG (2005) The relation between serum calcidiol and calcitriol. *BoneKey-Osteovision* DOI: 10.1138/20050160

Acknowledgements

This work was supported by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) Grant number 03/13194-6, and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

TABLE 1. Clinical and biochemical characteristics of both study groups at baseline

Characteristics	Calcium-Placebo n=28	Calcium-Cholecalciferol n=28	p Value
Age (years)	78 (63 - 92)	78 (62 - 94)	0.532 ^a
Gender [no. (%)]	M - 6 (21.4) W - 22 (78.6)	M - 6 (21.4) W - 22 (78.6)	0.999 ^b
Body mass index (kg/m ²)	26.67 (19.10 – 37.71)	25.31 (17.98 – 47.24)	0.592 ^c
Skin color [no. (%)]	Light – 17 (60.7) Medium - 4 (14.3) Dark - 7 (25.0)	Light – 20 (71.5) Medium – 4 (14.3) Dark - 4 (14.3)	0.673 ^d
Albumin (RV: 3.2-5.6 g/dl)	4.3 (3.2 - 4.9)	4.2 (3.5 - 5.0)	0.569 ^c
Alkaline phosphatase (RV: 50-250 U/liter)	153 (83 - 366)	191 (87 - 280)	0.123 ^c
Phosphorus (RV: 2.5-4.5 mg/dl)	3.5 (2.3 - 4.5)	3.5 (2.6 - 4.7)	0.736 ^c
Creatinine (RV: 0.2-1.4 mg/dl)	1.1 (0.8 - 1.8)	1.2 (0.7 - 1.5)	0.708 ^c
Creatinine Clearance (RV: 50-120 ml/min)	43.5 (18.1 - 69.5)	38.8 (16.7 – 110.7)	0.551 ^c

Values for age, body mass index, albumin, alkaline phosphatase, phosphorus and creatinine are given as median (range).

RV = Reference Values

p Value represents the probability of the difference between the two treatment groups.

^a Student's t-test; ^b χ^2 test; ^c Mann-Whitney test; ^d Fisher's exact test.

TABLE 2. Serum biochemical concentrations in the Ca-group (Ca) and in the Ca+D-group (Ca+D) at the three assessed timepoints

Characteristics	Groups	M1	M2	M3
25-OHD (nmol/liter)	Ca	39.5 (20.3 - 68.8)	73.9 ^a (27.5 - 167.0)*	51.8 ^{b,c} (23.5 - 107.8)*
	Ca+D	45.9 (20.3 - 84.8)	99.8 ^a (62.0 - 146.3)	86.6 ^b (52.3 - 106.5)
PTH (pg/ml)	Ca	45.0 (20.7 - 162.7)	35.6 ^a (8.0 - 66.5)	47.5 ^c (6.6 - 101.5)
	Ca+D	48.5 (24.3 - 158.1)	30.1 ^a (13.6 - 101.6)	41.4 ^c (21.6 - 151.6)
Osteocalcin (ng/ml)	Ca	34.10 (10.64 - 64.33)	21.88 ^a (9.37 - 48.43)	23.22 ^b (9.97 - 50.54)
	Ca+D	33.18 (12.23 - 88.65)	25.17 ^a (10.62 - 56.33)	21.03 ^b (8.98 - 49.11)
CTX (ng/ml)	Ca	0.414 (0.051 - 1.060)	0.305 ^a (0.050 - 0.925)	0.340 (0.092 - 0.891)
	Ca+D	0.382 (0.102 - 0.778)	0.246 ^a (0.091 - 0.647)	0.267 ^b (0.078 - 0.621)
Total Calcium (mg/dl)	Ca	9.0 (7.4 - 9.4)	9.7 ^a (8.9 - 10.6)	8.9 ^c (7.3 - 10.0)
	Ca+D	8.9 (7.9 - 9.9)	9.8 ^a (8.9 - 10.5)	9.1 ^c (8.3 - 9.8)
Ionized calcium (mmol/liter)	Ca	1.29 (1.21 - 1.41)	1.27 (1.14 - 1.39)	1.27 (1.17 - 1.41)
	Ca+D	1.28 (1.19 - 1.37)	1.28 (1.11 - 1.35)	1.25 (1.17 - 1.36)

Values are expressed as median (range).

^a p<0.05 M1 vs. M2; ^b p<0.05 M1 vs. M3; ^c p<0.05 M2 vs. M3

* p<0.0001 Ca vs. Ca+D at M2 and at M3.

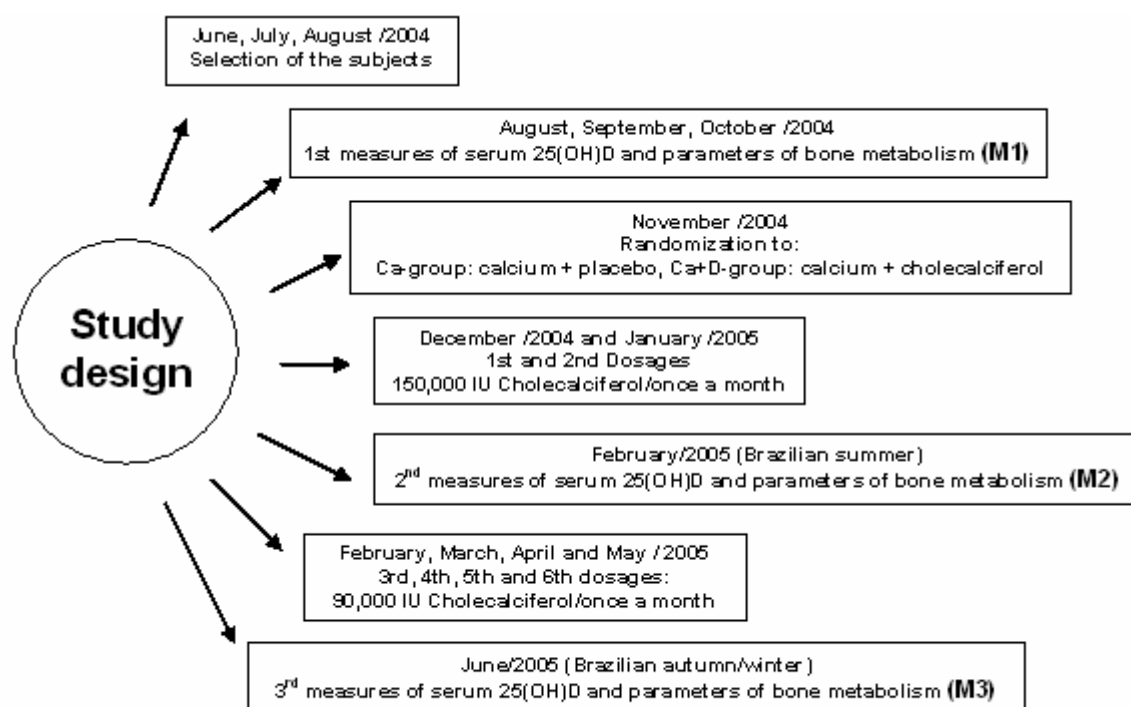


FIGURE 1. Study design, dosages of cholecalciferol and outcome measures throughout the study

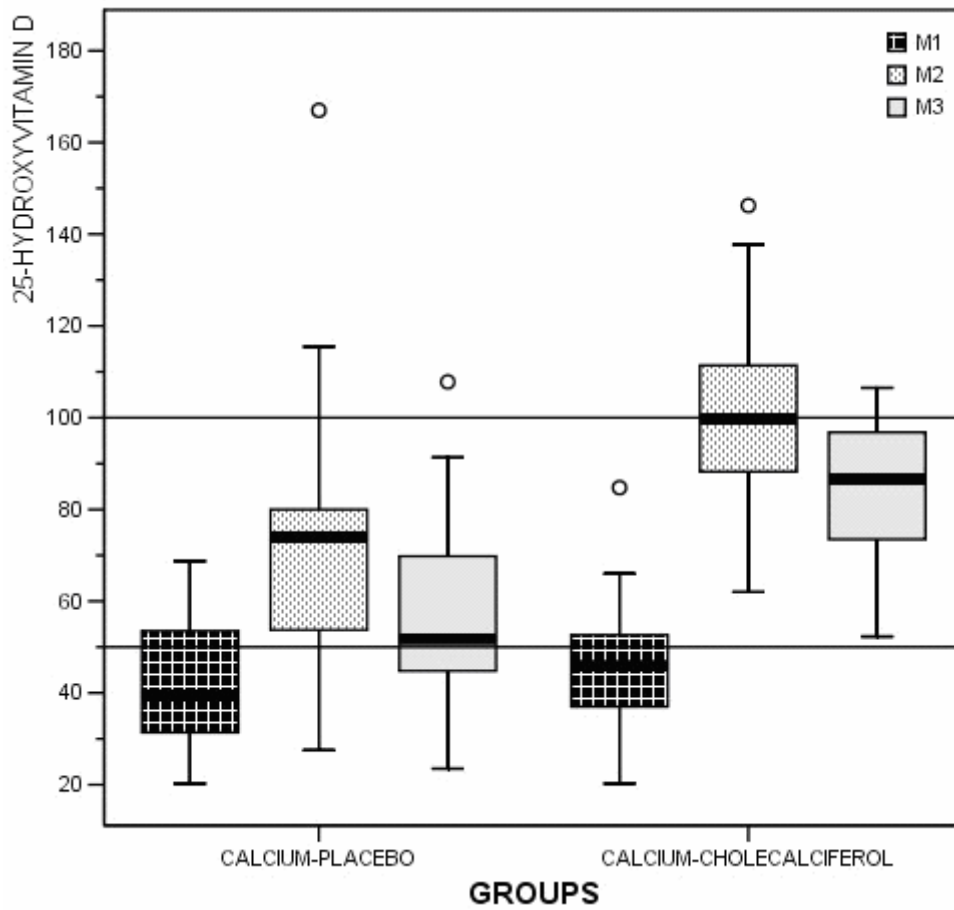


FIGURE 2. Variation of 25-OHD serum concentration (nmol/liter) between the three study timepoints, according to treatment groups

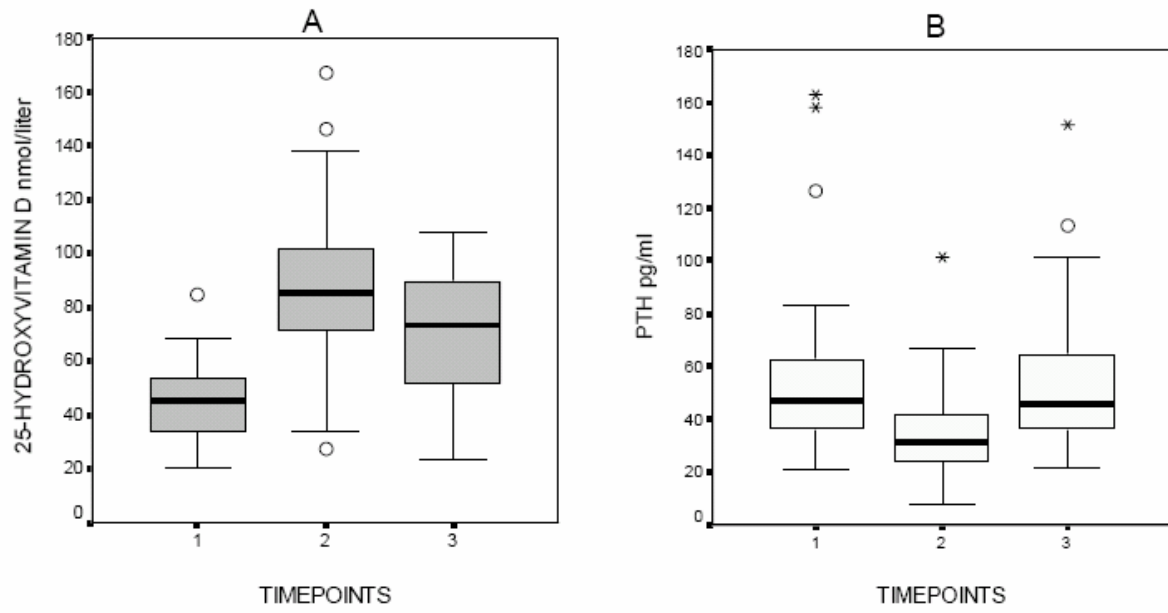


FIGURE 3. Variation of 25-OHD (A) and PTH (B) serum concentrations among the three study timepoints

Data:	Thu, 9 Nov 2006 10:48:36 -0500 (EST)
De:	calcified_tissue@msnotes.wustl.edu  Adicionar endereço
Para:	macpedrosa@yahoo.com.br, macpedrosa@endocrino.epm.br
Assunto:	Manuscript submitted - CTI-06-0291

Dear Ms. Pedrosa-Castro,

Your manuscript entitled Cholecalciferol Supplementation reverts 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency and Increases Lower-Extremity Muscle Strength in Brazilian Institutionalized Elderly People: A Randomized Double-blind Controlled Trial has been received and assigned the number CTI-06-0291. Please include a reference to this number in all communications with the journal office regarding your paper.

Our recorded submission date is 09-Nov-2006. You will be hearing from us as soon as possible with regards to the outcome of the review process.

Thank you for submitting your manuscript to Calcified Tissue International.

Sincerely yours,

Kevin Hutchinson
Editorial Assistant
calcified_tissue@msnotes.wustl.edu

Original article

“Cholecalciferol Supplementation reverts 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency and Increases Lower-Extremity Muscle Strength in Brazilian Institutionalized Elderly People: A Randomized Double-blind Controlled Trial”

Márcia AC Pedrosa-Castro, MsD, Linda DF Moreira-Pfrimer, Marise Lazaretti-Castro, PhD

Division of Endocrinology, School of Medicine, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil.

Address: Rua Pedro de Toledo, n. 910

Vila Clementino, São Paulo-SP, Brazil, CEP: 04390-001,

Phone number: 55 11 5576 4235

E-mail: mlazaretti@endocrino.epm.br

Running title: Vitamin D and Muscle Strength in the Elderly

Key words: cholecalciferol supplementation; vitamin D insufficiency; neuromuscular function; lower-extremity muscle strength; elderly.

Address all correspondence and requests for reprints to:

Márcia Alessandra Carneiro Pedrosa de Castro

Adress: Rua Pedro Barbosa Filho, 279 Castelo Branco III

João Pessoa-PB, Brazil, CEP: 58050-610

Phone number: 55 83 3224 2564 and 55 83 8861 2564

E-mail: macpedrosa@yahoo.com.br

Alternate corresponding author:

Marise Lazaretti Castro

Address: Rua Pedro de Toledo, n. 910

Vila Clementino, São Paulo-SP, Brazil, CEP: 04390-001,

Phone number: 55 11 5576 4235

E-mail: mlazaretti@endocrino.epm.br

Research supported by FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) Grant number 03/13194-6 and Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

“Cholecalciferol Supplementation reverts 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency and Increases Lower-Extremity Muscle Strength in Brazilian Institutionalized Elderly People: A Randomized Double-blind Controlled Trial”

Márcia AC Pedrosa-Castro, MsD, Linda DF Moreira-Pfrimer, Marise Lazaretti-Castro, PhD

Abstract

In a double-blind, placebo-controlled study we evaluate the efficacy and safety of a 6-month supplementation with calcium and supra-physiological doses of cholecalciferol on serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], parathyroid hormone (PTH) and on neuromuscular parameters, such as lower-extremity muscle strength (hip-flexors and knee-extensors), body sway (BS), timed up&go and functional reach (FRT) tests. Subjects were randomized into a Ca-group (n=28) to receive placebo or a Ca+D-group (n=28) to receive cholecalciferol. All participants received 1,000 mg/day of calcium. Laboratory and neuromuscular measurements were performed at baseline (M1), and 6 months (M2). The Ca+D-group received oral cholecalciferol on a monthly basis (3670 IU/day on average). Serum 25(OH)D increased in both groups at M2, but did more so in the Ca+D group than in the Ca group (OR=1.33, 95%CI=1.15-1.55 vs. OR=1.84, 95%CI=1.64-2.05, respectively). Serum PTH did not significantly diminished at M2 in both groups. Before treatment, 25(OH)D deficiency/insufficiency (<50 nmol/liter) affected 67.9% of the entire group. At M2, no patient in the Ca+D-group had 25(OH)D deficiency/insufficiency, but 40% of the Ca-group patients did. Hypercalcemia was not detected at any time. The odds of improving lower-extremity muscle

strength increased by 20% (OR=1.20, 95%CI=1.12-1.29) only in the Ca+D-group, whereas BS and FRT increased equally in both groups. In conclusion, the supplementation with calcium and supra-physiological doses of cholecalciferol was safe and effective in enhancing 25(OH)D levels and reducing the prevalence of 25(OH)D insufficiency. Although PTH did not significantly decrease, there was an important improvement in lower-extremity muscle strength only in the treated group.

