

Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença

revisão

RESUMO

A pré-vitamina D é produzida na pele, onde, através de foto-reação mediada pela luz solar, isomeriza-se em vitamina D. É metabolizada no fígado em 25-hidroxitamina D. Esta é o substrato para a formação do verdadeiro hormônio, a 1,25-dihidroxitamina D, que ocorre sob a influência do cálcio sérico e do hormônio da paratireóide. Receptores nucleares mediam suas funções principais. A doença causada pela deficiência de vitamina D em indivíduos adultos se estabelece de forma sutil, com hipocalcemia leve, hiperparatireoidismo reacional, gerando perda do osso trabecular e estreitamento do osso cortical, o que leva a um risco aumentado de fraturas. Essa doença é muito prevalente na Europa, África, América do Norte e alguns países da América do Sul, como Chile e Argentina. O padrão-ouro para o diagnóstico de hipovitaminose D é a dosagem de 25-hidroxitamina D no soro, e valores abaixo de 50 nmol/L seriam suficientes para causar aumento na concentração sérica do hormônio da paratireóide e perda óssea. Fatores de risco para esta doença são pouca exposição à luz solar, envelhecimento da pele e doenças que alteram o metabolismo da vitamina D. Seu tratamento é feito através da reposição oral de vitamina D, o que o torna fácil e barato. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/1:25-37)**

Descritores: Deficiência de vitamina D; Hiperparatireoidismo secundário; Osteoporose; Fisiologia; Metabolismo

*Melissa Orlandin Premaor
Tania Weber Furlanetto*

*Departamento de Medicina
Interna, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul,
Porto Alegre, RS.*

ABSTRACT

Vitamin D Deficiency in Adults: To Better Understand a New Presentation of an Old Disease.

Vitamin D is synthesized in skin through a reaction mediated by sunlight, and it is metabolized to 25-hydroxyvitamin D, in liver, and in 1,25-dihydroxyvitamin D, in kidney. This last reaction has a tight feedback mechanism. 1,25-dihydroxyvitamin D is the active hormone, and its actions are mediated mainly by nuclear receptors. Its major functions are in calcium metabolism and bone mass maintenance. Hypovitaminosis D, as a disease in adult people, manifests itself with hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism with subsequent loss of trabecular bone, thinning of cortical bone, and, eventually, a higher risk of fractures. Hypovitaminosis D is a very common condition in Europe, Africa, North America and some South American countries, such as Chile and Argentina. Measurement of serum total 25-hydroxyvitamin D concentration is the gold standard to diagnose vitamin D deficiency. Serum concentrations below 50 nmol/L are associated with an increase in parathyroid hormone concentration, and bone loss. Risk factors for vitamin D deficiency, like poor sunlight exposition, aging skin and factors that interfere with normal vitamin D metabolism, are well established. Oral vitamin D supplementation, an easy and inexpensive treatment, is needed to treat this illness. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/1:25-37)**

Keywords: Vitamin D deficiency; Secondary hyperparathyroidism; Osteoporosis; Physiology; Metabolism

*Recebido em 09/03/05
Revisado em 01/06/05 e 05/09/05
Aceito em 08/11/05*

EM 1650 FOI PUBLICADO o primeiro livro sobre raquitismo (1). Desde então muito se evoluiu no conhecimento da fisiopatologia do raquitismo e da osteomalácia.

No início do século passado, a Vitamina D foi considerada um micronutriente, pois a administração oral de uma colher de sopa de óleo de fígado de bacalhau por dia curava as crianças com raquitismo e se acreditava que a mesma atuaria como um co-fator enzimático (2).

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

A deficiência de Vitamina D como doença teve sua prevalência muito aumentada após a revolução industrial (5), como causa de raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. Nessas desordens, a mineralização da matriz orgânica do osso é deficitária. O processo fisiológico da mineralização ocorre com a deposição de cálcio e fósforo na matriz orgânica do osso após esta ter sido sintetizada e depositada pelos osteoblastos. Então, para uma mineralização normal, é necessário que existam cálcio e fósforo em quantidades adequadas nos sítios de mineralização e que as funções metabólicas e de transporte dos osteoblastos e condrócitos estejam intactas. Se os osteoblastos continuam a produzir componentes da matriz, que não podem ser mineralizados adequadamente, surgem o raquitismo e a osteomalácia (6).

Este artigo tem como objetivos discutir brevemente a fisiologia da vitamina D e, de forma mais detalhada, as manifestações patológicas da deficiência de vitamina D em adultos: a melhor forma de diagnóstico desse problema, seus fatores de risco, sua prevalência no mundo atual e a melhor forma de tratamento para hipovitaminose D.

Fisiologia da Vitamina D

Síntese da Vitamina D

Em nosso conhecimento atual, a pele é o único sítio capaz de produzir vitamina D (7), nos seres humanos. A Pró-Vitamina D ou 7-deidrocolesterol é produzida tanto pela derme quanto pela epiderme. A luz ultravioleta entre 290 nm e 315 nm (UVB) conjuga duplas pontes de hidrogênio nos carbonos C5 e C7, produzindo pré Vitamina D. Uma vez produzida, a Pré-Vitamina D forma homodímeros em aproximadamente 24 horas, transformando-se em Vitamina D. Como este processo ocorre principalmente próximo ao leito capilar, ele não é influenciado por alterações de temperatura externas ao corpo humano (5).

Todos os derivados do colecalfiferol são lipossolúveis e circulam principalmente ligados a uma aglobulina, a Proteína Ligadora da Vitamina D (DBP), que transporta estas moléculas hidrofóbicas a vários órgãos-alvo (5,8). A Vitamina D também circula ligada à albumina (9).

Quando ingerida, a vitamina D é absorvida no intestino delgado, incorporada a quilomicrons e levada por estes ao fígado. A partir deste momento, o metabolismo é igual ao da vitamina D sintetizada pela pele (10).

No fígado, o colecalfiferol é convertido em 25(OH)D pela hidroxilação no carbono 25, mediada pela enzima D3-25-hidroxilase (25-OHase), no retículo endoplasmático das células hepáticas, e existem pelo menos três enzimas diferentes responsáveis por esta função (11). Aproximadamente, 75% da vitamina D circulante é convertida a 25(OH)D em sua primeira passagem pelo fígado (5).

Nas mitocôndrias dos túbulos contorcidos proximais do rim está presente a enzima 25(OH)1 α -hidroxilase (1 α -OHase), que é uma ferredoxina renal e faz parte do citocromo P450 (12). Esta enzima converte 25(OH)D em 1 α ,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D], que é a forma mais ativa deste hormônio (13).

Aparentemente a Vitamina D gera aproximadamente 20 a 25 metabólitos. Fora a 1,25(OH)₂D, seus metabólitos mais importantes seriam 24R,25-dihidroxitamina D, 24,25-hidroxitamina D e 24S,25-dihidroxitamina D também formados no rim pela enzima 25-hidroxitamina D,-24-hidroxilase. Esses metabólitos não têm ação biológica bem definida, mas poderiam corresponder à forma inativa da 25(OH)D (3,14,15).

O principal limitante da síntese de 25(OH)D parece ser a disponibilidade de vitamina D. Outros mecanismos têm papel discutível. Postula-se um

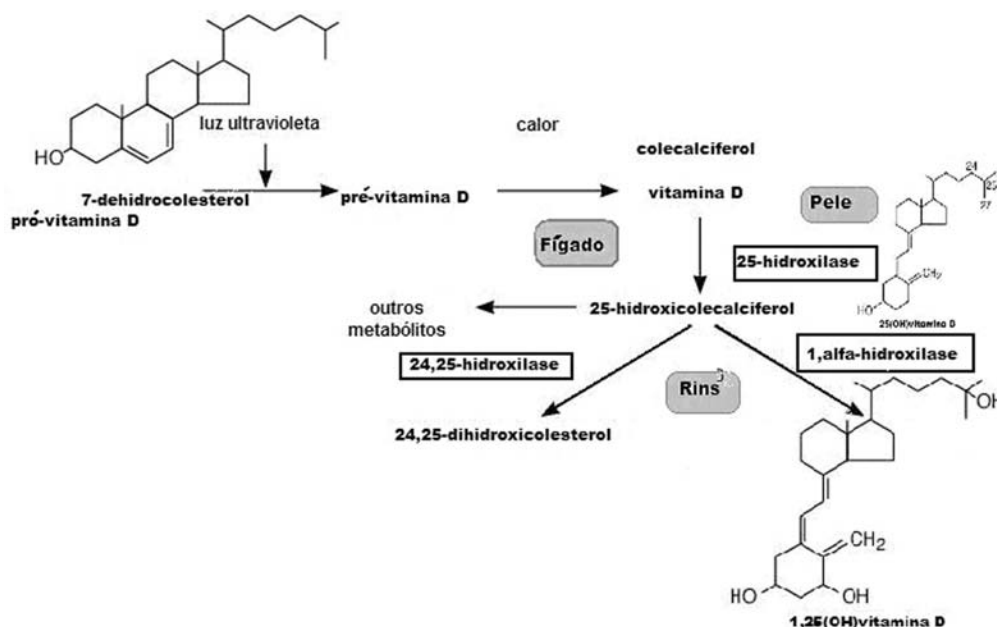


Figura 1. Síntese da 1,25 (OH) Vitamina D. O 7-deidrocolesterol, através da ação da luz ultravioleta e do calor, isomeriza-se em colecalciferol na pele. É então transportado ao fígado, onde sofre ação da 25-hidroxilase transformando-se em 25-hidroxicolecalciferol. Quando esta molécula chega ao rim pode tanto transformar-se na forma ativa quando inativa deste hormônio, através da ação da 1,alfa-hidroxilase ou 24,25 hidroxilase, respectivamente.

mecanismo de retro-alimentação para 25(OH)D, com pequeno efeito. O cálcio e o fósforo não influenciam a 25-OHase hepática (13,16). O aumento da produção de 1,25(OH)₂D e, talvez, sua ação no fígado aumentariam a destruição de 25(OH)D (17).

Já níveis baixos de cálcio ou fósforo estimulam a produção de 1,25(OH)₂D, na forma de uma retro-alimentação positiva. O hormônio da paratireóide (PTH) tende a subir quando a 25(OH)D está baixa, gerando um aumento na 1,25(OH)₂D. A diminuição do cálcio seria também um estímulo indireto para o aumento da 1,25(OH)₂D, através do aumento do PTH. Já o fósforo agiria de um modo direto. Por sua vez, 1,25(OH)₂D exerce retro-alimentação negativa sobre o PTH (8,16).

Outros hormônios, como prolactina, estrógeno, hormônio do crescimento (GH) e cortisol, também influenciariam os níveis séricos de 1,25(OH)₂D, possivelmente gerando um aumento desta última (3).

A 25(OH)D mantém níveis constantes e sua dosagem sérica é bastante fidedigna do *pool* de Vitamina D. A sua meia-vida é de aproximadamente duas a três semanas (5). Já a 1,25(OH)₂D é fortemente influenciada por mecanismos de retro-alimentação, com níveis séricos bastante variados e sua meia-vida é de aproximadamente 6 horas (5).

Vitamina D e seus Receptores

Os receptores da 1,25(OH)₂D foram primeiramente descritos por Brumbaugh and Haussler em 1973 (4).

Desde lá, muito se evoluiu em seu entendimento. Há um receptor (VDR) nuclear que é uma proteína com 50 KDa, pertencente à superfamília dos receptores esteróides, ácido retinóico e hormônios tireoideos (4,18-21). Além do clássico VDR nuclear, postula-se a existência de um VDR de membrana que seria responsável por ações mais rápidas (18,20,21).