Introduction

Low levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] are very common in older adults [1]. Lower-extremity muscle strength, postural stability, and functional mobility are also reduced by aging [2-4], resulting in an increased risk of falls [5].

Vitamin D receptors are found in muscles cells [6-8], and there are some data showing that vitamin D deficiency/insufficiency ($25\text{OHD} < 50\text{nmol/liter}$) is related to the loss of muscle strength and functional mobility [9-11], increasing body sway [12] and the risk of falls [13] in elderly. On the other hand, higher vitamin D levels are associated with a better neuromuscular function [14]. Furthermore, vitamin D supplementation in deficient individuals seems to improve lower-extremity function, decreasing body sway and the number of falls, with a resultant reduction in osteoporotic fractures [15-20]. Other studies, however, failed to demonstrate an effect of vitamin D on muscle strength [21-23] and falls [24-25].

The discussion regarding these controversies points to the role of the 25(OH)D serum levels at baseline and after replenishment. It seems that protection against fractures may require intakes of more than 800 IU in elderly patients with basal 25(OH)D concentrations lower than 44 nmol/liter [26]. Furthermore, there is a consensus that the usual doses of vitamin D, such as 400 or 600 IU/day, are ineffective in preventing fractures and falls in aging people [24]. The anti-fracture effect has been related to the PTH suppression [27]; furthermore, in different studies [11,13,28], PTH was a significant predictor of falls and of the loss of muscle strength independent of the 25(OH)D status in frail elderly populations. There is still some controversy concerning the role of

PTH on neuromuscular function. To this end, we aimed to evaluate, in a prospective randomized double-blind placebo controlled study, the effect of a supplementation with calcium and supra-physiological doses of cholecalciferol on 25(OH)D and PTH serum levels and on neuromuscular parameters, such as lower-extremity muscle strength, body sway, and functional mobility.

Experimental subjects

Subjects were men and women older than 60 living in two different long-stay geriatric care (LSGC) units in the city of São Paulo, Brazil. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of São Paulo, and also by the committees of the LSGC units. All subjects signed an informed consent before starting the study. The inclusion criteria were to reside in one of the two LSGC units for at least six months and to be aged 60 years or older, and to be able to walk and to understand the investigators commands. Exclusion criteria were: presence of life-limiting severe health conditions, history of hip fracture in the past 2 years; alcohol or drug addiction; the use of bisphosphonates, calcitonin, calcium, vitamin D or its metabolites, estrogen, selective estrogen receptor modulators, or fluoride in the previous 6 months. After biochemical screening patients with hypercalcemia, hyperthyroidism, or hypothyroidism, or serum creatinine higher than 2 mg/dl were also excluded.

All recruited subjects responded to a questionnaire about their habits, such as smoking, alcohol intake, physical activities and sunlight exposure and concomitant diseases and medications. Skin color was defined subjectively by the investigators in light, medium, or dark, due to a large degree of miscegenation in Brazil between blacks and whites in Brazil.

Fasting early morning venous blood samples were collected for measurements of total calcium (Ca), ionized calcium (Ca^{++}), 25(OH)D, intact PTH, osteocalcin (OC), C-telopeptide of type I collagen (CTX), albumin (Alb), total alkaline phosphatase (AP), phosphorus (P), creatinine (Cr), and thyrotropin (TSH).

Out of 676 patients living in the two LSGC units, 67 fulfilled the inclusion criteria. Of these, 9 were excluded because of altered blood parameters (five with $\text{Cr} > 2 \text{ mg/dL}$, one with $\text{AP} > 250 \text{ U/L}$, two with $\text{TSH} > 5 \text{ mUI/L}$ and one with $\text{TSH} < 0.3 \text{ mUI/L}$) and two patients left the LSGC units during the screening procedures. Thus, 56 subjects (12 men and 44 women) were randomized to Calcium plus placebo group (Ca-group) and Calcium plus vitamin D group (Ca+D-group), with 28 subjects each. Figure 1 illustrates the number of subjects participating at each stage of establishment of the study groups and during follow-up.

Daily calcium intake was estimated through the nutritional table prepared by the nutritionists responsible for each LSGC unit. Overall diet was the same for participants and did not supply more than 500 mg of calcium a day.

Subjects of both LSGC units had similar sun exposure habits and none of them used sunscreen. Their exposure to solar radiation improved on summer and warm-weather days, whereas on winter and cold days it decreased substantially. None of the subjects were engaged in any regular physical activity program.

Materials and Methods

This was a 6-month, prospective, double-blind, randomized placebo-controlled trial that ran from December 2004 to May 2005. The serum 25(OH)D and the other parameters of bone metabolism, and the neuromuscular parameters of muscle strength, body sway, and functional mobility (assessed through the Timed “Up & Go” test and Functional Reach test) were measured at baseline (M1), and 6 months (M2) after treatment with calcium+placebo or calcium+cholecalciferol.

During the 2 first months, subjects in to the Ca+D-group received 1,000 mg/day of oral elemental calcium and 150,000 IU/month of oral cholecalciferol, personally provided by the study investigators. In the 4 subsequent months, they continued to receive 1,000 mg/day of elemental calcium/day, but the dosage of cholecalciferol decreased to 90,000 IU/month. Because there is no commercial formulation of vitamin D in an isolated form available in our country, cholecalciferol was compounded by Magister Handling Pharmacy Ltd., São Paulo, SP, Brazil, and kept at a temperature of 8°C protected from light. This compounded solution has been tested previously, and the concentration in the vial was found to be exactly as prescribed [29]. The study group allocation was kept in sealed envelopes to which the chief investigator had access to only in the case of an emergency. Bottles of cholecalciferol and placebo administered in both groups had an identical appearance, and only the pharmacist knew their contents. Subjects allocated to the Ca-group received 1,000 mg/day of elemental calcium and a matched vitamin D placebo during the entire study period.

Laboratory studies

Ca⁺⁺ levels were determined shortly after blood collection using an ion electrode-specific method (AVL 9180 Electrolyte Analyzer, AVL Scientific Corporation, USA.). The remaining samples were stored at -70°C until the time of analysis. Ca, Alb, AP, P and Cr were measured by standard laboratory methods in the Central Laboratory of School-Hospital, Federal University of São Paulo. PTH, OC and CTX were measured using commercial chemiluminescence assays (Elecsys 1010, Roche Diagnostics, U.S.A.), with an intra-assay variation of 1.91%, 0.71% and 1.15% respectively. Inter-assay variation was 3.13%, 8.5% and 7.9% respectively. Serum 25(OH)D was measured by immunoradiometric assay (DiaSorin, Stillwater, MN, U.S.A.) with an intra-assay coefficient of variation of 5.6% and an inter-assay variation of 10.8%. Clearance of Cr was calculated by the Cockcroft and Gault method [30].

Using the 25(OH)D serum levels, the status of vitamin D was defined by the following: deficient (below 25 nmol/liter) [31] or insufficient (between 25 and 50 nmol/liter) [1]. Levels of 25(OH)D above 50 nmol/liter were considered sufficient or appropriate [32].

Neuromuscular parameters assessment

The number of falls and fallers, and the measures of muscle strength, body sway (BS) and functional mobility were assessed by the same two examiners. The number of the subjects who did each neuromuscular test at baseline and follow up is displayed in Figure 1. The Intraclass Correlation Coefficient (ICC) was used for the analysis of the reliability of the muscle strength, BS, and functional mobility tests.

Falls

Falls were recorded prospectively in a diary by the nurses of the two LSGC units according to a fall protocol including (date, time, circumstances and injuries). Falls were defined as “unintentionally coming to rest on the ground, floor, or other lower level.” Coming to rest against furniture or a wall was not counted as a fall [33].

Muscle strength

Lower-extremity muscle strength was assessed by a muscle strength index (MSI), including the strength of hip flexors and knee extensors. Maximal isometric strength was measured by a hand-held mechanical dynamometer (Model 01163, Manual Lafayette Muscle Test System), which is an equipment that provides reliable measures when assessing elderly muscle strength [34].

The hip flexors and knee extensors of the dominant limb were assessed through a test in which the main examiner held the dynamometer perpendicularly over the tested muscle and then the subject exerted, during five seconds, their maximum strength against the examiner's resistance. Before the beginning of the test, the movement was explained and demonstrated by the examiner to the patient who had to repeat it before the test started. Maximum isometric strength was estimated as a mean of three measures in each muscle group. After 15 days, nine (76 ± 5.4 years) of the 46 subjects who underwent the baseline tests were retested and the ICC results were 0.94 for the strength of the hip flexors and 0.97 for the strength of the knee extensors.

Body sway

Body sway (BS) was assessed by a body sway index (BSI) including the sway in the frontal and saggital direction with eyes open and closed. BS was evaluated by using a sway meter, a validated device that measures the displacements of the body at the waist level [35]. The device consists of a rod attached by a belt to the subject at the waist level. A pen attached to the rod recorded the subject's BS in the frontal and saggital direction on a sheet of graph paper (with a millimeter square grid) that was fastened to the top of an adjustable height table. The subject was instructed to stand motionless with his or her feet together for 30 seconds while fixating on a point at eye level at a distance of 3 meters. The test procedure was then repeated with the subject's eyes closed. BS was estimated as the mean of two measures in each test condition (eyes open and closed). After 15 days, nine (76 ± 5.5 years) of the 45 subjects who underwent the baseline tests were retested and the ICC results were 0.29 and 0.89 for BS in the frontal direction with eyes open and closed, respectively; and 0.45 and 0.95 for BS in the saggital direction with eyes open and closed, respectively.

Functional mobility

Functional mobility was assessed by two validated tests on elderly people: the Timed "Up & Go" (TUG) test [36] and Functional reach test (FRT) [37].

Timed "Up & Go" test

The TUG test is a measure of functional mobility including balance, lower limb muscle strength, and gait speed. A detailed description of the test

procedure is available elsewhere [36]. The test was measured in seconds, and the smallest value of two trials was recorded. The ICC obtained when nine (76 ± 5.5 years) of the 46 subjects who underwent the baseline tests were retested was 0.88.

Functional Reach Test

Functional reach is the maximal distance one can reach forward beyond arm's length while maintaining a fixed base of support in the standing position. The test procedure was previously described in detail [37]. FRT was measured in centimeters and was estimated as a mean of three measures. The ICC obtained when seven (76.3 ± 5.9 years) of the 44 subjects who underwent the baseline tests were retested was 0.90.

Statistical Analysis

Results are expressed as median and range (quantitative variables) and as frequency and relative frequency (qualitative variables). The level of significance was set at 0.05 in all analyses. For group comparisons at baseline we used the Student's *t*-test for the "Age" variable, the Mann-Whitney nonparametric test for other quantitative variables, and χ^2 and Fisher's exact tests for categorical variables.

For the construction of the muscle strength and body sway indexes, we used factor analysis, and the Cronbach alpha coefficient was established for each index. The variables of muscle strength of the hip flexors and knee extensors were combined in a single factor, the Muscle Strength Index (MSI). The Cronbach alpha was 0.718, confirming the reliability of this index. In the

same way, the variables of BS in the frontal and saggital direction with eyes open and closed were combined in the Body Sway Index (BSI). The reliability of this index was confirmed by the Crombach alpha =0.69.

The changes in 25(OH)D, PTH, neuromuscular parameters, and other parameters of bone metabolism throughout the study were analyzed by the generalized estimating equations for Gamma (quantitative variables) and binomial distribution (binary variables).

The fact that assessments were made in the same patient throughout the study requires that the correlation between the different timepoints is taken into account. Using this analysis, it is possible to compare different timepoints in each group, and both groups at each timepoint, verifying whether the time variable (timepoints 1 and 2) and group variable (Ca-group and Ca+D-group) have a significant effect. This effect can be time, group, or the interaction between time and group (i.e. the time effect is different between the groups). When any effect was found, we used an odds ratio to facilitate the interpretation of the results by contrasting the differences. If the two study groups did not differ statistically with relation to one of the neuromuscular or biochemical parameters (there is no group effect), they were analyzed as a single one. The Pearson Coefficient of Correlation was calculated to verify the correlations between serum 25(OH)D and neuromuscular parameters.

All analyses were performed using SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC, U.S.A.) and SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) statistical software.

Results

From a population of 67 eligible elderly institutionalized people of both genders over 60 years of age, we enrolled 56 (median=77.6; range=62-94 years) and randomized them into the Ca-group or the Ca+D-group. The clinical characteristics (Table 1), laboratory measures (Tables 1 and 2) and neuromuscular parameters (Table 3) of the study participants did not differ between the treatment groups at baseline. There were no significant differences in baseline neuromuscular parameters of muscle strength, body sway, FRT and TUG test or other baseline characteristics between subjects with complete and subjects with incomplete or missing data at follow-up. The number of subjects who had a missing or incomplete musculoskeletal assessment at baseline or follow-up is presented in Figure 1.

Effects of cholecalciferol supplementation on bone metabolism

Vitamin D deficiency was detected in 7.1% of the study population; in 60.7% it was considered insufficient and in 32.1% it was considered sufficient. Secondary hyperparathyroidism (PTH>65 pg/ml) was found in 19.6% of the study participants.

The two groups both had improved 25(OH)D serum concentration at M2 (Figure 2 and Table 2), probably because part of the study was conducted during the summer, but the odds of rising 25(OH)D levels increased by 84% (OR = 1.84, 95%CI=1.64-2.05, $p<0.0001$) in the Ca+D-group, whereas, in the Ca-group, the odds increased by 33% (OR = 1.33, 95%CI=1.15-1.55, $p=0.0002$). Cholecalciferol supplementation was associated with 52% higher serum levels of 25(OH)D in the Ca+D-group (Ca+D-group/Ca-group OR = 1.52, 95%CI=1.30-1.78, $p<0.0001$) at M2 compared to the Ca-group.

At the end of the study, 40% of the Ca-group patients still had 25(OH)D deficiency/insufficiency (25OHD<50 nmol/liter) whereas no patient in the Ca+D-group had. In addition, 19.2% of the Ca+D-group participants reached 25(OH)D levels above 100 nmol/liter, compared with 4% of the Ca-group. The PTH levels were above the upper normal limit in 28% of the subjects of the Ca-group and in 16% of the Ca+D-group participants, but at any timepoint the difference between the rates in the two groups was statistically significant.

Compared with the baseline, significant decreases were found for the serum levels of CTX, OC and Ca⁺⁺ in both treatment groups. Ca significantly decreased in the Ca-group and increased in the Ca+D-group, but the groups were not significantly different at M2. With regard to the PTH values, an increase was seen in the Ca-group, whereas a decrease was seen in the Ca+D-group. Nevertheless, these differences were not statistically significant (Table 2).

Effects on the neuromuscular parameters

The changes in the neuromuscular parameters are presented in Table 3. The Ca group and the Ca+D group had similar values of MSI at baseline and showed different degrees of progress towards the end of the trial. While the Ca-group had no statistical difference between M1 and M2 (OR=1.05, 95%CI=0.98-1.12), the Ca+D-group increased the odds of improving muscle strength by 20% (OR=1.20, 95%CI=1.12-1.29), after six months of the study.

The odds of declining BSI values increased by 33.3% (OR= 0.75, 95%CI=0.67-0.84, p<0.0001) and the odds of improving FTR performance were enhanced by 20% (OR= 1.20, 95%CI=1.08-1.33, p=0.0007) between baseline and six months when both groups were analyzed together. Although the

reduction of BSI and the increase in FRT performance had been slightly more pronounced in the Ca+D group, they did not reach statistical significance.

Concerning the TUG values, an increase was seen in the Ca-group, whereas a decrease was seen in the Ca+D group; these differences were not statistically significant. Among the participants of the Ca+D group, however, the values of the TUG test were inversely related with serum 25(OH)D levels ($r=-0.709$; $p=0.003$) at the end of the study.

The number of fallers after six months of follow-up was smaller in the Ca+D-group [$n=4$ (14.3%)] than in the Ca-group [$n=9$ fallers (33.3%)], and almost reached statistical significance ($p=0.096$). The number of falls was also insignificantly smaller ($p=0.118$) in the Ca+D-group ($n=8$), as compared with the Ca-group ($n=13$).

Considering patients from the Ca group and Ca+D group together at M1, the serum levels of 25(OH)D did not correlate with the neuromuscular parameters of MSI, BSI, FRT, and the TUG test and number of falls or fallers. However, at the end of the study, the 25(OH)D values were significantly related with an increase in MSI ($r=0.36$; $p=0.034$). Neither 25(OH)D nor the neuromuscular parameters and number of falls/fallers were associated with the serum creatinine or its clearance.