A 1,25(OH)₂D é transportada pelas proteínas carreadoras até as células-alvo, onde se liga ao seu receptor, usualmente no citoplasma, sendo o complexo hormônio-receptor transportado pelo citoesqueleto ao núcleo. Mais raramente a 1,25(OH)₂D pode ligar-se ao receptor diretamente no núcleo. Esse complexo interage com o receptor 9-cis-ácido retinóico formando um heterodímero que se liga a seqüências específicas de DNA nas regiões promotoras dos genes que são ativados pela vitamina D (20-23).

O processo de regulação da transcrição gênica é dependente de fatores coligantes: proteínas — SRC-1 (18), TIF-2 e AIB-1 (4) — que modulam a função transativadora dos receptores nucleares ligando-se a eles e modificando a transcrição gênica (4,18,19).

Receptores de membrana seriam responsáveis pelas respostas rápidas da Vitamina D como, por exemplo, a “transcaltachia”: há um aumento rápido na absorção do cálcio pelo intestino gerado pelo aumento dos níveis séricos de 1,25(OH)₂D, independente de ação genômica deste hormônio. Os receptores de membrana são receptores putativos, isto é, ainda não se co-

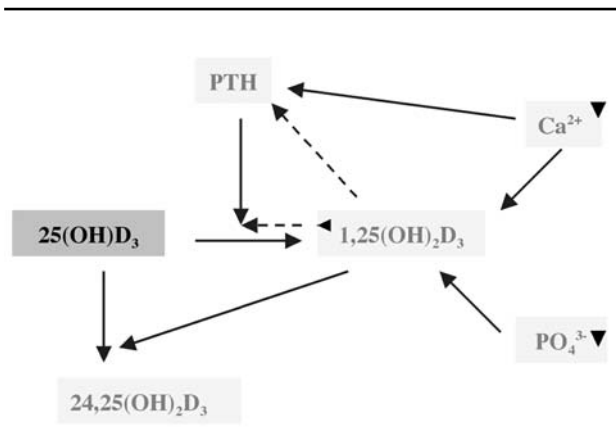


Figura 2. Alças de retro-alimentação da 1,25(OH)₂Vitamina D, PTH e cálcio. As flechas sólidas representam retro-alimentação positiva enquanto que as flechas partidas representam retro-alimentação negativa.

nhece sua estrutura bioquímica. Eles agiram através da abertura de canais de cloro e das proteínas ativadoras de mitoses (*mitogen activated protein/ MAP-kinases*). As MAP-kinases pertencem à família das proteínas-quinases, mais especificamente serinas e treoninas-quinases, e podem ser ativadas pela fosforilação de seu resíduo de tirosina, o que induz a citodiferenciação através de segundos mensageiros e transcrição gênica (18).

Há receptores de vitamina D praticamente em todos os tecidos, como cérebro, ilhotas pancreáticas, osso, musculatura esquelética, rim, intestino, pele, paratireóide, hipófise, mama, linfócitos e monócitos (24).

Funções da Vitamina D

A principal ação da 1,25(OH)₂D é contribuir para manter níveis séricos e extracelulares de cálcio constantes. Sua ação mais estabelecida é a estimulação do transporte ativo do cálcio da luz do duodeno para o sangue. Acredita-se que este processo ocorra através de três mecanismos: um canal de cálcio na luz da membrana celular, proteínas ligadoras do cálcio (calbindina D9k) e uma bomba trocadora de prótons (membrana plasmática adenosina trifosfato) (8,13).

A 1,25(OH)₂D aumenta a absorção de fósforo pelo intestino. Quando ocorre uma diminuição no fósforo sérico há um aumento na síntese de calcitriol, gerando aumento na absorção deste íon (8).

Na manutenção da massa óssea, a 1,25(OH)₂D permite a mineralização óssea normal (13,17) e mobiliza cálcio do osso para a circulação (3). Participa da maturação do colágeno e da matriz celular (8,15). Os osteoclastos são estimulados de forma indireta através da ação da 1,25(OH)₂D nos osteoblastos e osteócitos que produzem várias citoquinas, a mais conhecida chamada fator estimulador osteoclástico (RANK-L), é

um membro da superfamília do fator de necrose tumoral (8,25).

A vitamina D também estimula a formação de osteocalcina, osteopontina e fosfatase alcalina (2,6). Age sinergicamente com o PTH na ativação e maturação das células osteoclásticas (6).

Noventa e nove por cento do cálcio filtrado pelo rim é reabsorvido mesmo existindo deficiência de vitamina D; contudo, um efeito de 1,25(OH)₂D estimulando a reabsorção renal de cálcio foi bem documentado, só não se sabe sua importância fisiológica (13). Tem participação na reabsorção de fósforo, mecanismo este, talvez, mediado pela supressão do PTH (13).

O PTH estimula a formação de 1,25(OH)₂D pelo rim e essa reduz a secreção de PTH pelas paratireóides por mecanismos indiretos, como aumento de absorção de cálcio (2,8,23).

Atualmente, acredita-se que este hormônio possua várias outras funções além do metabolismo do cálcio e do osso. Teria algum papel na regulação do magnésio, na liberação de insulina pelo pâncreas (5), na secreção de prolactina pela hipófise (26), na manutenção da musculatura esquelética (27) e alguma participação na depuração da creatinina endógena (28).

A 1,25(OH)₂D também atua de forma parácrina na pele inibindo a proliferação de queratinócitos e fibroblastos e estimula a diferenciação terminal dos queratinócitos (6,27). Já há algum tempo, o calcipotriol, um análogo sintético da vitamina D que estimula a diferenciação celular das células epiteliais, vem sendo usado no tratamento da psoríase (17).

O calcitriol induz a diferenciação de células T e B. Reduz a capacidade das células T de produzirem interleucina 2 e aumenta a porcentagem de células capazes de produzirem interleucina 13 ou interleucina 6 (29). Inibe também a produção de imunoglobulinas pelos linfócitos (6). Estimula a diferenciação de monócitos (24) em macrófagos e células semelhantes a osteoclastos e os induz a produzir interleucina 1 (6).

As funções não endócrinas da vitamina D somente seriam afetadas em estados de extrema deficiência desta vitamina (24).

Alterações na expressão gênica do VDR, da 25-hidroxilase da vitamina D e do calcitriol foram implicadas na inibição da carcinogênese (30,31). A 1,25(OH)₂D tem ações hormonais e parácrinas descritas em vários tumores: carcinoma de mama, melanoma, alguns tipos de leucemias, carcinoma de próstata e intestino (6,32-36). Todavia, a descrição destas ações não é o objetivo deste texto, e pode ser encontrada em boas revisões da literatura (32-38).

Implicações Clínicas da Deficiência de Vitamina D em Adultos

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

A diminuição da vitamina D leva a uma diminuição da absorção intestinal do cálcio com hipocalcemia subsequente. Esta hipocalcemia é breve, pois logo surge um hiperparatireoidismo compensatório com aumento da mobilização do cálcio ósseo e diminuição da depuração renal do cálcio, juntamente com um aumento na depuração do fosfato. Ao mesmo tempo a absorção intestinal de fosfato também está diminuída, gerando hipofosfatemia. Com a gravidade e/ou duração da doença, este mecanismo compensatório pode deixar de existir, surgindo então hipocalcemia. Nesta fase, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode estar normal ou elevada (39-44). Os níveis séricos de cálcio geralmente encontram-se normais ou muito próximos dos normais, há hipofosfatemia e níveis baixos de $25(\text{OH})\text{D}$. Na deficiência de $25(\text{OH})\text{D}$ poderá existir uma deficiência associada de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, por falta de substrato (45). A fosfatase alcalina pode estar aumentada (39) e há perda de massa óssea (41,46) com risco aumentado de fraturas (1,17,47-50).

O defeito de mineralização na osteomalácia é diferente do que ocorre na osteoporose, onde a mineralização óssea é normal, mas há redução na massa óssea total (51,52). Na osteomalácia existe um acúmulo de osteóide não mineralizado nas superfícies ósseas (10). Há perda do osso trabecular e estreitamento do osso cortical. Os achados radiológicos iniciais são indistinguíveis da osteoporose, mas com a progressão da doença podem aparecer pseudofraturas ou zonas de Looser. A dor óssea é um sintoma importante (6).

O relaxamento e a contração muscular são prejudicados na hipovitaminose D (45) e se associam à dor e fraqueza muscular (6,53), que podem aumentar o risco de quedas na velhice e, conseqüentemente, o risco de fraturas (45).

Para a manutenção da massa óssea são importantes níveis constantes de $25(\text{OH})\text{D}$. A redução que ocorre no inverno, em alguns locais, pode gerar perda de mineralização óssea (48).

Os sinais clínicos e radiológicos de osteomalácia podem não estar presentes na velhice, mas é justa-

mente nesta faixa etária que se tornam mais importantes, pois é nesta idade que as fraturas apresentam maior morbi-mortalidade (6,10).

Esse hormônio tem também um papel importante na regulação do sistema imunológico, o que poderia tornar os indivíduos com hipovitaminose D mais predispostos a infecções, como, por exemplo, a tuberculose (54).

A participação da hipovitaminose D na Síndrome X (obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose e dislipidemia) vem sendo discutida, mas os estudos ainda não são conclusivos (45).

Aferição da Suficiência de Vitamina D

No início do século, a hipovitaminose D era diagnosticada apenas nas fases mais tardias da doença, quando os indivíduos já apresentavam raquitismo ou osteomalácia. Na década de 70, começaram a surgir os primeiros ensaios laboratoriais com capacidade de medir os metabólitos da vitamina D (55-59).

A $25(\text{OH})\text{D}$ tem meia-vida sérica de três semanas e sua medida no soro é considerada o marcador ideal dos estoques de vitamina D no organismo (60). Todavia, não existe um consenso sobre que níveis séricos definem hipovitaminose D com importância clínica. O aparecimento de hiperparatireoidismo secundário tem sido considerado o melhor marcador de suficiência de vitamina D (61).

Os primeiros trabalhos sobre hipovitaminose D utilizavam os valores de referência do laboratório Nichols: 23 a 113 nmol/L (9,2 a 45,2 ng/mL). Estes valores ainda são preconizados em livros (6,62). Todavia, Holick, na década de 90, fez um elegante estudo demonstrando que níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ abaixo de 50 nmol/L são suficientes para gerar um aumento no PTH e perda de massa óssea (62). Ele sugeriu que a deficiência de Vitamina D seja definida por níveis séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ iguais ou menores que 50 nmol/L (20 ng/mL). A deficiência seria grave quando o nível sérico de $25(\text{OH})\text{D}$ estivesse abaixo de 25 nmol/L (10 ng/mL). Outros autores consagrados, como Harris and Dawson-Hughes, já recomendavam estes níveis (63). Muito embora estes valores pareçam bastante adequados, ainda não há um consenso e outros pontos de corte têm sido utilizados: Thomas e col. definem $25(\text{OH})\text{D}$ sérica menor que 37 nmol/L como deficiência e menor que 20 nmol/L como deficiência grave (64). Van Der Wielen define hipovitaminose D como níveis abaixo de 75 nmol/L (65). Lipps propõe a seguinte classificação: deficiência leve: $25(\text{OH})\text{D}$ entre 25 nmol/L e 50 nmol/L (10 a 20 ng/ml); deficiência

moderada, entre 12,5 nmol/L e 25 nmol/L (5 a 10 ng/mL) e deficiência grave menor que 12,5 nmol/L (menor que 5 ng/mL) (tabela 1) (45).