Significant correlations were found for the neuromuscular parameters of MSI, TUG, FRT, BSI and falls at baseline, when considering participants of the two groups together. MSI was negatively correlated with TUG ($r=-0.519$; $p<0.0001$) and positively correlated with FRT ($r=0.503$; $p<0.0001$). BSI was positively associated with the number of falls in the six months before study entry ($r=0.356$; $p=0.016$).

Discussion

As far we know, most of the studies showing low vitamin D serum levels in older people living in nursing homes were carried out in countries at latitudes farther north than Brazil [17,38]. This was the first prospective, randomized controlled study in Brazil to demonstrate the effects of vitamin D and calcium supplementation on neuromuscular function in institutionalized elderly people. In our country, with a territory extending from 5°N to 33°S, there was an assumption that solar radiation would suffice to sustain vitamin D levels all through the year. However, our results showed that at baseline, almost 70% of the participants had 25(OH)D deficiency/insufficiency, and approximately 20% of them had secondary hyperparathyroidism (PTH>65 pg/ml). This agrees with the results of other Brazilian studies; Canto-Costa *et al.* [29], in a prospective trial including institutionalized subjects, detected that 40.4% of them had deficient/insufficient 25(OH)D levels, and Saraiva *et al.* [39] found 57.3% of 250 community-dwelling elderly living in Sao Paulo, Brazil had deficient/insufficient levels.

Cross sectional and prospective trials demonstrated that higher vitamin D levels are associated with better neuromuscular function [14,40]. However, the necessary dosage of cholecalciferol to achieve these levels is not well established. Supplementation with doses higher than 700-800 IU/day of cholecalciferol diminished body sway and falls and increased musculoskeletal function in community-dwelling and institutionalized elderly people [16-17,19]. It seems that a lower intake is required to improve the neuromuscular function than to suppress PTH and to decrease bone turnover markers. Canto-Costa *et al.* [39] treated 42 Brazilian institutionalized elderly people with 1,000 UI of

cholecalciferol a day for 12 weeks. The dosage utilized significantly augmented 25(OH)D serum levels, but did not significantly diminish the serum concentration of PTH and bone turnover markers. Because one of our goals was to investigate the effects of vitamin D and calcium supplementation on the concentrations of PTH and bone turnover markers (CTX and OC), we decided to assess a high-dose cholecalciferol supplementation. A higher initial dosage of oral cholecalciferol was given: 150,000 IU a month in the first two months, followed by 90,000 IU a month in the subsequent four months. The long half-life of cholecalciferol allows its use at long intervals, and the monthly dosage is very convenient, especially for elderly patients. As no case of hypercalcemia was observed, this dosage was considered a safe intervention. Even though this dose seems to be secure, for safety we evaluated the calcium serum levels before we prescribed cholecalciferol, to be sure that no patient was already hypercalcemic at baseline. In two other trials, cholecalciferol supplementation at dosages above 4,000 IU/day for up to 6 months did not produce vitamin D toxicity [41-42].

At the end of the study, the 25(OH)D levels increased in both groups, but the Ca+D-group presented a median concentration (median=86.6 nmol/liter; range=52.3-106.5) which was significantly higher than the Ca-group (51.8 nmol/liter; range=23.5-106.5). Even with the increase of serum 25(OH)D, due to enhanced sunlight exposure during the summer, 40% of the Ca-group patients continued to have deficiency/insufficiency at M2, whereas no patient in the Ca+D-group did. These results indicate that the supplementation utilized was efficient in diminishing vitamin D insufficiency and that naturally synthesized

vitamin D in the skin during summer was not sufficient to bring serum vitamin D to desirable levels in the blood.

The increase in the 25(OH)D concentration was followed by a decrease in serum OC, CTX and Ca⁺⁺ in both groups, however, we could not demonstrate a significant decrease in PTH concentrations.

Cholecalciferol supplementation efficiently increased lower-extremity muscle strength (MSI) in the treated group, and 25(OH)D was significantly correlated with the increase in the MSI values, considering patients from both the Ca-group and the Ca+D-group together. This agrees with the results of other authors [15,17-18] that also demonstrated an increase in muscle strength of the lower-extremities in the elderly after an intervention with cholecalciferol [17] and ergocalciferol [15,18]. The increase in muscle strength observed in the Ca+D-group supports the use of vitamin D in older people living in LSGC units in order to improve their lower-extremity function.

Concerning the other neuromuscular parameters, the BSI and FRT performance improved in both groups together, whereas the TUG values did not change significantly. Pfeifer *et al.* [16] randomized 165 ambulatory elderly women in a Vitamin D-calcium group (800 IU cholecalciferol/d and 1200 mg elemental Calcium/d) and a Calcium mono group (1200 mg elemental Calcium/d). After 2 months of treatment with vitamin D plus calcium or calcium alone, significant decreases were found for BS in the frontal diameter and sway area (frontal x saggital diameter) in both groups. With regard to the saggital diameter, the BS values were significantly lower in the vitamin D-calcium group at the end of the study as compared to calcium-mono group, although these values were not different from baseline. In our study, the BSI improved in both

treatment groups following the enhancement of 25(OH)D concentrations. Even the serum vitamin D levels achieved by the Ca-group at the end of our experiment (median=51.8 nmol/liter; range: 23.5-107.8) were higher than those reported by Pfeifer *et al.* [16] in the treated group (40.5 ± 27.0 nmol/liter).

We found a significant correlation between TUG and serum 25(OH)D values in the Ca+D-group at M2 ($r=-0.709$); nevertheless, the TUG values did not change significantly when compared to the baseline. The absence of a decrease in TUG after vitamin D supplementation was also reported by Verhaar *et al.* [43] in women living in Netherlands. The TUG performance involves a complex association between lower-limb muscle strength, aerobic capacity and balance. Besides, any lower-extremity comorbidity, such as joint pain and foot deformities found in the most of the patients participating in this study, could interfere with the results. As far as we know, this was the first trial to show the effect of vitamin D on the functional reach test. Just like the BSI, the FRT improved in both groups following the increase of 25(OH)D serum levels.

In the present study, the improvement of the MSI, BSI and FRT values occurred without a serum PTH decline. Intervention with vitamin D also produced an increase in lower-limb muscle strength and a reduction in body sway in other studies, but, in most of them, there was a decrease in PTH levels in chorus with the improvement of the musculoskeletal function [15,17]. Bischoff *et al.* [17] and Glerup *et al.* [15] found only a minor effect of PTH decrease on the augmentation of the lower-extremity muscle strength. Dhési *et al.* [40] attributed the lack of increase in the quadriceps' strength after supplementation with a single intramuscular injection of 600,000 IU of ergocalciferol to the fact that the replacement utilized had not diminished the PTH levels. Although our

results do not allow us to reject completely any role of PTH in the muscular function, we could not attribute the improvement in lower-extremity muscle strength to a decrease in serum PTH.

1,25-dihydroxivitamin D vitamin D acts directly on muscle skeletal tissue through binding to a vitamin D-specific nuclear receptor (VDR) [6-8]. In this tissue, vitamin D stimulates troponin C synthesis, and increases the amount of energy-rich phosphate compounds such as ATP and creatine-phosphate [44-45] and the active transportation of calcium into sarcoplasmic reticulum (SR) [46-47]. All of these actions are vital for muscle contraction and relaxation. Severe vitamin D deficiency causes muscle weakness and atrophy of type II muscle fibers, which are reversible following vitamin D supplementation [15,18]. These muscle symptoms were found in deficient Arab veiled women without biochemical signals of bone involvement, as assessed by measuring serum levels of Bone-specific and Total alkaline phosphatase activities [15]. Endo *et al.* [7] demonstrated an abnormal skeletal muscle development in VDR-null mice maintained with normal serum levels of calcium, phosphorus and PTH. These studies support the hypothesis that the effects of vitamin D on skeletal muscle are independent of plasma and bone calcium metabolism. However, studies performed in rats showed that PTH excess leads to muscle atrophy and weakness, and impaired the synthesis of contractible proteins [48] and the calcium transportation into the SR, causing increased intracellular calcium [49]. Thus, we believe that vitamin D directly affects muscle function binding to VDR, but the effects on calcium metabolism and PTH could act as an additive and/or modulatory factor.

Even with the improvement in the neuromuscular parameters, we did not find a significant reduction in the number of falls and fallers, as reported by other interventional studies [16-17]. Our study, however, was not powered to assess such an effect.

The increase in 25(OH)D concentrations due to the enhancement of sunlight exposure might not be enough to satisfactorily raise the MSI in the Ca-group; nevertheless, it seems to be sufficient to decrease the BSI and increase FRT values. In both groups, 25(OH)D median concentrations at M2 were higher than 40 nmol/liter, which is the threshold recently recommended for better lower-extremity function [14].

The natural increment on 25(OH)D levels during the summer seen in the placebo group could impair a clearer comparison with the treated group, and this could be considered a limitation of our study. Although it had shown the effects of solar exposure in cutaneous vitamin D synthesis in the elderly, it probably confounded the effects of cholecalciferol supplementation. The small sample size in this present study also prejudiced the results. Out of 676 patients living in the LSGC, only 67 fulfilled the inclusion criterion (which was to be able to walk). The vast majority of patients in the LSGC units was confined to bed.

We conclude that the supplementation with calcium and cholecalciferol in the stated monthly dosages was safe and effective in enhancing 25(OH)D levels and reducing the prevalence of 25(OH)D insufficiency in an institutionalized population. Although the PTH did not significantly decrease, there was an important improvement in lower-extremity muscle strength in the treated group. Given the low adverse events and the low-cost of vitamin D supplementation, we must encourage the implementation of health policies in

Brazil that promote cholecalciferol supplementation to institutionalized elderly people throughout the year, enhancing their muscle strength and, consequently, improving their quality of life.

References

1. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T (2001) 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* 86:1212-1221
2. Bales CW, Ritchie CS (2002) Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* 22:309-323
3. Lord SR, Rogers MW, Howland A, Fitzpatrick R (1999) Lateral stability, sensorimotor function and falls in older people. *J Am Geriatr Soc* 47:1077-1081
4. Bischoff HA, Stähelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, Akos R, Conzelmann M, Dick W, Theiler R (2003) Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalized elderly women. *Age Ageing* 32:315-320
5. Lord SR, Ward JA, Williams P, Anstey KJ (1994) Physiological factors associated with falls in older community-dwelling women. *J Am Geriatr Soc* 42:1110-1117
6. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ (1985) Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 260:8882-8891
7. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T (2003) Deletion of vitamin D receptor gene in mice results

- in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 144:5138-5144
8. Bischoff-Ferrari, Borchers M, Gudat F, Stähelin HB, Dick W (2004) Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 19:265-269
 9. Bischoff HA, Stähelin HB, Urscheler N, Ehsrsam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, Tyndall A, Theiler R (1999) Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 80:54-58
 10. Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SDH, Swift CG, Allain TJ (2002) Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 17:891-897
 11. Visser M, Deeg DJH, Lips P (2003) Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinant of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5766-5772
 12. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, Lazarescu AD, Pollähne W (2001) Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:87-92
 13. Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Med DG, Walton SL, Chick P, Di Carlantonio M, Zajac JD, Flicker L 1999 Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 47:1195-1201

14. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 80:752-758
15. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Eriksen EF (2000) Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Intern* 66:419-624
16. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C (2000) Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 15:1113-1118
17. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew AR, Conzelmann M (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18:343-351
18. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K (2005) Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 20:187-192
19. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B (2006) Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 166:424-430
20. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, Lips P, Ljunggren O, Meunier PJ, Reginster JY (2006) Addressing the musculoskeletal components of

- fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 78:257-270
21. Boonen S, Lysens R, Verbeke G, Joosten E, Dejaeger E, Pelemans W, Flamaing J, Bouillon R (1998) Relationship between age-associated endocrine deficiencies and muscle function in elderly women: a cross-sectional study. *Age and Ageing* 27:449-454
 22. Verreault R, Semba RD, Volpato S, Ferruci L, Fried LP, Guralnick JA (2002) Low serum vitamin D does not predict new disability or loss of muscle strength in older women. *J Am Geriatr Soc* 50:912-917
 23. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, Maza MP, Avendaño M, Hirsch S (2006) Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Experimental Gerontology* 41:746-752
 24. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee Hm, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P (1996) Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 143:1129-1136
 25. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ (2005) Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*. 30:330
 26. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28

27. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ (2002) Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and high hip fracture risk: the Decalys II Study. *Osteoporos Int* 13:257-264
28. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, Zochling J, Sitoh YY, Lau TC, Schwarz J, Seibel MJ (2004) Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1572-1576
29. Canto-Costa MHS, Kunii I, Hauache OM (2006) Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. *Braz J Med Biol Res* 39:91–98
30. Cockcroft DW, Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41
31. Basha B, Rao DS, Han Z-H, Parfitt AM (2000) Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 108:296-300
32. Lips P (2004) Which circulating level of 25-hydroxivitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90:611-614
33. Buchner DM, Hornbrook MC, Kutner NG, Tinetti ME, Ory MG, Mulrow CD, Schechtman KB, Gerety MB, Fiatarone MA, Wolf SL (1993) Development of the common data base for the FICSIT trials. *J Am Geriatr Soc* 41:297-308

34. Wang CY, Olson SL, Protas EJ (2002) Test-retest strength reliability: hand-held dynamometry in community-dwelling elderly fallers. *Arch Phys Med Rehabil* 83:811-815
35. Lord SR, Castell S (1994) Physical activity program for older persons: effect on balance, strength, neuromuscular control, and reaction time. *Arch Phys Med Rehabil* 75:648-652
36. Podsiadlo D, Richardson S (1991) The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons *J Am Geriatr Soc* 39:142-148
37. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S (1990) Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol* 45:M192-197
38. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ (1992) Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 327:1637-1642
39. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Quirino LM, Vieira JGH, Kunii I, Hayashi LF, Corrêa MP, Lazaretti-Castro M (2005) Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxivitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 ° 34'S),Brazil. *Osteoporos Int* 2005:1649-1654
40. Dhesi JK, Jackson SDH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, Allain TJ (2004) Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall *Age and Ageing* 33:589-595
41. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux J (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77:204–210 Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2003;78:1047

42. Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG (2004) Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J* 3:8
43. Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA (2000) Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging (Milano)* 12:455-460
44. Birge SJ, Haddad JG (1975) 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism *J Clin Invest* 56:1100-1106
45. Pointon JJ, Francis MJ, Smith R (1979) Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle *Clin Sci* 57:257-263
46. Curry OB, Basten JF, Francis MJ, Smith R (1974) Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D deficient rabbits. *Nature* 249:83-84
47. Bolland R, de Boland AR, Ritz E, Hasselbach W (1983) Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on sarcoplasmic reticulum calcium transport in strontium fed rats. *Calcif Tissue Int* 35:190-194
48. Garber AJ (1983) Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 71:1806-1821
49. Baczynski R, Massry SG, Magott M, El-Belbessi S, Kohan R, Braulbar N (1985) Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. *Kidney Int* 28:722-727

TABLE 1: Clinical and biochemical characteristics of both study groups at baseline

Characteristics	n	Calcium+Placebo	n	Calcium+Cholecalciferol	p Value
Age (years)	28	78 (63-92)	28	78.5 (62-94)	0.532 ^a
BMI (kg/m ²)	24	26.67 (19.10 – 37.71)	26	25.31 (17.98 – 47.24)	0.592 ^b
Gender-no. (%)	28	Male - 6 (21.4%) Female- 22 (78.6%)	28	Male- 6 (21.4%) Female- 22 (78.6%)	>0.999 ^c
Skin color-no. (%)	28	Ligth – 17 (60.7) Medium- 4 (14.3) Dark - 7 (25.0)	28	Light – 20 (71.5) Medium – 4 (14.3) Dark - 4 (14.3)	0.673 ^d
Albumin (RV: 3.2-5.6 g/dl)	28	4.3 (3.2 - 4.9)	28	4.2 (3.5 - 5.0)	0.569 ^b
Alkaline phosphatase (RV: 50-250 U/liter)	28	153 (83 - 366)	28	191 (87 - 280)	0.123 ^b
Phosphorus (RV: 2.5-4.5 mg/dl)	28	3.5 (2.3 - 4.5)	28	3.5 (2.6 - 4.7)	0.736 ^b
Creatinine (RV: 0.2-1.4 mg/dl)	28	1.1 (0.8 - 1.8)	28	1.2 (0.7 - 1.5)	0.708 ^b
Creatinine Clearence (RV: 50-120 ml/min)	28	43.5 (18.1 - 69.5)	28	38.8 (16.7 – 110.7)	0.551 ^b
Smoking habits-no. (%)	28	5 (17.9)	28	2 (7.10)	0.422 ^d
Concomitant diseases no. (%)					
Musculoskeletal system		27 (96.4)		27 (96.4)	0.755 ^d
Cardiovascular	28	20 (71.4)	28	22 (78.6)	0.422 ^d
Central nervous, neurological		20 (71.4)		19 (67.9)	0.771 ^c
Concomitant drugs- no. (%)					
Cardiovascular		15 (53.6)		14 (51.9)	0.898 ^c
Central nervous	28	12 (42.9)	28	13(48.1)	0.694 ^c
Anticonvulsivants		4 (14.3)		1 (3.7)	0.352 ^d

n Calcium-placebo= number of patients in the Calcium group; n

Calcium+cholecalciferol= number of patients in the Calcium plus vitamin D group.

Values for age, BMI, albumin, alkaline phosphatase, phosphorus, creatinine and creatinine clearance are given as median (range).

RV=Reference Values

p Value Ca vs. Ca+D: ^aStudent's t-test; ^bMann-Whitney test; ^c χ^2 test; ^dFisher's exact test.

TABLE 2. Serum biochemical concentrations in the Ca-group (Ca) and in the Ca+D-group (Ca+D) at baseline and six month follow-up

Characteristics	M1	nM1	M2	nM2
25(OH)D RV > 50 nmol/liter				
Ca	39.5 (20.3 – 68.8)	28	51.8 ^a (23.5-107.8) ^b	25
Ca+D	45.9 (20.3 – 84.8)	28	86.6 ^a (52.3-106.5)	26
PTH RV: 15-65 pg/ml				
Ca	45.0 (20.7 – 162.7)	28	47.47 (6.6-101.5)	25
Ca+D	48.5 (24.3 – 158.1)	28	41.4 (21.6-151.6)	25
Osteocalcin RV: 11-43 ng/ml				
Ca	34.10 (10.6 – 64.3)	28	23.22 ^a (9.8 – 50.5)	25
Ca+D	33.18 (12.2 – 88.6)	28	21.03 ^a (9.0 – 49.1)	25
CTX RV: 0.010-5.940 ng/ml				
Ca	0.414 (0.051–1.060)	28	0.340 ^a (0.092 – 0.891)	25
Ca+D	0.382 (0.102 – 0.778)	28	0.267 ^a (0.078 – 0.621)	25
Ionized calcium RV: 1.24-1.41 mmol/liter				
Ca	1.29 (1.21 – 1.41)	28	1.27 ^a (1.17 – 1.41)	25
Ca+D	1.28 (1.19 – 1.37)	28	1.25 ^a (1.17 – 1.36)	26
Total calcium RV: 8.5-10.5 mg/dl				
Ca	9.0 (7.4 - 9.4)	28	8.9 ^a (7.3 - 10.0)	25
Ca+D	8.9 (7.9 – 9.9)	28	9.1 ^a (8.3 - 9.8)	25

nM1= number of patients at M1; nM2= number of patients at M2.

Values are expressed as median (range).

RV = Reference Values

^a $p < 0.05$ M1 vs. M2

^b $p < 0.0001$ Ca vs. Ca+D at M2.

TABLE 3. Neuromuscular parameters in the Ca-group (Ca) and in the Ca+D-group (Ca+D) at baseline and after six month follow-up

Characteristics	M1	nM1	M2	nM2
Muscle strength index (Kg)				
Ca	12.10 (4.60 – 19.0)	23	12.65 (3.70 – 20.0)	18
Ca+D	10.45 (6.95 – 17.0)	23	14.45* (8.15 - 21.0)	17
Body sway index (cm)				
Ca	1.68 (0.76 - 3.43)	23	1.38* (0.71 – 2.48)	19
Ca+D	1.89 (0.64 – 4.68)	22	1.36* (0.59 – 2.41)	16
Timed “Up & Go” test (seconds)				
Ca	19.1 (9.9 - 60)	23	21.4 (10.2 – 40.0)	19
Ca+D	22.0 (9.3 - 87)	23	19.2 (10.3 – 39.0)	15
Functional reach test (cm)				
Ca	21.3 (9.3 – 32.3)	23	21.6* (14.0 – 34.0)	19
Ca+D	18.5 (5.8 – 34.8)	21	22.9* (12.7 – 45.0)	14

nM1= number of patients at M1; nM2= number of patients at M2.

Values are expressed as median (range).

* p<0.01 M1 vs. M2

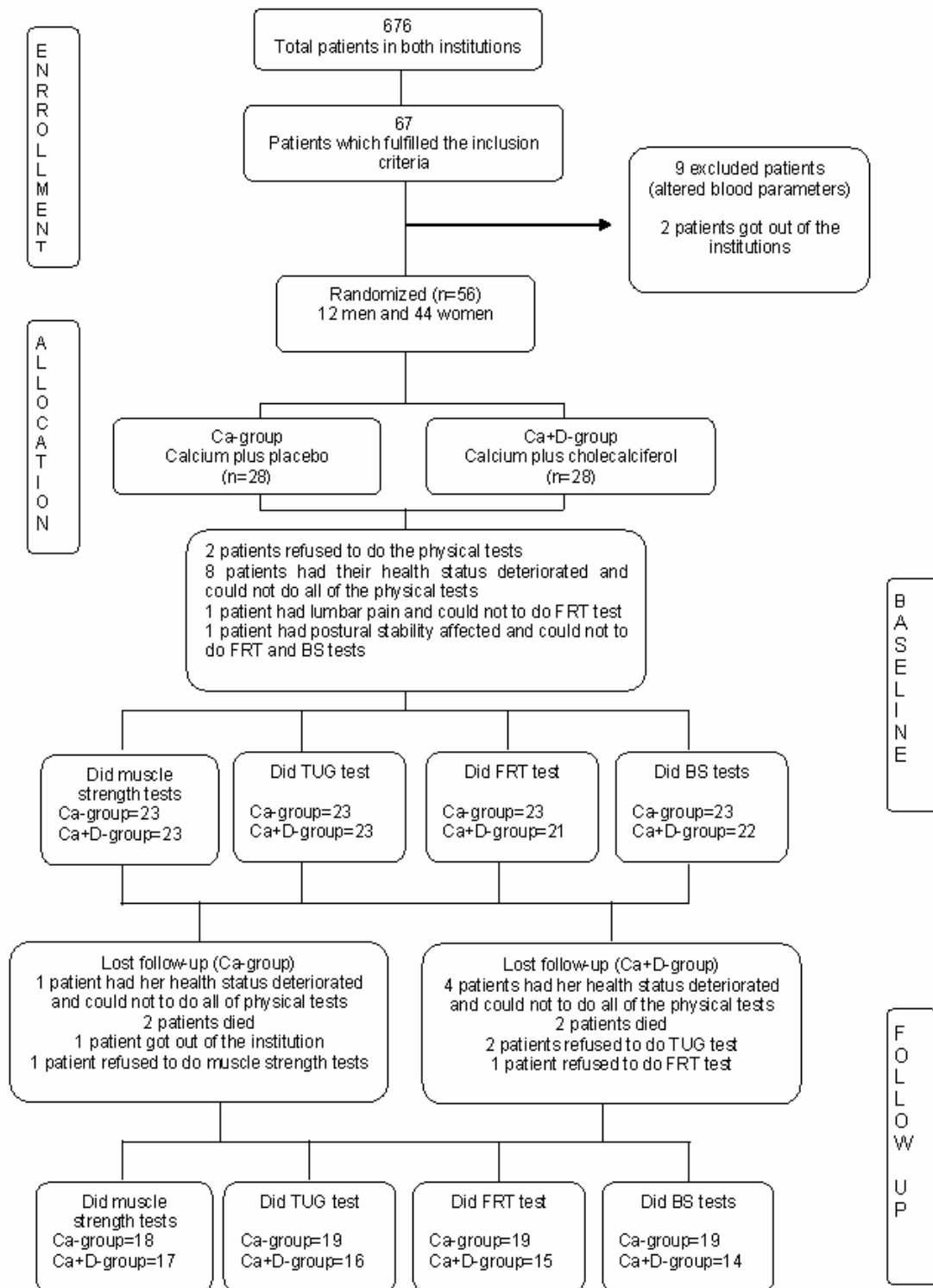


FIGURE 1. Flow of patients throughout the study

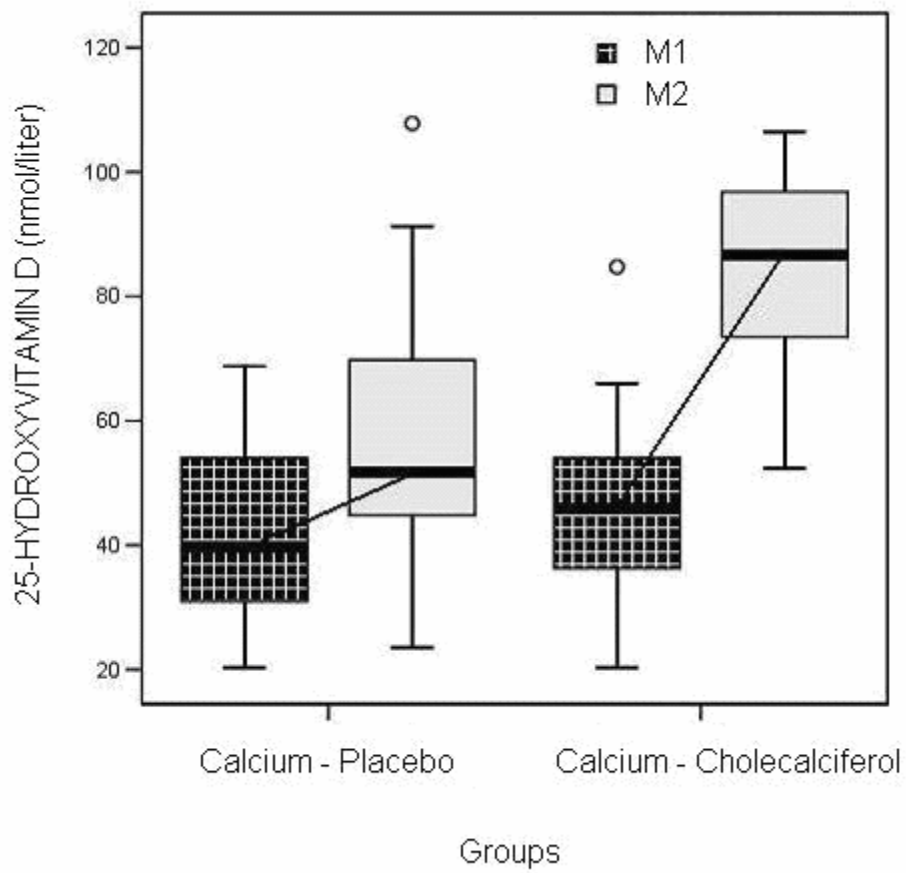


FIGURE 2. Variation of 25(OH)D serum concentration (nmol/liter) at six months, according to treatment groups

O primeiro artigo apresenta uma revisão de literatura realizada ainda no período de elaboração do projeto de pesquisa. Através desta revisão, começamos a conhecer as ações da vitamina D na função músculo-esquelética, bem como os efeitos de sua suplementação sobre a força muscular, oscilação postural, mobilidade funcional e incidência de quedas em idosos.

Sabendo que a deficiência/insuficiência de vitamina D também fora encontrada em idosos institucionalizados e ambulatoriais da cidade de São Paulo (17-18), decidimos investigar se os níveis séricos de 25OHD correlacionavam-se com os parâmetros de função neuromuscular e também verificar os efeitos neuromusculares e laboratoriais de uma suplementação com cálcio e com doses supra-fisiológicas de colecalciferol. No entanto, os resultados obtidos trouxeram-nos informações preciosas sobre o comportamento do PTH e levantaram questões sobre a melhor maneira de acompanhar uma reposição de vitamina D que acabaram gerando o segundo artigo.

Os resultados obtidos antes da suplementação, entre agosto e outubro de 2004, mostraram uma prevalência de quase 70% de deficiência/insuficiência de vitamina D ($25\text{OHD} < 50 \text{ nmol/L}$), enquanto que aproximadamente 20% dos participantes tinham níveis séricos de PTH compatíveis com hiperparatiroidismo secundário ($\text{PTH} > 65 \text{ pg/ml}$). Estes resultados concordam com aqueles apresentados por Saraiva e cols. em idosos institucionalizados (17), e ambulatoriais (18). Além do número elevado de participantes com níveis insuficientes de vitamina D (57,3%), este último estudo também encontrou uma variação sazonal nas concentrações séricas de 25OHD, diretamente

relacionada com a quantidade de radiação ultravioleta que chega à superfície terrestre na cidade de São Paulo.

Esta variação sazonal também foi encontrada em nossos participantes institucionalizados, especialmente no Grupo-Ca, cujos níveis séricos de 25OHD aumentaram e caíram significativamente em resposta ao aumento e diminuição da exposição solar dos participantes, respectivamente. O fato dos níveis séricos de 25OHD terem caído significativamente, nas dosagens obtidas no final de outono-início de inverno, apenas no Grupo-Ca mostra que a síntese aumentada no verão não conseguiu manter níveis estáveis ao longo de todas as estações do ano. Por outro lado, no Grupo-Ca+D, os níveis de vitamina D aumentaram e mantiveram-se estáveis nas duas dosagens realizadas no meio do verão (M2) e no final de outono-início de inverno (M3). Como consequência nenhum paciente do Grupo-Ca+D tinha deficiência/insuficiência, tanto no M2, quanto no M3. No Grupo-Ca, no entanto, mesmo no M2 (meio do verão), 15,4% dos participantes permaneciam deficientes/insuficientes, e esta prevalência aumentou para 40% no M3.

O aumento nas concentrações séricas de 25OHD obtido por ambos os grupos no M2 foi seguido por uma diminuição nos níveis séricos de PTH e na prevalência de hiperparatiroidismo secundário. No terceiro momento, houve uma queda significativa da 25OHD apenas no Grupo-Ca, entretanto os níveis séricos de PTH aumentaram igualmente nos dois grupos. Esta foi uma questão que nos intrigou. Os valores medianos de 25OHD alcançados pelo Grupo-Ca no M2 (mediana=73,9 nmol/L; limites=27,5-167,0) foram suficientes para diminuir significativamente tanto os níveis séricos de PTH, como a prevalência de hiperparatiroidismo secundário neste momento do estudo. Embora as

concentrações séricas de 25OHD do Grupo-Ca+D tenham caído 13,2% do M2 para o M3, esta queda não foi estatisticamente significativa. Além disso, os valores medianos do Grupo-Ca+D no M3 (mediana=86,6 nmol/L; limites=52,3-106,5) eram mais elevados do que os valores medianos do Grupo-Ca no M2 (mediana=73,9 nmol/L; limites=27,5-167).

Tais resultados nos levam a crer que para manter os níveis séricos de PTH estáveis, não basta apenas atingir valores de 25OHD superiores a 70-80 nmol/L, como recomenda a literatura (56). Uma vez estabelecido um valor de 25OHD capaz de suprimir o PTH, este deve ser persistentemente sustentado, pois mesmo uma queda insignificante nos níveis de 25OHD implica e um aumento dos níveis de PTH. O PTH acompanha as variações séricas de 25OHD, porém de uma maneira desproporcional. Considerando os pacientes do Grupo-Ca e do Grupo-Ca+D juntos no M3, nós percebemos que um decréscimo de apenas 14,1% nos níveis séricos de 25OHD do M2 para o M3 resultou em um aumento de 43,7% do PTH. Uma pequena queda dos valores de 25OHD tem um potente efeito sobre a estimulação do PTH, enquanto que para diminuir a síntese deste hormônio, é necessário um importante incremento nos níveis de 25OHD. Não encontramos nenhum resultado comparável na literatura, já que nas suplementações de colecalciferol descritas (35-36,38-39), foi sempre utilizada uma única dose ao longo de todo o período de suplementação, mesmo naquelas realizadas por períodos de períodos de 18 e 36 meses por Chapuy e cols. (35) e Dawson-Hughes e cols. (36), respectivamente.

Em concordância com os resultados de outros estudos (18,57-58), encontramos uma baixa correlação entre 25OHD e PTH, presente apenas

quando $25\text{OHD} < 60\text{nmol/L}$. Uma tentativa de explicação para esta baixa correlação entre 25OHD e PTH envolve também a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e as concentrações de cálcio plasmático. Segundo Nordin & Need (3), há uma relação positiva entre 25OHD e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ quando os valores de 25OHD são superiores a 40 nmol/L , ocorrendo o inverso com valores de 25OHD inferiores a 40 nmol/L . Se os valores de 25OHD caem para níveis inferiores a 40nmol/L , ocorre uma diminuição da ação calcêmica da vitamina D sobre o osso e intestino, resultando em diminuição do cálcio ionizável e consequente aumento do PTH e da síntese da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Talvez por isso, só tenhamos encontrado correlação inversa com PTH quando a $25\text{OHD} < 60\text{nmol/L}$. Estes aspectos interferem na correlação entre 25OHD e PTH, pois é a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que regula diretamente a síntese de PTH, o que caracteriza uma típica alça de retroalimentação. Em nossos dados, a ligeira queda da 25OHD entre M2 e M3 pode ter diminuído a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, resultando em aumento do PTH, mesmo antes dos níveis de 25OHD caírem substancialmente.