Atualmente, a maioria dos autores adota valores entre 25 e 50 nmol/L para deficiência moderada e inferiores a 25 nmol/L para deficiência grave; contudo, preconiza-se que, para se considerar o diagnóstico de hipovitaminose D, haja a presença de hiperparatireoidismo secundário (62,66).

Aparentemente há também uma dificuldade na comparação entre os vários testes diagnósticos para a dosagem de 25(OH)D. A cromatografia de alta performance (HPLC) é considerada padrão ouro. Este método foi desenvolvido por Jones (58) em 1978 e aperfeiçoado por DeLucca (59,67). Apesar de bastante preciso, a HPLC é um método trabalhoso e muitas vezes de difícil implementação. Durante os anos 80, vários outros métodos foram desenvolvidos para a aferição de 25(OH)D sérica; destes, o radioimunoensaio (RIE) foi considerado o mais comparável ao HPLC (68).

Em 1999, foi publicado o primeiro estudo comparando vários métodos utilizados na prática clínica. As aferições de 25(OH)D sérica em 104 amostras idênticas, em cinco laboratórios da União Européia, três destes por HPLC, um por RIE e o outro por um ensaio protéico competitivo (CBP) foram comparadas. Os níveis séricos médios de 25(OH)D foram mais elevados quando aferidos por CBP e mais baixos quando aferidos por HPLC, apresentando valores intermediários quando aferidos por RIE. A ordem (crescente ou decrescente) à qual os indivíduos pertenciam foi idêntica em cada laboratório. A conclusão deste estudo é que os valores normais de 25(OH)D devem ser determinados para cada método (69).

Mais recentemente, Binckley realizou estudo nos Estados Unidos comparando os métodos HPLC, RIE e quimioluminescência, encontrando variações entre os mesmos métodos, quando executados em laboratórios diferentes. Quando o RIE foi realizado em um laboratório que possuía bastante experiência, os resultados obtidos foram comparáveis aos obtidos com HPLC (70).

Tabela 1. Critérios diagnósticos propostos para deficiência de vitamina D.

| | 25-hidroxivitamina D (nmol/L)* |
|----------------------|---------------------------------------|
| Deficiência leve | > 50 - 37,5 |
| Deficiência moderada | > 37,5 - 25 |
| Deficiência severa | < 25 |

* Para converter nmol/L a ng/mL, multiplicar por 0,40; para o inverso, multiplicar por 2,5.
Baseada em Lips P (45).

Tabela 2. Fatores de risco para hipovitaminose D.

Pouca exposição à luz UVB

Uso excessivo de roupas
Países de pouca insolação (alta latitude)
Pouca penetração da luz UVB durante o inverno na atmosfera
Uso de bloqueadores solares
Confinamento em locais onde não há exposição à luz UVB

Diminuição da capacidade de sintetizar vitamina D pela pele

Envelhecimento
Fototipo (?)
Raça amarela

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

Fibrose cística
Doenças do trato gastrointestinal
Doenças hematológicas
Doenças renais
Insuficiência cardíaca
Imobilização

Talvez o mais prudente seja a determinação de níveis normais para cada população, para cada método e para cada laboratório, preferindo sempre um laboratório que use HPLC como referência (68), onde se possa fazer o controle periódico dos ensaios utilizados.

Fatores de Risco para Hipovitaminose D

Algumas populações estão mais sujeitas a apresentar hipovitaminose D que outras (tabela 2). Assim como a exposição aos raios ultravioletas solares é essencial para a formação da Vitamina D, sua falta é um dos principais fatores de risco para hipovitaminose D. Um trabalho realizado em mulheres sadias na Turquia comparou três grupos em relação à exposição da pele ao sol: no primeiro grupo as mulheres vestiam-se de forma semelhante às ocidentais, deixando várias partes do corpo expostas ao sol, e os níveis séricos de 25(OH)D foram $56 \pm 41,3$ nmol/L. No segundo grupo, em que apenas o rosto e as mãos eram expostas ao sol, os níveis de 25(OH)D caíram para $31,9 \pm 24,4$ nmol/L. Finalmente, no terceiro grupo, em que as mulheres não expunham nenhuma parte de sua pele ao sol, os níveis eram extremamente baixos: $9,9 \pm 5,7$ nmol/L (71). Outra evidência da importância do sol na manutenção de níveis adequados de vitamina D é sua variação sazonal. O inverno por si só é um importante fator de risco para hipovitaminose D (72).

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

ou outros fatores ainda não bem estabelecidos, fazem com que uma dieta pobre em Vitamina D seja fator de risco para hipovitaminose D (10,64,73,74).

O envelhecimento parece ser um fator de risco para diminuição da vitamina D (39,41,75,76). Ele reduz a capacidade da pele de sintetizar pró-vitamina D e esta redução não pode ser explicada apenas por uma redução na massa total da epiderme; provavelmente, existem outros fatores associados (77). Além disso, a ação intestinal da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ diminuiria com a idade (74).

Uso de roupas e pouca exposição à luz solar (39,65,75,76), assim como problemas para realizar as atividades diárias, como perda da mobilidade, têm forte valor preditivo positivo em idosos para deficiência de vitamina D (65,77,78). Mulheres idosas teriam níveis mais baixos de vitamina D (39,79). Estes níveis também seriam menores em idosos institucionalizados (44,65,75,78,80).

Especula-se sobre a interferência da cor da pele na manutenção de níveis adequados de Vitamina D. Há uma maior prevalência de deficiência de Vitamina D em negros americanos, e esta é acompanhada de manifestações clínicas de osteomalácia, como hiperparatireoidismo secundário (63,78). Todavia, Guinot e col. não encontraram diferença entre o fototipo e níveis séricos de vitamina D em 1.191 adultos franceses saudáveis que habitavam entre 43 e 51° N (81). Outros fatores, além da quantidade de melanina da pele, poderiam estar implicados nas diferenças raciais nos níveis deste hormônio. Em índios americanos há diminuição da produção de Vitamina D pela derme e um possível aumento na $25(\text{OH})\text{D}-24\text{OHase}$ com aumento da degradação de $25(\text{OH})\text{D}$. Em comparação a caucasianos, estes índios têm níveis séricos mais baixos deste hormônio (61).

Os níveis séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ variam inversamente em relação ao índice de massa corporal, acreditando-se que isto ocorra pela lipossolubilidade deste hormônio e sua biodistribuição no tecido adiposo. Indivíduos com maior índice de massa corporal, além de apresentarem níveis menores de Vitamina D, tendem a apresentar uma maior queda dos níveis séricos de vitamina D no outono (39,77,83).

Outros fatores descritos como associados a osteomalácia são o uso de anticonvulsivantes (84,85), de diuréticos (86), de múltiplas medicações (6), e a hemodiálise (73). Pacientes com doenças crônicas, como demência (87), esclerose múltipla (88), mal de Parkinson (89), fibrose cística (90), doenças do trato gastrointestinal (91,92), doenças hematológicas (93), doença renal crônica (94,95), síndrome nefrótica (73),

artrite reumatóide (96), insuficiência cardíaca congestiva (97) e AIDS (98) seriam populações mais suscetíveis à hipovitaminose D.

Prevalência de Hipovitaminose D

As concentrações séricas de Vitamina D tanto em adultos jovens quanto em idosos variam conforme a região geográfica, dependendo da latitude (99), sendo mais adequadas perto da linha do Equador. Variam também conforme a estação do ano, com picos no verão e nadir no inverno, e os hábitos culturais dos povos, que modificam a exposição ao sol.

Tanto nos países escandinavos (nestes, os níveis séricos de vitamina D são mais baixos), quanto nas Américas (próximo ao Equador) e em Israel estes níveis tendem a ser mais constantes. Já na Europa há uma nítida variação sazonal, com queda no outono/inverno, chegando a existir uma prevalência de hipovitaminose D próxima a 40% em adultos jovens europeus no inverno (99).

Mesmo em áreas tropicais, fatores culturais que influenciam na exposição ao sol são muito importantes. Na Arábia Saudita há uma prevalência de hipovitaminose D de 40% no inverno. Na Alemanha, imigrantes turcos têm níveis séricos de vitamina D mais baixos que os da população em geral (99).

Pacientes idosos e com fatores de risco tendem a ter níveis mais baixos de Vitamina D (45). Thomas e col. estudaram a prevalência de hipovitaminose D em 290 pacientes internados em um hospital geral em Boston e encontraram 57% dos pacientes com níveis menores que 37 nmol/L e 22% com níveis menores que 20 nmol/L (64). Os resultados foram reproduzidos na Finlândia: 37 nmol ou menos em 70% das mulheres e 61% dos homens internados em um hospital geral finlandês. Nesse estudo, a hipovitaminose D aparece também em 44% das mulheres e 37% dos homens atendidos no ambulatório de medicina interna (100).

Em 1999 foi descrita hipovitaminose D na Etiópia (10° N, 2.700 metros acima do mar) em pacientes jovens e saudáveis, sem fatores de risco e com exposição solar aparentemente adequada. Nesta população, os níveis médios de vitamina D eram muito baixos: 23 nmol/L (101). Ainda neste ano, a hipovitaminose D também foi descrita em Barcelona (Espanha), nesse estudo 34% dos indivíduos atendidos em clínicas de atenção primária com mais de 65 anos apresentavam níveis séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ inferiores a 25 nmol/L (102).

Existem poucos estudos sobre a prevalência de hipovitaminose D na América do Sul. Em Buenos

Aires, Argentina (34° S), foram estudadas 357 mulheres entre 40 a 90 anos, atendidas ambulatorialmente. Estas mulheres tinham níveis séricos médios de 25(OH)D próximos a 53 ± 18 nmol/L no inverno e 63 ± 21 nmol/L no verão. Destas mulheres, 71% apresentavam níveis de Vitamina D inferiores a 50 nmol/L, no inverno, e 27% apresentavam estes níveis no verão. Do total destas mulheres apenas 5% apresentavam hiperparatireoidismo secundário (103). Ainda em Buenos Aires a hipovitaminose D também foi descrita em idosos (104) e crianças (105).

No Chile, em um estudo realizado em mulheres pós-menopausa não se encontrou hipovitaminose D, apenas duas mulheres (n= 40) apresentaram níveis inferiores a 37 nmol/L (106), considerados valores baixos.

No Brasil, até o presente momento, existem poucos estudos sobre prevalência de hipovitaminose D. O primeiro, realizado em crianças no Recife (8° S) em 1984 (107), não encontrou deficiência de vitamina D, os níveis séricos médios eram 108 nmol/L no verão e 106 nmol/L no inverno. Outros três estudos, realizados em São Paulo, também encontraram níveis adequados de 25(OH)D. O primeiro, realizado em 69 pacientes com epilepsia, usuários de anticonvulsivantes por pelo menos 5 anos, e em 30 controles normais, encontrou níveis séricos médios de 25(OH)D altos em ambos os grupos, 80 ± 25 nmol/L nos pacientes e 82 ± 25 nmol/L nos controles (108). Maeda e col. estudaram 127 jovens saudáveis residentes na cidade de São Paulo e 84 idosos também saudáveis, encontrando valores médios de 25(OH)D iguais a 78,5 nmol/L nos jovens e 77,4 nmol/L nos idosos (estes últimos valores são a média do inverno) (109,110).