Isto nos leva a questão sobre a utilização do PTH como um marcador biológico das reservas corporais de vitamina D. Se tivéssemos como objetivo apenas a normalização do PTH, não poderíamos considerar que a nossa suplementação obteve resultados satisfatórios, uma vez que o PTH retornou aos valores basais no final do estudo. No entanto, mesmo sem diminuir o PTH, nós conseguimos de uma maneira segura (sem produzir hipercalcemia) normalizar os níveis séricos de 25OHD e diminuir a prevalência de deficiência/insuficiência nesta população, além produzir os efeitos positivos neuromusculares que serão discutidos adiante. Isso mostra que o PTH não é

um bom marcador das reservas corporais de vitamina D, nem é a melhor maneira de acompanhar os efeitos de sua suplementação.

No terceiro artigo, nós abordamos os efeitos da vitamina D sobre a força muscular, oscilação postural e sobre os testes Timed Up&Go (TUG) e Teste do alcance funcional (TAF) ou Functional Reach Test (FRT). Como estas medidas foram realizadas antes e seis meses após o início da suplementação, neste artigo não fazemos referência aos parâmetros do metabolismo mineral mensurados na segunda coleta de sangue realizada dois meses após o início da suplementação. Portanto, consideramos apenas dois momentos neste artigo: M1 correspondente aos valores basais e M2 correspondente aos valores obtidos no término do estudo.

Observamos que a 25OHD aumentou significativamente nos dois grupos, embora os valores do Grupo-Ca+D tenham sido significativamente superiores aos do Grupo-Ca no M2. Seguindo este aumento nas concentrações de 25OHD, encontramos uma diminuição significativa nos valores do índice de oscilação postural (IOP), e um aumento nos valores do TAF igualmente nos dois grupos. Mostrando que os valores de 25OHD obtidos a partir da exposição solar no Grupo-Ca (mediana=51,8 nmol/L; limites: 23,5-107,8) foram suficientes para promover uma melhora no desempenho destes dois testes. Em ambos os grupos, as concentrações de 25(OH)D no M2 eram superiores a 40 nmol/L, o limiar mínimo recomendado para melhoria da força muscular e mobilidade funcional dos membros inferiores (24).

A força muscular dos membros inferiores (IFM) parece requerer valores mais elevados de 25OHD, uma vez que só houve melhora significativa no Grupo-Ca+D. Além disso, os valores de 25OHD no M2, correlacionaram-se

com o aumento do IFM, considerando os pacientes do Grupo-Ca e Grupo-Ca+D juntos. O aumento da força muscular pós-intervenção com colecalciferol ou ergocalciferol também foi evidenciado por outros autores (38-39, 59-60). Nossos resultados reforçam a necessidade de suplementação de vitamina D para o público da terceira-idade, especialmente aquele residente em instituições de longa permanência, com o intuito de melhorar não só a força muscular, mas também a funcionalidade de membros inferiores. Foi encontrada uma correlação de moderada a alta ($r = -0,709$; $p = 0,003$) entre os valores do TUG e os níveis séricos de 25OHD no M2. Além disso, o IFM correlacionou-se inversamente com TUG ($r = -0.519$; $p < 0.0001$) e diretamente com o TAF ($r = 0.503$; $p < 0.0001$), indicando que quem tem mais força nos músculos de membros inferiores, também tem melhor mobilidade funcional, e ratificando o valor e a representação destes testes funcionais.

Uma redução no número de quedas e caídores atingiu significância marginal ($p = 0,118$ e $p = 0,096$, respectivamente). É provável que se aumentássemos nossa amostra, teríamos encontrado uma diferença estatística mais robusta do que a observada, como constatada por outros autores (38-40). Nosso estudo, entretanto, não foi desenhado para encontrar este efeito.

É interessante destacar que a diminuição nos valores de IOP e o aumento no TAF foram obtidos nos dois grupos sem que houvesse uma diminuição do PTH. O mesmo aconteceu em relação ao aumento do IFM no Grupo-Ca+D. Estes resultados corroboram a hipótese levantada em estudos realizados em animais experimentais (13,61) e também em estudos clínicos realizados em humanos (11,59) de que os efeitos da vitamina D sobre o músculo são independentes do metabolismo ósseo e plasmático do cálcio. O

efeito da vitamina D no músculo consiste em regular o transporte de Ca para o interior do RS e a síntese de troponina C (8-10). O retorno do Ca para o RS é essencial para o relaxamento do músculo, na deficiência de vitamina D, o tempo de relaxamento do músculo é mais lento (62). Além disso, a deficiência de vitamina D produz diminuição das fibras do tipo II. Algumas destas alterações foram encontradas sem qualquer aumento de marcadores de remodelação óssea (59) e na ausência de hipocalcemia e hipofosfatemia (13). Isso tudo indica que os efeitos da deficiência de vitamina D seriam encontrados no músculo mesmo na ausência de comprometimento ósseo. As alterações musculares seriam decorrentes da falta de vitamina D no músculo e não do efeito da hipocalcemia e do excesso de PTH sobre o músculo.

Por outro lado, em alguns estudos, o aumento do PTH produziu uma redução da atividade da bomba de cálcio do RS, levando a um aumento do Ca intracelular e síntese inapropriada de proteínas contráteis (63-64). Tudo isso nos leva a crer que existem os dois efeitos da vitamina D no músculo: um efeito direto via VDR, e um efeito indireto relacionado à supressão dos níveis séricos de PTH, prevenindo os efeitos do excesso de PTH sobre a célula muscular esquelética.

Os aspectos abordados acima indicam ainda que valores adequados de PTH muitas vezes possam ser encontrados em indivíduos com insuficiência de vitamina D. Os benefícios da reposição sobre a função neuromuscular parecem ser independentes da normalização do PTH, o que reforça o conceito de que apenas através da dosagem da 25OHD, pode-se aquilatar o real estado nutricional desta vitamina e o benefício de sua reposição.

1. A suplementação com cálcio diário e colecalciferol mensal na dose média de 3670 UI/dia durante 6 meses foi segura e efetiva em aumentar os níveis séricos de 25OHD a níveis de suficiência em todos idosos institucionalizados do grupo tratado.
2. A suplementação com cálcio e colecalciferol foi efetiva em aumentar a força dos músculos dos membros inferiores nos idosos do grupo tratado.
3. O aumento dos níveis séricos de 25OHD e da força dos músculos dos membros inferiores foi obtido sem a diminuição dos níveis séricos de PTH, mostrando que este hormônio não pode ser considerado um bom marcador biológico das reservas corporais de vitamina D e nem a melhor maneira de acompanhar os efeitos da suplementação neste grupo de pacientes.
4. O aumento das concentrações séricas de 25OHD associou-se a melhora dos parâmetros oscilação postural e alcance funcional em ambos os grupos.
5. Dado o baixo risco de efeitos adversos e o baixo custo da suplementação de vitamina D, nós devemos encorajar a implementação de políticas de saúde no Brasil que promovam a suplementação de colecalciferol para os idosos institucionalizados ao longo de todo ano.
6. Deve-se objetivar a manutenção de níveis estáveis de 25OHD que assegurem uma supressão contínua do PTH e a manutenção da força dos músculos de membros inferiores.

Anexo 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP- EPM



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

São Paulo, 30 de abril de 2003
CEP Nº 0184/03

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a): MÁRCIA ALESSANDRA CARNEIRO PEDROSA

Disciplina/Departamento: Endocrinologia/Medicina

Ref.: Projeto de Pesquisa

Análise das correlações entre vitamina D e parâmetros da função neuromuscular em idosos institucionalizados

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto acima.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **27/10/03**

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Anexo 2 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa as Santa Casa de Misericórdia



IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 APROVADO PELA CONEP/MS EM 30/04/97-REF: CNS/CARTA 32 DOC.
 Rua Dr. Cesário Mota Júnior, 112 Santa Cecília CEP 01277900 São Paulo -SP
 PABX (11) 32240122 Ramal: 5502 - Fax- Ramal: 5710 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 3 de maio de 2004.

Projeto nº 040//04
 Informe este número para identificar
 seu projeto no CEP

Ilmo.(a).Sr.(a).

Dr.(a). Márcia Alessandra Carneiro Pedrosa
 Hospital Geriátrico e de Convalescentes D. Pedro II

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, reunido no dia **31/03/2004** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa:

“Análise das correlações entre vitamina D e parâmetros da função neuro muscular em idosos institucionalizados”, emitiu parecer inicial em pendência e nesta data enquadrando-o na seguinte categoria:

- Aprovado inclusive o TCLE;**
- Com pendência** modificações ou informação relevante a serem atendidas em 60 dias (enviar as alterações em duas cópias);
- Retirado**, por não ser rerepresentado no prazo determinado;
- Não aprovado:** e
- Aprovado** inclusive o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS -CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. **Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.**



Prof. Dr. Daniel R. Muñoz

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
 ISCMSP

Anexo 3 – Ficha de avaliação antropométrica e dos testes neuromusculares

NOME: _____

DATA DO TESTE: ___/___/___

INSTITUIÇÃO: _____

ALTURA (cm)	PESO (Kg)	PA (mmHg)	REACH TEST (cm)				TUG (seg)	
			BRAÇO	RT1	RT2	RT3	TUG1	TUG2

TESTE DE FORÇA MUSCULAR (Kg)

Membro aferido: Direito () Esquerdo ()

FLEXORES DO QUADRIL				EXTESORES DO JOELHO			
Q1	Q2	Q3	MQ	J1	J2	J3	MJ

INFORMAÇÕES SOBRE A REALIZAÇÃO DO TESTE:

Anexo 4-Dados pessoais e antropométricos

Amostras	Nome	GRUPOS	Instituição	Cor	Sexo	Idade	Altura (cm)	Peso (kg)	PAS (mmHG)	PAD (mmHg)
7	AMS	1	Dom Pedro	1	F	84	162	61,8	120	89
12	AM	1	Dom Pedro	1	F	92	150	74,0	130	68
33	AAC	1	Ondina Lobo	1	F	84	155	60,0	95	55
46	JDV	1	Ondina Lobo	1	F	85	148	65,6	120	80
53	HMM	1	Ondina Lobo	1	F	78	142	75,5	109	76
69	MP	1	Ondina Lobo	1	F	84	142	55,7	130	70
70	MAJ	1	Ondina Lobo	1	F	81	148	58,3	140	90
14	JNP	1	Dom Pedro	1	F	65	145	63,5	125	85
55	NR	1	Ondina Lobo	1	F	77	160	69,4	150	85
67	MLS	1	Ondina Lobo	2	F	75	164	54,0	120	65
72	SOP	1	Ondina Lobo	2	F	70	153	50,0	120	80
4	JB	1	Dom Pedro	3	F	70	151	68,5	125	75
1	IBF	1	Dom Pedro	3	F	69	147	56,0	110	70
6	TF	1	Dom Pedro	3	F	69	149	78,0	140	66
21	CP	1	Dom Pedro	2	M	69	152	46,0	140	89
28	DC	1	Ondina Lobo	2	M	69	162	53,0	110	65
31	PM	1	Ondina Lobo	2	M	79	159	67,0	135	89
23	HO	1	Dom Pedro	3	M	79	165	52,0	130	95
9	MSB	2	Dom Pedro	1	F	94	154	54,5	129	80
17	IHG	2	Dom Pedro	1	F	81	156	63,3	140	70
34	ADP	2	Ondina Lobo	1	F	67	172	69,5	130	80
41	EG	2	Ondina Lobo	1	F	85	154	84,2	120	80
52	MS	2	Ondina Lobo	1	F	82	156	52,5	140	75
54	MLM	2	Ondina Lobo	1	F	93	143	48,0	130	75
59	CP	2	Ondina Lobo	1	F	82				
64	MPS	2	Ondina Lobo	1	F	74	153	63,5	120	80
66	MLA	2	Ondina Lobo	1	F	72	146	62,9	120	80
5	LB	2	Dom Pedro	1	F	66	149	65,0	130	65
13	MLC	2	Dom Pedro	1	F	76	139	46,3	146	82
16	KY	2	Dom Pedro	1	F	74	146	50,0	120	80
48	MHC	2	Ondina Lobo	1	F	91	148	54,5	120	80
74	DJ	2	Ondina Lobo	2	F	85	160	79,2	140	89
39	BC	2	Ondina Lobo	4	F	78	155	52,2	140	83
27	DS	2	Ondina Lobo	1	M	80	137	33,5	140	100
18	JJS	2	Dom Pedro	2	M	80	176	57,5	155	80
30	OC	2	Ondina Lobo	3	M	70	175	80,0	120	95
32	SR	2	Ondina Lobo	3	M	70	177	148,0	130	80
37	JC	2	Ondina Lobo	3	M	75	160	67,5	140	88
50	MCF	1	Ondina Lobo	1	F	78	157	83,4	140	85
51	MCS	1	Ondina Lobo	1	F	75	149	53,8	120	70
58	LL	1	Ondina Lobo	1	F	71	149	52,0	150	92
3	APN	1	Dom Pedro	1	F	89	150	45,0	140	70
56	QGN	1	Ondina Lobo	1	F	63	148	76,5	125	78
63	LG	1	Ondina Lobo	1	F	89	159	48,0	110	60
71	RAS	1	Ondina Lobo	2	F	79	155	66,5	140	80
73	VFSL	1	Ondina Lobo	3	F	80				
19	AS	1	Dom Pedro	1	M	71	154	76,0	128	75
20	JR	1	Dom Pedro	1	M	81	153	66,0	128	85
2	IFA	2	Dom Pedro	1	F	62	149	75,0	130	90
35	MEP	2	Ondina Lobo	1	F	79	151	72,0	150	70
40	EFA	2	Ondina Lobo	1	F	72	154	59,0	110	75
45	HB	2	Ondina Lobo	1	F	63	148	65,6	150	92
68	MOSM	2	Ondina Lobo	1	F	94	137	40,0	140	75
42	EC	2	Ondina Lobo	2	F	85	149	56,2	140	90
57	ZF	2	Ondina Lobo	2	F	86	151	67,0	160	92
24	AP	2	Ondina Lobo	1	M	78	169	53,0	150	80

Legenda: Cor 1=branca; 2= negra; 3=mestiça

Anexo 5-Doenças concomitantes e hábitos de vida

Amostras	Nome	GRUPOS	Cardiovascular	Sistema Nervoso Central	Sistema músculo-esquelético	Tabagismo	Etilismo
7	A M S	1	2	2	1	2	2
12	AM	1	1	1	1	2	2
33	AAC	1	1	1	1	2	2
46	JDV	1	2	1	1	2	2
53	HMM	1	2	1	1	1	2
69	MP	1	2	1	1	2	2
70	MAJ	1	1	1	1	2	2
14	JNP	1	2	1	2	2	2
55	NR	1	2	2	2	2	2
67	MLS	1	2	1	1	2	2
72	SOP	1	2	1	1	2	2
4	JB	1	1	2	1	2	2
1	IBF	1	2	2	2	2	2
6	TF	1	2	1	2	2	2
21	CP	1	2	2	2	1	2
28	DC	1	2	2	2	1	2
31	PM	1	2	2	2	2	2
23	HO	1	2	1	1	1	2
9	MSB	2	2	1	1	2	2
17	IHG	2	2	1	1	2	2
34	ADP	2	2	1	1	2	2
41	EG	2	2	2	1	2	2
52	MS	2	2	2	1	2	2
54	MLM	2	1	1	1	2	2
59	CP	2	2	1	1	2	2
64	MPS	2	2	1	1	2	2
66	MLA	2	1	1	1	2	2
5	LB	2	2	1	2	2	2
13	MLC	2	2	1	2	2	2
16	KY	2	2	1	2	2	2
48	MHC	2	2	2	2	2	2
74	DJ	2	2	2	1	2	2
39	BC	2	1	2	1	2	2
27	DS	2	2	2	1	2	2
18	JJS	2	2	1	2	2	2
30	OC	2	2	1	1	2	2
32	SR	2	2	2	1	2	2
37	JC	2		1	1	1	2
50	MCF	1	2	1	1	2	2
51	MCS	1	2	1	1	1	2
58	LL	1	2	2	1	2	2
3	APN	1	2	1	2	2	2
56	QGN	1	2	1	2	2	2
63	LG	1	2	1	2	2	2
71	RAS	1	1	1	1	2	2
73	VFSL	1	1	1	1	2	2
19	AS	1	2	1	1	2	2
20	JR	1	2	1	1	2	2
2	IFA	2	2	1	1	2	2
35	MED	2	2	2	1	2	2
40	EFA	2	2	1	1	2	2
45	HB	2	2	1	1	2	2
68	MOSM	2	2	1	1	2	2
42	EC	2	2	1	1	2	2
57	ZF	2	1	2	1	2	2
24	AP	2	2	1	2	2	2