O Rio Grande do Sul, devido às suas características climáticas, apresenta maior possibilidade de deficiência de vitamina D. Em um estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, encontramos níveis séricos médios de 25(OH)D iguais a $37,7 \pm 21,4$ nmol/L nos pacientes internados nas equipes de medicina interna. Todavia, estes eram pacientes que apresentavam vários fatores de risco para desenvolver a doença e ainda não se conhece a extensão real deste problema em nosso meio (111).

Reposição de Vitamina D

Como vimos anteriormente, a principal fonte de vitamina D em humanos é a exposição à luz solar, contudo, na sociedade contemporânea, em grande parte da população esta exposição é insuficiente. Neste momento, este hormônio passa a ter um comportamento que justificou no passado ser con-

siderado um nutriente: a dieta tornou-se sua principal fonte. Este comportamento faz com que alguns poucos autores ainda o considerem hormônio e nutriente (73,75).

A dieta ocidental é pobre em Vitamina D, como anteriormente citado. As fontes naturais de Vitamina D são óleo de peixe, peixes com alto teor de gordura e gema de ovo. Faz-se, então, necessária a suplementação de Vitamina D. Atualmente não há mais controvérsias sobre a necessidade desta suplementação (45). Como fazê-lo é o ponto controverso.

Exposição à radiação UV artificial é eficaz na biossíntese da vitamina D. Um estudo realizado em pacientes internados em clínica geriátrica, expostos por 3 horas por dia a uma lâmpada UV, gerando uma dose de radiação pouco menor que a necessária para causar eritema, apresentaram um aumento médio na 25(OH)D de 25 nmol/L em 8 semanas (112). Outro estudo, também realizado em clínica geriátrica, comparou o efeito da suplementação oral (400 UI/dia) por 12 semanas, com a exposição à metade da dose eritematosa mínima (UVB) no dorso, três vezes por semana, por 12 semanas, com a não intervenção. Tanto os pacientes com suplementação oral quanto os pacientes com exposição a UVB apresentaram um aumento médio de 30 nmol/L para 60 nmol/L após a intervenção. Os níveis séricos de cálcio e 1,25(OH)₂D também aumentaram e o PTH sérico diminuiu. Não houve nenhuma alteração hormonal ou bioquímica no grupo controle (113).

Todavia, como a exposição à luz não é prática, a maioria dos consensos propõe suplementação oral de vitamina D. A dose mais recomendada é 200 U (5 µg) ao dia, mas os trabalhos atuais sugerem que uma dose maior, 400 U (10 µg) ou 600 U (15 µg) por dia seriam necessários para evitar o hiperparatireoidismo secundário e a diminuição da massa óssea (114,115). Talvez idosos necessitem de doses ainda maiores, como 800 a 1.000 UI/dia (116).

Vários estudos mostraram o benefício do uso oral de suplementação de 220 UI a 800 UI de vitamina D em pacientes com níveis de vitamina D que variavam de normais a diminuídos. Estes estudos diferem também quanto a efeitos que foram avaliados, alguns avaliaram a remineralização óssea (82,117), outros a incidência de fraturas (118) e outros o retorno dos níveis séricos de PTH ao normal (29,48,118). Como era de se esperar, por diferenças importantes entre os estudos, os resultados não são unânimes no definir qual a dose diária ótima de vitamina D para suplementação oral; no entanto, a tendência é de se recomendarem doses altas.

Um dos estudos mais importantes foi o realizado por Marie Chapuy e col. no interior da França. Chapuy e col. repuseram 800 UI de Vitamina D + 1,2 g de cálcio elementar em mulheres cujo nível sérico médio de 25(OH)D anterior à reposição era 29 nmol/L, e encontraram uma redução no risco de fraturas vertebrais de 0,7 (IC 95%: 0,62 a 0,78) e fraturas não vertebrais para 0,7 (IC 95%: 0,51 a 0,91). Houve normalização nos níveis séricos de 25(OH)D (117,119). As pacientes que apresentaram maior risco de fratura eram aquelas com níveis mais baixos de 25(OH)D (118).

Lips repôs 400 U em idosos residentes em Amsterdã e não encontrou redução do número de fraturas de quadril, mas seus pacientes eram todos ativos, expunham-se regularmente ao sol, e tinham níveis séricos médios de 25(OH)D acima de 40 nmol/L. Como neste estudo as pacientes que apresentaram fraturas tinham níveis inferiores a 30 nmol/L, e como a incidência de fraturas no estudo de Chapuy foi maior que neste último, a tendência da literatura atual não é de considerar estes estudos antagônicos, mas sim como mais uma evidência de que, quando repomos Vitamina D, não estamos prevenindo fraturas e, sim, tratando uma doença: a hipovitaminose D (45,120).

Dawson-Hughes suplementou 500 mg de cálcio e 700 UI de vitamina D e encontrou uma diminuição da perda óssea e uma redução de fraturas não vertebrais. Novamente os níveis séricos médios de 25(OH)D eram baixos, por volta de 33 ng/mL em homens e 27 ng/mL em mulheres (121). Ela também mostrou que a reposição de 400 UI de vitamina D durante o inverno reduziu a perda da massa óssea que ocorre neste período (122). Em recente meta-análise publicada pela mesma autora, houve uma redução do risco relativo para fraturas de quadril em 26% e para qualquer fratura não vertebral em 23%; uma conclusão importante dessa meta-análise foi que apenas estudos com reposição de vitamina D acima de 700 a 800 UI se mostraram eficazes em reduzir fraturas (123).