Legenda: 1=sim; 2=não

Anexo 6-Medicações em uso

Amostras	Nome	GRUPOS	Ação Cardiovascular	Ação no SNC	Anticonvulsivantes
7	A M S	1	2	2	2
12	AM	1	1	1	2
33	AAC	1	1	1	2
46	JDV	1	2	1	2
53	HMM	1	2	1	1
69	MP	1	2	1	1
70	MAJ	1	1	2	2
14	JNP	1	2	2	2
55	NR	1	2	2	2
67	MLS	1	2	2	2
72	SOP	1	2	1	2
4	JB	1	1	2	2
1	IBF	1	2	2	2
6	TF	1	2	1	2
21	CP	1	2	2	2
28	DC	1	2	2	2
31	PM	1	2	2	2
23	HO	1	2	2	2
9	MSB	2	2	1	2
17	IHG	2	2	1	2
34	ADP	2	2	1	2
41	EG	2	2	2	2
52	MS	2	2	2	2
54	MLM	2	1	2	2
59	CP	2	2	2	2
64	MPS	2	2	1	2
66	MLA	2	1	1	2
5	LB	2	2	2	2
13	MLC	2	2	1	2
16	KY	2	2	2	2
48	MHC	2	2	2	2
74	DJ	2	2	2	2
39	BC	2	1	2	2
27	DS	2	2	2	2
18	JJS	2	2	1	2
30	OC	2	2	1	2
32	SR	2	2	2	2
37	JC	2			
50	MCF	1	2	1	2
51	MCS	1	2	1	2
58	LL	1	2	2	2
3	APN	1	2	2	2
56	QGN	1	2	1	1
63	LG	1	2	1	1
71	RAS	1	1	2	2
73	VFSL	1	1	1	2
19	AS	1	2	2	2
20	JR	1	2	2	2
2	IFA	2	2	1	2
35	MED	2	2	2	2
40	EFA	2	2	1	1
45	HB	2	2	1	2
68	MOSM	2	2	2	2
42	EC	2	2	1	2
57	ZF	2	1	2	2
24	AP	2	2	1	2

Legenda: 1=sim; 2=não

Anexo 7-Parâmetros laboratoriais basais

Amostras	Nome	GRUPOS	M1_25OHD (nmol/L)	M1_PTH (pg/ml)	M1_OC (ng/ml)	M1_CTX (ng/ml)	M1_TSH (uU/ml)
7	A M S	1	24,00	39,20	48,30	0,519	2,99
12	AM	1	31,00	62,15	48,59	0,627	8,31
33	AAC	1	40,00	54,95	40,77	0,596	1,89
46	JDV	1	39,25	74,08	40,64	0,370	1,80
53	HMM	1	25,25	162,70	56,31	1,060	1,80
69	MP	1	47,50	29,11	34,41	0,559	5,94
70	MAJ	1	38,00	39,52	28,70	0,200	1,15
14	JNP	1	31,75	60,99	61,13	0,632	3,67
55	NR	1	33,25	63,34	24,07	0,290	0,94
67	MLS	1	41,75	43,64	32,57	0,542	3,20
72	SOP	1	38,00	49,09	51,63	0,606	5,49
4	JB	1	26,25	126,60	33,78	0,299	1,01
1	IBF	1	20,25	66,33	41,82	0,462	2,87
6	TF	1	24,00	63,04	18,63	0,147	0,14
21	CP	1	37,75	42,31	10,74	0,232	1,02
28	DC	1	28,50	47,55	27,28	0,386	0,95
31	PM	1	39,75	44,43	19,39	0,277	3,70
23	HO	1	37,50	25,55	64,33	0,239	2,29
9	MSB	2	34,25	42,77	41,45	0,573	0,49
17	IHG	2	49,00	58,04	71,80	0,778	0,63
34	ADP	2	46,00	54,05	40,77	0,596	1,89
41	EG	2	45,75	52,32	30,44	0,347	4,42
52	MS	2	47,50	83,39	88,65	0,123	2,94
54	MLM	2	45,25	67,92	43,59	0,455	1,22
59	CP	2	45,50	44,21	51,88	0,495	1,42
64	MPS	2	40,50	158,10	76,31	0,663	1,28
66	MLA	2	36,25	52,46	30,05	0,283	2,54
5	LB	2	30,50	48,32	33,62	0,495	0,62
13	MLC	2	31,50	36,32	20,55	0,503	3,23
16	KY	2	20,25	78,34	30,15	0,345	0,97
48	MHC	2	46,00	32,29	17,42	0,333	5,36
74	DJ	2	28,50	82,11	20,56	0,281	2,01
39	BC	2	39,50	28,73	34,92	0,361	1,50
27	DS	2	48,50	58,14	32,73	0,644	1,30
18	JJS	2	45,25	47,05	19,22	0,331	1,18
30	OC	2	37,75	24,25	51,92	0,403	0,84
32	SR	2	30,75	43,04	12,33	0,102	2,47
37	JC	2	46,25	29,28	12,23	0,185	7,07
50	MCF	1	53,00	20,73	28,71	0,444	1,48
51	MCS	1	54,25	36,60	17,05	0,188	1,20
58	LL	1	56,25	22,72	42,38	0,407	6,86
3	APN	1	60,25	29,16	52,45	0,421	1,08
56	QGN	1	53,00	32,15	10,64	0,051	0,45
63	LG	1	54,50	63,76	13,26	0,354	0,72
71	RAS	1	54,00	83,12	28,23	0,445	1,62
73	VFSL	1	51,50	43,98	36,11	1,020	0,77
19	AS	1	68,75	32,44	24,45	0,200	0,72
20	JR	1	56,75	45,61	45,63	0,420	1,49
2	IFA	2	51,25	48,61	18,74	0,249	1,42
35	MED	2	63,75	28,00	36,13	0,415	8,80
40	EFA	2	58,25	55,52	53,02	0,302	2,04
45	HB	2	66,00	42,14	38,88	0,463	1,72
68	MOSM	2	54,00	65,98	48,25	0,598	4,70
42	EC	2	57,00	27,48	20,65	0,465	1,81
57	ZF	2	84,75	53,04	20,91	0,241	5,05
24	AP	2	58,00	41,74	23,16	0,137	11,80

Continuação

Amostras	Nome	GRUPOS	M1FA (U/L)	M1_Cr (mg/dl)	M1_Clearence de Cr (ml/min)
7	A M S	1	366	1,1	37,1
12	AM	1	203	1,1	38,1
33	AAC	1	151	1,8	22,0
46	JDV	1	83	1,2	35,5
53	HMM	1	253	1,1	50,2
69	MP	1	113	1,1	33,5
70	MAJ	1	216	1,1	36,9
14	JNP	1	209	1,1	51,1
55	NR	1	156	1,0	51,6
67	MLS	1	162	1,2	34,5
72	SOP	1	130	1,0	41,3
4	JB	1	116	0,9	62,9
1	IBF	1	186	0,8	58,7
6	TF	1	182	1,2	54,5
21	CP	1	109	1,5	30,2
28	DC	1	128	1,1	47,5
31	PM	1	122	1,3	43,7
23	HO	1	140	1,3	33,9
9	MSB	2	87	1,0	29,6
17	IHG	2	196	1,0	44,1
34	ADP	2	93	1,1	54,5
41	EG	2	163	1,2	45,6
52	MS	2	234	1,3	27,7
54	MLM	2	131	1,4	19,0
59	CP	2	191	1,4	
64	MPS	2	226	1,5	33,0
66	MLA	2	222	1,3	38,8
5	LB	2	161	1,2	47,3
13	MLC	2	122	0,7	50,0
16	KY	2	171	0,9	43,3
48	MHC	2		0,9	35,0
74	DJ	2	209	1,4	36,7
39	BC	2	192	1,1	34,7
27	DS	2	194	1,1	25,4
18	JJS	2	167	1,3	36,9
30	OC	2	252	1,3	59,8
32	SR	2	122	1,3	110,7
37	JC	2	280	1,1	55,4
50	MCF	1	128	1,2	50,9
51	MCS	1	171	1,3	31,8
58	LL	1	219	0,8	52,9
3	APN	1	117	1,5	18,1
56	QGN	1	181	1,0	69,5
63	LG	1	192	1,1	26,3
71	RAS	1	337	1,1	43,5
73	VFSL	1	113	1,8	
19	AS	1	118	1,5	48,6
20	JR	1	151	1,2	45,1
2	IFA	2	143	1,2	57,6
35	MED	2	161	1,5	34,6
40	EFA	2	245	1,1	43,1
45	HB	2	209	1,0	59,6
68	MOSM	2	203	1,3	16,7
42	EC	2	184	1,1	33,2
57	ZF	2	193	1,1	38,8
24	AP	2	131	1,4	32,6

Continuação

Amostras	Nome	GRUPOS	M1_Ca (mg/dl)	M1_P (mg/dl)	M1_Alb (g/dl)	M1_Ca++ (mmol/L)
7	A M S	1	9,1	3,2	4,3	1,26
12	AM	1	9,0	4,2	4,5	1,29
33	AAC	1	9,3	4,2	4,1	1,41
46	JDV	1	8,5	3,5	4,3	1,24
53	HMM	1	7,4	4,0	4,0	1,21
69	MP	1	7,9	3,2	3,2	1,24
70	MAJ	1	9,0	3,5	3,6	1,33
14	JNP	1	9,1	4,3	4,3	1,33
55	NR	1	8,3	4,5	4,2	1,27
67	MLS	1	9,2	3,5	4,0	1,22
72	SOP	1	8,2	4,4	3,5	1,22
4	JB	1	9,0	3,0	4,2	1,33
1	IBF	1	9,2	3,7	4,2	1,26
6	TF	1	9,0	3,5	3,9	1,30
21	CP	1	9,3	3,5	4,9	1,31
28	DC	1	8,9	3,1	4,3	1,27
31	PM	1	9,3	2,3	4,2	1,33
23	HO	1	9,1	3,5	4,8	1,27
9	MSB	2	8,5	2,9	3,8	1,28
17	IHG	2	9,1	3,9	4,2	1,32
34	ADP	2	8,6	3,3	4,0	1,23
41	EG	2	8,3	4,1	4,3	1,23
52	MS	2	9,2	4,0	4,0	1,37
54	MLM	2	7,9	4,1	3,8	1,25
59	CP	2	8,7	2,9	3,7	1,28
64	MPS	2	8,4	3,3	3,5	1,29
66	MLA	2	8,4	4,1	4,2	1,19
5	LB	2	9,0	2,8	4,3	1,23
13	MLC	2	9,2	4,1	4,6	1,30
16	KY	2	9,1	4,3	4,6	1,21
48	MHC	2	8,8	3,4	4,3	1,29
74	DJ	2	8,5	3,3	4,1	1,24
39	BC	2	8,9	3,6	4,2	1,29
27	DS	2	8,8	3,0	4,2	1,31
18	JJS	2	9,9	3,3	5,0	1,29
30	OC	2	9,1	2,6	4,2	1,32
32	SR	2	8,3	3,1	4,0	1,20
37	JC	2	8,9	3,6	4,5	1,28
50	MCF	1	8,7	3,7	4,4	1,27
51	MCS	1	8,4	4,4	4,1	1,31
58	LL	1	9,3	3,2	4,4	1,36
3	APN	1	9,0	4,2	4,6	1,27
56	QGN	1	8,5	3,3	4,4	1,29
63	LG	1	9,0	2,9	4,7	1,33
71	RAS	1	9,3	2,8	4,5	1,35
73	VFSL	1	8,3	4,2	3,5	1,25
19	AS	1	9,2	3,0	4,2	1,31
20	JR	1	9,4	2,9	4,6	1,33
2	IFA	2	9,2	3,3	4,6	1,28
35	MED	2	9,0	3,8	3,9	1,31
40	EFA	2	8,1	3,9	3,8	1,24
45	HB	2	9,1	3,8	4,5	1,32
68	MOSM	2	9,3	3,0	4,3	1,28
42	EC	2	8,2	4,7	4,1	1,22
57	ZF	2	8,8	4,1	4,4	1,35
24	AP	2	9,1	2,7	4,3	1,29

Anexo 8 - Parâmetros neuromusculares basais

Amostras	Nome	GRUPOS	M1_TUG (seg)	M1_FRT (cm)	M1_Quedas(6 m pré supl)	M1_Caiu (6 m pré-supl)
7	A M S	1	13	23,30	1	1,00
12	AM	1	26	9,25	2	1,00
33	AAC	1	33	22,16	5	1,00
46	JDV	1	26	22,50	5	1,00
53	HMM	1	57	9,40	10	1,00
69	MP	1	60	15,50	2	1,00
70	MAJ	1	46	15,83	1	1,00
14	JNP	1	12	32,30	5	1,00
55	NR	1	18	19,00	0	0,00
67	MLS	1	15	26,66	0	0,00
72	SOP	1			0	0,00
4	JB	1	19	24,83	2	1,00
1	IBF	1	16	16,33	0	0,00
6	TF	1	21	24,50	1	1,00
21	CP	1	13	15,50	0	0,00
28	DC	1	15	23,00	0	0,00
31	PM	1	24	24,70	0	0,00
23	HO	1	12	16,50	4	1,00
9	MSB	2	15	21,83	0	0,00
17	IHG	2	19	23,83	0	0,00
34	ADP	2	10	34,83	0	0,00
41	EG	2	9	19,60	1	1,00
52	MS	2	31	9,00	3	1,00
54	MLM	2	26	9,30	1	1,00
59	CP	2			0	0,00
64	MPS	2			0	0,00
66	MLA	2	31	5,83	0	0,00
5	LB	2	38	16,16	5	1,00
13	MLC	2	42		0	0,00
16	KY	2			0	0,00
48	MHC	2			0	0,00
74	DJ	2	21	18,50	0	0,00
39	BC	2	13	22,83	0	0,00
27	DS	2	12	20,30	5	1,00
18	JJS	2	44	26,50	2	1,00
30	OC	2	22	17,83	0	0,00
32	SR	2			0	0,00
37	JC	2	16	12,66	10	1,00
50	MCF	1	17	25,00	1	1,00
51	MCS	1			4	1,00
58	LL	1	10	13,66	5	1,00
3	APN	1	22	22,60	2	1,00
56	QGN	1	10	21,30	1	1,00
63	LG	1			0	0,00
71	RAS	1			1	1,00
73	VFSL	1			2	1,00
19	AS	1	28	21,16	3	1,00
20	JR	1	24	10,50	6	1,00
2	IFA	2	12	27,00	1	1,00
35	MED	2	23	23,00	0	0,00
40	EFA	2	16	11,50	1	1,00
45	HB	2	87		7	1,00
68	MOSM	2	75	8,16	0	0,00
42	EC	2	28	13,50	2	1,00
57	ZF	2	22	13,00	1	1,00
24	AP	2	13	20,00	2	1,00

Legenda: Caiu 1,00= sim; 0,00=não

Continuação

Amostras	Nome	GRUPOS	M1_BSSAb (cm)	M1_BSFAb (cm)	M1_BSSFe (cm)	M1_BSFFe (cm)	M1_BSI (cm)
7	A M S	1	1,7	1,60	1,4	0,40	1,28
12	AM	1	1,7	2,60	2,6	6,75	3,40
33	AAC	1	3,0	1,90	2,7	1,55	2,28
46	JDV	1	1,8	1,05	2,0	1,20	1,50
53	HMM	1	2,0	2,30	1,2	2,80	2,08
69	MP	1	1,1	1,00	1,5	3,10	1,68
70	MAJ	1	0,9	1,30	1,8	0,40	1,10
14	JNP	1	1,8	1,70	2,3	1,40	1,80
55	NR	1	1,0	0,58	2,7	0,70	1,22
67	MLS	1	0,7	0,85	1,0	0,55	0,76
72	SOP	1					
4	JB	1	1,8	0,75	2,8	1,55	1,71
1	IBF	1	1,6	2,65	3,3	4,75	3,08
6	TF	1	1,6	1,50	2,1	3,90	2,28
21	CP	1	1,9	2,30	2,2	2,00	2,10
28	DC	1	1,1	1,00	1,2	0,55	0,94
31	PM	1	1,2	0,60	1,1	0,65	0,89
23	HO	1	1,3	1,70	1,6	1,60	1,55
9	MSB	2	0,8	2,40	1,6	1,40	1,55
17	IHG	2	1,2	1,35	1,5	0,95	1,25
34	ADP	2	2,2	0,50	1,2	0,40	1,05
41	EG	2	2,6	4,50	3,7	4,00	3,68
52	MS	2	2,7	1,50	3,0	3,30	2,60
54	MLM	2	1,3	0,90	1,9	1,05	1,29
59	CP	2					
64	MPS	2					
66	MLA	2	1,7	2,00	1,0	0,85	1,38
5	LB	2	1,9	2,20	3,9	3,10	2,78
13	MLC	2					
16	KY	2					
48	MHC	2					
74	DJ	2	1,5	2,40	2,0	2,80	2,16
39	BC	2	0,8	0,35	1,0	0,40	0,64
27	DS	2	1,2	1,85	2,1	1,70	1,70
18	JJS	2	1,3	0,40	1,5	2,80	1,49
30	OC	2	1,7	2,80	2,5	3,10	2,51
32	SR	2					
37	JC	2	2,6	2,20	4,1	9,80	4,68
50	MCF	1	1,4	0,65	2,2	2,05	1,55
51	MCS	1					
58	LL	1	1,3	1,30	1,0	0,80	1,09
3	APN	1	2,1	3,20	2,5	5,90	3,43
56	QGN	1	2,5	3,40	2,9	2,20	2,75
63	LG	1					
71	RAS	1					
73	VFSL	1					
19	AS	1	1,7	0,60	3,4	2,25	1,99
20	JR	1	1,7	1,10	1,7	1,50	1,50
2	IFA	2	1,8	1,90	1,6	2,20	1,85
35	MED	2	1,4	2,85	1,5	0,95	1,66
40	EFA	2	1,2	0,75	1,9	0,85	1,16
45	HB	2	2,1	1,85	2,3	3,35	2,40
68	MOSM	2	2,2	2,30	2,2	1,85	2,11
42	EC	2	0,9	0,40	3,7	5,15	2,53
57	ZF	2	2,2	1,85	2,1	2,55	2,16
24	AP	2	1,5	1,65	1,8	2,80	1,93

Continuação

Amostras	Nome	GRUPOS	M1_Fqua (Kg)	M1_Fjoe (Kg)	M1_MSI (Kg)
7	A M S	1	13,5	10,7	12,10
12	AM	1	5,5	3,7	4,60
33	AAC	1	7,7	12,5	10,10
46	JDV	1	10,1	8,3	9,20
53	HMM	1	7,5	13,1	10,30
69	MP	1	6,2	6,4	6,30
70	MAJ	1	5,8	9,5	7,65
14	JNP	1	10,3	11,9	11,10
55	NR	1	7,7	9,8	8,75
67	MLS	1	9,4	8,8	9,10
72	SOP	1			
4	JB	1	10,6	16,7	13,65
1	IBF	1	13,8	11,9	12,85
6	TF	1	14,5	9,9	12,20
21	CP	1	14,6	15,1	14,85
28	DC	1	14,8	17,0	15,90
31	PM	1	16,7	22,0	19,35
23	HO	1	16,9	17,1	17,00
9	MSB	2	8,9	11,8	10,35
17	IHG	2	13,4	21,4	17,40
34	ADP	2	12,0	18,2	15,10
41	EG	2	10,6	13,9	12,25
52	MS	2	7,6	8,1	7,85
54	MLM	2	7,2	8,4	7,80
59	CP	2			
64	MPS	2			
66	MLA	2	6,6	9,1	7,85
5	LB	2	9,3	10,2	9,75
13	MLC	2	6,4	12,5	9,45
16	KY	2			
48	MHC	2			
74	DJ	2	17,3	15,8	16,55
39	BC	2	10,5	10,6	10,55
27	DS	2	10,2	14,4	12,30
18	JJS	2	11,9	7,7	9,80
30	OC	2	15,9	13,9	14,90
32	SR	2			
37	JC	2	11,3	10,9	11,10
50	MCF	1	12,6	15,4	14,00
51	MCS	1			
58	LL	1	12,4	9,5	10,95
3	APN	1	11,7	14,8	13,25
56	QGN	1	7,6	17,2	12,40
63	LG	1			
71	RAS	1			
73	VFSL	1			
19	AS	1	12,8	13,9	13,35
20	JR	1	12,4	5,3	8,85
2	IFA	2	13,6	17,4	15,50
35	MED	2	12,1	8,6	10,35
40	EFA	2	9,6	11,3	10,45
45	HB	2	5,7	8,2	6,95
68	MOSM	2	7,7	7,5	7,60
42	EC	2	9,8	13,9	11,85
57	ZF	2	9,4	6,7	8,05
24	AP	2	15,7	16,0	15,85

Anexo 9 – Parâmetros laboratoriais (2 meses pós-suplementação)

Amostras	Nome	GRUPOS	M2_25OHD (nmol/L)	M2_PTH (pg/ml)	M2_OC (ng/ml)	M2_CTX (ng/ml)	M2_FA (U/L)
7	A M S	1	50,75	42,75	33,28	0,371	418
12	AM	1	27,50	36,80	24,25	0,314	264
33	AAC	1	74,50	30,37	27,78	0,380	132
46	JDV	1	74,25	57,63	40,33	0,373	159
53	HMM	1	56,50	26,79	33,19	0,157	157
69	MP	1	84,75	25,25	23,53	0,346	130
70	MAJ	1	77,50	53,86	38,41	0,463	228
14	JNP	1					
55	NR	1	49,00	44,37	15,81	0,271	158
67	MLS	1	80,00	25,33	24,29	0,403	119
72	SOP	1	49,25	35,25	36,32	0,268	146
4	JB	1	84,50	50,53	20,85	0,115	123
1	IBF	1	34,00	39,47	25,94	0,420	170
6	TF	1	51,50	23,83	9,37	0,050	
21	CP	1	73,50	27,87	18,25	0,218	135
28	DC	1	54,50	39,61	19,50	0,298	127
31	PM	1	113,00	31,86	12,78	0,121	132
23	HO	1	75,50	65,04	16,52	0,203	183
9	MSB	2	80,25	35,68	22,40	0,299	127
17	IHG	2	91,00	16,40	55,89	0,435	278
34	ADP	2	137,75	40,46	17,02	0,091	100
41	EG	2	114,00	29,43	24,65	0,187	163
52	MS	2	101,25	65,97	56,33	0,647	187
54	MLM	2		33,64	25,31	0,231	165
59	CP	2					
64	MPS	2	89,00	101,60	54,73	0,412	269
66	MLA	2	118,25	39,02	27,00	0,211	194
5	LB	2	86,00	29,2	16,00	0,169	196
13	MLC	2	100,00	20,96	17,50	0,446	144
16	KY	2	86,75	32,04	31,64	0,341	205
48	MHC	2					
74	DJ	2	89,75	49,98	17,41	0,178	199
39	BC	2	93,75	22,71	31,43	0,403	186
27	DS	2	113,75	28,43	25,17	0,381	173
18	JJS	2	83,25	24,19	13,84	0,190	163
30	OC	2	109,00	13,61	34,43	0,342	267
32	SR	2	62,00	26,99	10,62	0,092	147
37	JC	2					
50	MCF	1	76,00	8,03	18,39	0,251	117
51	MCS	1	68,25	23,24	11,09	0,063	166
58	LL	1	71,75	20,47	48,43	0,876	242
3	APN	1	90,50	21,76	41,14	0,521	180
56	QGN	1					
63	LG	1	60,50	40,89	17,00	0,407	
71	RAS	1	79,75	66,49	17,44	0,231	478
73	VFSL	1	53,75	23,90	16,37	0,925	128
19	AS	1	115,50	24,88	16,14	0,102	115
20	JR	1	167,00	42,22	22,91	0,311	208
2	IFA	2	87,50	48,00	13,00	0,100	189
35	MED	2	100,25	15,51	25,75	0,210	122
40	EFA	2	146,25	42,36	42,47	0,201	274
45	HB	2	99,50	25,85	36,41	0,512	201
68	MOSM	2	106,25	33,25	32,91	0,453	209
42	EC	2	101,50	17,82	16,38	0,462	219
57	ZF	2	134,50	35,60	16,38	0,246	179
24	AP	2	98,25	30,10	22,32	0,210	130

continuação

Amostras	Nome	GRUPOS	M2_Cr (mg/dl)	M2_Ca (mg/dl)	M2_P (mg/dl)	M2_Alb (g/dl)	M2_Ca++ (mmol/L)
7	A M S	1	1,0	9,7	3,4	4,5	1,20
12	AM	1	1,3	9,8	4,0	4,4	1,25
33	AAC	1	1,5	10,2	3,9	4,2	1,39
46	JDV	1	1,4	9,7	3,4	4,3	1,21
53	HMM	1	1,2	9,8	4,5	4,0	1,29
69	MP	1	1,0	8,8	3,2	3,1	1,22
70	MAJ	1	1,1	10,6	4,4	4,1	1,33
14	JNP	1					
55	NR	1	0,9	9,5	4,4	4,2	1,30
67	MLS	1	1,2	9,9	4,1	4,0	1,25
72	SOP	1	1,1	9,4	4,5	4,0	1,30
4	JB	1	1,0	9,5	3,1	3,9	1,24
1	IBF	1	0,9	9,5	3,5	4,5	1,21
6	TF	1					
21	CP	1	1,4	9,7	3,5	4,6	1,27
28	DC	1	1,0	9,3	3,1	4,4	1,23
31	PM	1	1,2	9,8	2,1	4,4	1,35
23	HO	1	1,3	8,8	2,8	4,3	1,14
9	MSB	2	1,1	9,3	2,9	4,2	1,25
17	IHG	2	1,0	9,8	3,9	4,0	1,35
34	ADP	2	1,0	10,1	4,0	4,1	1,34
41	EG	2	1,3	9,9	3,9	4,4	1,30
52	MS	2	1,2	10,4	3,8	4,5	1,31
54	MLM	2	1,1	9,6	3,5	4,3	1,18
59	CP	2					
64	MPS	2	1,2	9,2	3,5	3,8	1,26
66	MLA	2	1,0	8,9	3,6	4,2	1,21
5	LB	2	1,0	9,0	3,4	4,3	1,24
13	MLC	2	0,8	9,8	4,1	4,8	1,28
16	KY	2	1,1	9,2	4,4	4,4	1,22
48	MHC	2					
74	DJ	2	1,1	9,6	4,2	4,0	1,31
39	BC	2	1,0	10,0	3,4	4,5	1,30
27	DS	2	1,0	10,2	3,7	4,3	1,29
18	JJS	2	1,2	10,0	3,3	4,4	1,30
30	OC	2	1,3	10,5	3,0	4,4	1,33
32	SR	2	1,0	9,3	2,8	4,3	1,23
37	JC	2					
50	MCF	1	1,0	10,0	3,5	4,3	1,27
51	MCS	1	1,2	10,1	3,6	4,5	1,28
58	LL	1	0,8	10,3	3,5	4,3	1,36
3	APN	1	1,4	9,4	4,0	4,5	1,26
56	QGN	1					
63	LG	1					1,28
71	RAS	1	1,1	10,2	3,4	4,1	1,30
73	VFSL	1	1,4	9,1	3,6	3,5	1,23
19	AS	1	1,6	9,1	3,1	4,3	1,27
20	JR	1	1,4	9,5	2,5	4,3	1,29
2	IFA	2	1,2	9,6	3,7	4,7	1,26
35	MED	2	1,2	9,9	3,9	4,0	1,27
40	EFA	2	1,1	9,3	3,8	4,0	1,11
45	HB	2	0,8	10,1	3,5	4,5	1,33
68	MOSM	2	1,2	10,1	3,6	4,3	1,35
42	EC	2	1,0	9,4	4,4	4,2	1,26
57	ZF	2	1,2	10,2	4,1	4,5	1,30
24	AP	2	1,2	9,6	3,2	4,4	1,26

Anexo 10 – Parâmetros laboratoriais (6 meses pós-suplementação)

Amostras	Nome	GRUPOS	M3_25OHD (nmol/L)	M3_PTH (pg/ml)	M3_OC (ng/ml)	M3_CTX (ng/ml)	M3_FA (U/L)
7	A M S	1	41,30	58,11	39,69	0,505	409
12	AM	1	28,00	91,42	36,73	0,640	286
33	AAC	1	67,30	24,32	21,18	0,191	130
46	JDV	1	107,80	52,73	22,95	0,319	155
53	HMM	1	24,80	101,50	28,09	0,348	186
69	MP	1	77,30	23,84	17,61	0,250	125
70	MAJ	1					
14	JNP	1					
55	NR	1	33,50	54,23	18,87	0,311	188
67	MLS	1	57,50	42,40	23,98	0,346	141
72	SOP	1	25,80	79,41	40,27	0,667	139
4	JB	1	72,80	88,99	24,52	0,198	147
1	IBF	1	23,50	82,21	35,07	0,546	160
6	TF	1	69,80	34,29	17,24	0,120	151
21	CP	1	62,50	49,67	16,24	0,177	136
28	DC	1	51,00	44,10	34,28	0,443	112
31	PM	1	48,00	40,86	9,97	0,092	108
23	HO	1	58,00	59,24	14,61	0,157	214
9	MSB	2	102,80	40,13	21,77	0,231	123
17	IHG	2	73,50	40,59	40,17	0,584	267
34	ADP	2	106,50	22,37	17,10	0,139	119
41	EG	2	94,80	50,87	24,41	0,267	160
52	MS	2	66,50	60,31	45,07	0,497	178
54	MLM	2	62,00	38,03	29,16	0,404	181
59	CP	2					
64	MPS	2	88,30	151,60	49,11	0,459	215
66	MLA	2	79,80	33,76	17,53	0,078	183
5	LB	2	63,80	77,68	22,07	0,309	231
13	MLC	2	82,30	36,07	17,10	0,330	147
16	KY	2	77,30	59,09	24,77	0,411	
48	MHC	2	79,00				150
74	DJ	2	87,20	62,96	14,05	0,142	164
39	BC	2	102,00	36,20	33,46	0,275	209
27	DS	2	97,80	55,59	21,02	0,319	147
18	JJS	2	74,30	64,35	8,98	0,202	165
30	OC	2	69,30	21,63	10,77	0,114	246
32	SR	2	52,30	43,44	12,28	0,118	150
37	JC	2					
50	MCF	1					
51	MCS	1	50,20	42,26	10,45	0,127	168
58	LL	1	52,30	29,23	50,54	0,891	216
3	APN	1	48,80	47,47	48,24	0,695	145
56	QGN	1	75,20	29,48	40,60	0,504	185
63	LG	1	44,80	66,58	24,26	0,462	178
71	RAS	1	51,80	92,95	21,07	0,154	193
73	VFSL	1	76,80	33,01	18,00	0,870	129
19	AS	1	91,30	25,39	14,08	0,340	104
20	JR	1	49,50	85,99	23,22	0,265	189
2	IFA	2	96,80	76,07	17,61	0,203	176
35	MED	2	91,30	31,90	19,15	0,173	133
40	EFA	2	94,00	113,00	43,05	0,215	206
45	HB	2	73,30	36,52	46,01	0,621	228
68	MOSM	2	90,80	40,79	32,22	0,496	176
42	EC	2	103,00	27,48	17,33	0,590	203
57	ZF	2	86,00	41,42	14,99	0,117	161
24	AP	2	100,30	59,66	21,03	0,194	131

Continuação

Amostras	Nome	GRUPOS	M3_Cr (mg/dl)	M3_Ca (mg/dl)	M3_P (mg/dl)	M3_Alb (g/dl)	M3_Ca++ (mmol/L)
7	A M S	1	0,9	9,3	3,8	4,4	1,24
12	AM	1	1,1	8,8	3,5	4,4	1,36
33	AAC	1	1,4	10,0	3,5	4,1	1,36
46	JDV	1	1,3	8,8	3,6	4,2	1,26
53	HMM	1	1,1	8,7	3,4	4,1	1,22
69	MP	1	0,9	8,5	3,0	3,1	1,31
70	MAJ	1					
14	JNP	1					
55	NR	1	1,0	8,9	3,5	4,4	1,28
67	MLS	1	1,1	9,4	3,4	4,1	1,27
72	SOP	1	0,9	8,3	3,5	3,9	1,19
4	JB	1	0,9	9,4	3,0	4,2	1,36
1	IBF	1	0,8	9,2	3,6	4,5	1,21
6	TF	1	1,2	9,2	4,8	3,3	1,36
21	CP	1	1,2	9,3	3,3	4,9	1,26
28	DC	1	1,0	8,4	2,9	4,4	1,24
31	PM	1	1,1	9,1	3,2	4,4	1,34
23	HO	1	1,1	9,3	3,5	4,9	1,26
9	MSB	2	1,0	9,3	3,0	4,1	1,31
17	IHG	2	0,9	9,1	3,6	4,3	1,32
34	ADP	2	0,9	8,8	3,4	3,8	1,24
41	EG	2	1,2	9,0	3,6	4,3	1,19
52	MS	2	1,1	9,2	3,6	4,3	1,36
54	MLM	2	0,9	9,0	3,7	4,2	1,25
59	CP	2					
64	MPS	2	1,1	9,0	3,2	4,0	1,28
66	MLA	2	1,0	8,7	4,4	4,1	1,24
5	LB	2	1,1	9,2	2,7	4,6	1,20
13	MLC	2	0,7	9,4	3,8	4,5	1,32
16	KY	2					1,17
48	MHC	2	0,9	9,8	4,1	4,1	1,26
74	DJ	2	1,0	9,1	3,1	4,0	1,21
39	BC	2	1,2	9,6	3,5	4,4	1,29
27	DS	2	0,9	8,7	3,0	4,0	1,25
18	JJS	2	1,1	8,8	2,7	3,9	1,24
30	OC	2	1,2	9,1	2,7	4,2	1,30
32	SR	2	1,0	8,3	3,3	3,9	1,18
37	JC	2					
50	MCF	1					
51	MCS	1	1,1	8,9	3,1	4,2	1,22
58	LL	1	0,8	9,2	3,4	4,1	1,33
3	APN	1	1,1	8,8	4,0	4,4	1,31
56	QGN	1	1,1	9,0	3,5	4,2	1,28
63	LG	1	0,9	8,8	3,1	4,1	1,30
71	RAS	1	1,0	8,9	2,7	4,0	1,27
73	VFSL	1	1,1	7,3	3,0	2,8	1,17
19	AS	1	1,3	9,4	3,1	4,1	1,41
20	JR	1	1,1	8,4	2,7	3,8	1,27
2	IFA	2	1,2	9,4	3,2	4,8	1,27
35	MED	2	1,2	9,1	3,6	4,2	1,20
40	EFA	2	1,2	8,4	3,3	3,9	1,19
45	HB	2	0,9	9,5	3,6	4,3	1,32
68	MOSM	2	1,0	9,1	2,9	4,1	1,27
42	EC	2	1,0	8,8	3,9	4,0	1,24
57	ZF	2	1,2	9,5	3,9	4,3	1,29
24	AP	2	1,2	8,7	3,0	4,5	1,25

Anexo 11 – Parâmetros neuromusculares (6 meses pós-suplementação)

Amostras	Nome	GRUPOS	M2_TUG (seg)	M2_FRT (cm)	M2_Quedas(6m pós-supl)	M2_Caiu (6 m pós-supl)
7	A M S	1	18,7	23,3	0	0,00
12	AM	1	33,3	20,5	0	0,00
33	AAC	1			0	0,00
46	JDV	1	22,2	26,6	1	1,00
53	HMM	1	32,0	14,5	2	1,00
69	MP	1	40,0	14,0	1	1,00
70	MAJ	1			1	1,00
14	JNP	1				
55	NR	1	16,8	20,5	0	0,00
67	MLS	1	15,0	33,5	0	0,00
72	SOP	1			0	0,00
4	JB	1	21,2	31,0	1	1,00
1	IBF	1	21,4	15,6	0	0,00
6	TF	1	22,5	24,5	0	0,00
21	CP	1	13,5	18,2	0	0,00
28	DC	1	14,2	17,8	0	0,00
31	PM	1	27,3	26,4	0	0,00
23	HO	1	15,3	20,0	0	0,00
9	MSB	2	20,1	17,4	0	0,00
17	IHG	2	20,6	22,9	1	1,00
34	ADP	2	11,9	45,0	0	0,00
41	EG	2	12,3	27,8	0	0,00
52	MS	2	32,0		0	0,00
54	MLM	2			4	1,00
59	CP	2			0	0,00
64	MPS	2			0	0,00
66	MLA	2	25,7	26,5	0	0,00
5	LB	2	35,0	22,8	0	0,00
13	MLC	2	39,0		0	0,00
16	KY	2			0	0,00
48	MHC	2			0	0,00
74	DJ	2	16,0	14,2	0	0,00
39	BC	2	10,3	21,0	0	0,00
27	DS	2			0	0,00
18	JJS	2			0	0,00
30	OC	2	19,2	15,2	0	0,00
32	SR	2			0	0,00
37	JC	2			1	1,00
50	MCF	1			0	0,00
51	MCS	1			0	0,00
58	LL	1	11,9	21,6	0	0,00
3	APN	1	25,0	22,6	0	0,00
56	QGN	1	10,2	26,0	2	1,00
63	LG	1			0	0,00
71	RAS	1			1	1,00
73	VFSL	1			2	1,00
19	AS	1	26,8	17,0	0	0,00
20	JR	1	33,4	25,8	2	1,00
2	IFA	2	11,2	22,6	0	0,00
35	MED	2	17,5	28,1	0	0,00
40	EFA	2	17,5	12,7	0	0,00
45	HB	2			0	0,00
68	MOSM	2			2	1,00
42	EC	2		28,8	0	0,00
57	ZF	2	21,5	24,9	0	0,00
24	AP	2			0	0,00

Legenda: Caiu 1,00= sim; 0,00=não

Continuação

Amostras	Nome	GRUPOS	M2_BSSAb (cm)	M2_BSFAb (cm)	M2_BSSFe (cm)	M2_BSFFe (cm)	M2_BSI (cm)
7	A M S	1	1,4	0,65	1,60	0,40	1,02
12	AM	1	1,7	1,60	3,00	2,90	2,30
33	AAC	1					
46	JDV	1	1,1	1,80	1,80	0,70	1,35
53	HMM	1	1,7	0,60	1,60	0,60	1,13
69	MP	1	1,1	0,90	2,80	1,20	1,50
70	MAJ	1					
14	JNP	1					
55	NR	1	0,8	0,25	1,80	0,10	0,73
67	MLS	1	0,8	0,95	1,85	0,35	0,99
72	SOP	1					
4	JB	1	1,9	0,90	1,70	1,90	1,60
1	IBF	1	1,6	1,95	1,75	1,45	1,69
6	TF	1	2,1	2,20	2,70	1,30	2,08
21	CP	1	1,8	0,70	2,00	0,20	1,18
28	DC	1	1,2	1,60	1,60	2,40	1,70
31	PM	1	1,3	0,45	0,80	0,60	0,79
23	HO	1	1,1	1,50	1,15	1,55	1,33
9	MSB	2	0,5	1,40	0,70	1,80	1,10
17	IHG	2	1,1	0,30	0,95	0,55	0,73
34	ADP	2	2,0	1,15	1,60	0,80	1,38
41	EG	2	2,5	2,30	2,20	2,60	2,40
52	MS	2	1,7	3,20	2,15	2,60	2,41
54	MLM	2	1,8	2,70	2,30	2,40	2,30
59	CP	2					
64	MPS	2					
66	MLA	2	1,4	1,50	2,15	1,35	1,60
5	LB	2	2,1	0,45	1,65	0,55	1,18
13	MLC	2					
16	KY	2					
48	MHC	2					
74	DJ	2	1,6	1,00	1,70	1,75	1,51
39	BC	2	1,4	0,20	0,60	0,15	0,59
27	DS	2					
18	JJS	2					
30	OC	2	2,0	1,10	2,40	1,90	1,85
32	SR	2					
37	JC	2					
50	MCF	1					
51	MCS	1					
58	LL	1	1,2	0,15	1,25	0,25	0,71
3	APN	1	1,7	1,55	1,65	1,60	1,63
56	QGN	1	2,6	0,70	4,00	2,60	2,48
63	LG	1					
71	RAS	1					
73	VFSL	1					
19	AS	1	1,5	1,50	1,60	1,00	1,39
20	JR	1	1,9	1,10	1,20	1,30	1,38
2	IFA	2	1,5	0,95	1,10	2,10	1,41
35	MED	2	0,9	0,60	1,50	2,40	1,35
40	EFA	2	1,5	0,15	1,75	1,25	1,15
45	HB	2					
68	MOSM	2					
42	EC	2	1,2	0,40	1,45	0,70	0,94
57	ZF	2	0,9	0,55	1,20	0,50	0,78
24	AP	2					

Continuação

Amostras	Nome	GRUPOS	M2_Fqua (Kg)	M2_Fjoe (Kg)	M2_MSI (Kg)
7	A M S	1	14,0	13,7	13,85
12	AM	1	3,9	3,5	3,70
33	AAC	1			
46	JDV	1	10,3	12,5	11,40
53	HMM	1	8,8	15,7	12,25
69	MP	1	9,6	10,3	9,95
70	MAJ	1			
14	JNP	1			
55	NR	1	7,2	9,3	8,25
67	MLS	1	10,5	11,3	10,90
72	SOP	1			
4	JB	1	10,3	20,8	15,55
1	IBF	1	13,2	12,9	13,05
6	TF	1	13,9	14,2	14,05
21	CP	1	14,2	15,6	14,90
28	DC	1	18,2	17,9	18,05
31	PM	1	14,2	26,3	20,25
23	HO	1	13,8	15,4	14,60
9	MSB	2	10,4	12,2	11,30
17	IHG	2	12,7	21,9	17,30
34	ADP	2	12,8	18,8	15,80
41	EG	2	12,7	17,5	15,10
52	MS	2	11,3	17,8	14,55
54	MLM	2	7,6	8,7	8,15
59	CP	2			
64	MPS	2			
66	MLA	2	10,8	9,7	10,25
5	LB	2	12,4	14,3	13,35
13	MLC	2	9,3	14,9	12,10
16	KY	2			
48	MHC	2			
74	DJ	2	18,3	24,0	21,15
39	BC	2	13,8	11,7	12,75
27	DS	2			
18	JJS	2			
30	OC	2	16,0	15,3	15,65
32	SR	2			
37	JC	2			
50	MCF	1			
51	MCS	1			
58	LL	1	9,8	9,8	9,80
3	APN	1	8,7	14,0	11,35
56	QGN	1			
63	LG	1			
71	RAS	1		0,0	
73	VFSL	1			
19	AS	1	12,5	15,2	13,85
20	JR	1	8,4	5,2	6,80
2	IFA	2	13,7	21,7	17,70
35	MED	2	12,8	16,1	14,45
40	EFA	2	10,9	11,8	11,35
45	HB	2			
68	MOSM	2			
42	EC	2	12,7	16,2	14,45
57	ZF	2	10,0	10,2	10,10
24	AP	2			

1. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1678S-188S.
2. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989;320:980-991.
3. Nordin BEC, Need AG. The relation between serum calcidiol and calcitriol. *BoneKey-Osteovision* 2005;2:7-16. Disponível em URL: <http://www.bonekey-ibms.org/cgi/content/full/ibmske;2/5/7>
4. Basha B, Rao DS, Han Z-H, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 2000;108:296-300.
5. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1129-1133.
6. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and high hip fracture risk: the Decalys II Study. *Osteoporos Int* 2002;13:257-264.
7. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265-281.
8. Curry OB, Basten JF, Francis MJ, Smith R. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D deficient rabbits. *Nature* 1974;249:83-84.

9. Pointon JJ, Francis MJ, Smith R. Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle Clin Sci 1979;57:257-263.
10. Bolland R, de Boland AR, Ritz E, Hasselbach W. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on sarcoplasmic reticulum calcium transport in strontium fed rats. Calcif Tissue Int 1983;35:190-194.
11. Sorensen OH, Lund B, Saltin B, Andersen RB, Hjorth L, Melsen F, et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. Clin Sci 1979;56:157-61.
12. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. J Biol Chem 1985;260:8882-8891.
13. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. Endocrinology 2003;144:5138-5144.
14. Bischoff-Ferrari, Borchers M, Gudat F, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. J Bone Miner Res 2004;19:265-269.
15. Maeda SS, Kunii I, Hayashi L, Pereira RL, Vieira JGH, Lazaretti Castro M. Influência dos aspectos ocupacionais e da sazonalidade nas concentrações de 25-hidroxivitamina D (25OHD) em população idosa saudável da cidade de São Paulo. Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48(supp 1)S503.

16. 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;86:1212-1221.
17. Saraiva GL, Lazaretti-Castro M. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. No prelo 2006.
18. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Quirino LM, Vieira JGH, Kunii I, Hayashi LF, Corrêa MP, Lazaretti-Castro M. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxivitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 ° 34'S),Brazil. *Osteoporos Int* 2005;16:1649-1654.
19. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* 2002;22:309-323.
20. Lord SR, Rogers MW, Howland A, Fitzpatrick R Lateral stability, sensorimotor function and falls in older people. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1077-1081.
21. Bischoff HA, Stähelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, Akos R, Conzelmann M, Dick W, Theiler R. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing* 2003;32:315-320.

22. Lord SR, Ward JA, Williams P, Anstey K. Physiological factors associated with falls on older community-dwelling women. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1110-1117.
23. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-1707.
24. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-758.
25. Dukas L, Stähelin HB, Schacht E, Bischoff HA. Better functional mobility in community-dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to daily calcium intake. *J Nutr Health Aging* 2005;9:347-351.
26. Bischoff HA, Stähelin HB, Urscheler N, Ehsrsam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, Tyndall A, Theiler R. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:54-58.
27. Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SDH, Swift CG, Allain TJ. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002;17:891-897.
28. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinant of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-5772.
29. Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the

- prospective population-based OPRA study of elderly women. *Osteoporos Int* 2005;16:1425-1431.
30. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, Lazarescu AD, Pollähne W. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:87-92.
31. Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Med DG, Walton SL, Chick P, Di Carantonio M, Zajac JD, Flicker L. 1999 Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 47:1195-1201.
32. Pedrosa MA, Castro ML. Role of vitamin D in the neuro-muscular function. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:495-502.
33. Boonen S, Lysens R, Verbeke G, Joosten E, Dejaeger E, Pelemans W, Flamaing J, Bouillon R. Relationship between age-associated endocrine deficiencies and muscle function in elderly women: a cross-sectional study. *Age and Ageing* 1998;27:449-454.
34. Verreault R, Semba RD, Volpato S, Ferruci L, Fried LP, Guralnick JA. Low serum vitamin D does not predict new disability or loss of muscle strength in older women. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:912-917.
35. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642.
36. 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 and older. *N Engl J Med* 1997;337:670-676.

37. Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging (Milano)* 2000;12:455-460.
38. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, 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;15:1113-1118.
39. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew AR, Conzelmann M. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-351.
40. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalmann B, Stähelin HB. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 Mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:230-236.
41. Dhesi JK, Jackson SDH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, Allain TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall *Age and Ageing* 2004;33:589-595.
42. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;166:424-430.
43. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and

- supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;30:330.
44. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-1628.
45. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee Hm, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143:1129-1136.
46. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-406.
47. 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;84:18-28.
48. Canto-Costa MHS, Kunii I, Hauache OM. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:91-98.
49. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
50. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:611-614.
51. Buchner DM, Hornbrook MC, Kutner NG, Tinetti ME, Ory MG, Mulrow CD, Schechtman KB, Gerety MB, Fiatarone MA, Wolf SL. Development of the

- common data base for the FICSIT trials. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:297-308.
52. Wang CY, Olson SL, Protas EJ. Test-retest strength reliability: hand-held dynamometry in community-dwelling elderly fallers. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:811-815.
53. Lord SR, Castell S. Physical activity program for older persons: effect on balance, strength, neuromuscular control, and reaction time. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:648-652.
54. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-148.
55. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol* 1990;45:M192-197.
56. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
57. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Sanders KM, Seeman E, Pasco JR, Schneider HA, Nicholson GC. Seasonal periodicity of serum vitamin d and parathyroid hormone, resorption, and fractures: The Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:752-758
58. 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;88:3501-3504.
59. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Eriksen EF. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Intern* 2000;66:419-624.

60. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
61. Pleasure D, Wyszynk B, Summer A, Schotland D, Feldmann B, Nugent N, Hitz K, Goodman DB. Skeletal muscle calcium metabolism and contractile force in vitamin D-deficient chicks. *J Clin Invest* 1979;64:1157-1167.
62. Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D depleted rats. *Kidney International* 1978;13:189-93.
63. Garber AJ. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1983;71:1806-1821.
64. Baczynski R, Massry SG, Magott M, El-Belbessi S, Kohan R, Braulbar N. Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. *Kidney Int* 1985;28:722-727.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)