Outra questão importante é a influência do cálcio ingerido no metabolismo da vitamina D. Uma dieta pobre em cálcio poderia aumentar a inativação metabólica da vitamina D (48). Por outro lado, uma vitamina D inadequada pode necessitar de níveis mais elevados de cálcio para a manutenção da massa óssea (75). Peacock suplementou 750 mg de cálcio elemento ou 15 (600 UI) µg de 25(OH)D₃ ou placebo e observou que o cálcio reduziu a perda óssea, o hiperparatireoidismo secundário e a taxa de renovação óssea; os efeitos da vitamina D nesses parâmetros foram intermediários entre o placebo e o cálcio. O

nível médio de vitamina D neste estudo foi de 60,5 nmol/L (124), ou seja, mais que suficiente para manter uma massa óssea adequada. Em populações com uma dieta pobre em cálcio, doses maiores de vitamina D seriam necessárias para a manutenção óssea (48); todavia, mesmo doses altas de vitamina D podem não ser suficientes para manutenção óssea na deficiência severa de cálcio (125), por isso, a tendência atual é de sempre repor cálcio junto com a vitamina D (45).

Em populações com fatores de risco importantes para hipovitaminose D, como nenhuma exposição ao sol, usuários de anticonvulsivantes, idosos, mesmo 600 UI via oral por dia podem não ser suficientes para a manutenção de níveis adequados deste hormônio, por isso, alguns autores sugerem uma suplementação de 1.000 UI/dia em populações de risco (45,114,126).

Após a ingestão de 3.000 UI dose única diária, via oral, os níveis séricos de Vitamina D normalizam em 72 horas e estes níveis permanecem estáveis por meses (127). Através desta observação, vem se preconizando a reposição de vitamina D não através de doses diárias, mas sim mensais, trimestrais, semestrais ou até anuais. Estas doses poderiam ser 500.000 UI a cada três a seis meses. Malabanan e col. administraram 50.000 UI, uma vez por semana, por 8 semanas (62) e demonstraram que os níveis séricos de vitamina D se mantinham estáveis por mais de seis meses. Adams e col. administraram 50.000 UI, duas vezes por semana, por cinco semanas, associado a um grama de cálcio diário, e encontraram os mesmos resultados, esses indivíduos foram acompanhados por 10 meses e os níveis séricos de Vitamina D se mantiveram estáveis durante este período (128). Trivedi administrou 100.000 UI a cada 4 meses por 48 meses, ao final de seu estudo os indivíduos com reposição de vitamina D apresentaram um risco relativo para qualquer fratura não vertebral de 0,67 (0,46–0,99) (129).

A suplementação de vitamina D parenteral vem sendo desencorajada, pois traz um risco desnecessário de hematomas e equimoses, principalmente em populações de risco que usam ácido acetilsalicílico ou cumarínicos (45).

A vitamina D pode ser adicionada aos alimentos, principalmente ao leite. Esta é a forma menos controlada, e não há estudos sobre sua real eficácia.

Em síntese: acredita-se que exista uma necessidade de suplementação de vitamina D nas populações com pouca exposição ao sol, no entanto não há consenso sobre a dose ideal. Os trabalhos atuais recomendam suplementação de cálcio e, pelo menos, 700 a 800 UI de vitamina D por dia, para manter a massa óssea e evitar fratura.

CONCLUSÃO

Atualmente, a importância do hormônio conhecido como vitamina D, no metabolismo do cálcio e na manutenção da massa óssea, está bem estabelecida. A deficiência de vitamina D é uma doença que sempre deve ser levada em consideração no diagnóstico diferencial da osteoporose, principalmente em pacientes com fatores de risco para hipovitaminose D. Seu diagnóstico diferencial se torna importante pois, apesar de apresentar grande morbidade, sua correção é fácil e barata.

REFERÊNCIAS

1. Hochberg Z. Preface. **Vitamin D and Rickets**. Vol. 6. Basel: Karger, 2003;IX.
2. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. **Endocr Rev** 1995;16:200-57.
3. Norman AW. On becoming a molecular endocrinologist. **Steroids** 2001;66:129-36.
4. Nishii Y, Okano T. History of the development of new vitamin D analogs: Studies on 22-oxacalcitriol (OCT) and 2beta-(3-hydroxypropoxy)calcitriol (ED-71). **Steroids** 2001;66:137-46.
5. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, and clinical applications. In: de Groot LC, ed. **Endocrinology**, 1995; 990-1011.
6. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Disorders of bone and mineral metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. **Harrison's principles of internal medicine**. New York: McGraw-Hill, 2002. <http://www.harrissonsonline.com>
7. Schuessler M, Astecker N, Herzig G, Vorisek G, Schuster I. Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D(3): CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D(3)-hydroxylases. **Steroids** 2001;66:399-408.
8. Levine MA. Normal Mineral homeostasis – Interplay of Parathyroid Hormone and Vitamin D. In: Hochberg Z, ed. **Vitamin D and Rickets**. Vol. 6. Basel: Karger, 2003;14-33.
9. Verboven C, Rabijns A, De Maeyer M, Van Baelen H, Bouillon R, De Ranter C. A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. **Nat Struct Biol** 2002;9:131-6.
10. Metabolism of Vitamin D. <http://www.uptodate.com/>, 2003.
11. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. **Trends Biochem Sci** 2004;29:664-73.
12. Omdahl JL, Bobrovnikova EA, Choe S, Dwivedi PP, May BK. Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of the vitamin D pathway. **Steroids** 2001;66:381-9.
13. Haussler MR, McCain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (second of two parts). **N Engl J Med** 1977;297:1041-50.
14. Henry HL. The 25(OH)D(3)/1alpha,25(OH)(2)D(3)-24R-hydroxylase: a catabolic or biosynthetic enzyme? **Steroids** 2001;66:391-8.
15. van Leeuwen JP, van den Bemd GJ, van Driel M, Burman CJ, Pols HA. 24,25-Dihydroxyvitamin D(3) and bone metabolism. **Steroids** 2001;66:375-80.
16. Clements MR, Davies M, Hayes ME, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1992;37:17-27.
17. Fraser DR. Vitamin D. **Lancet** 1995;345:104-7.
18. Norman AW, Henry HL, Bishop JE, Song XD, Bula C, Okamura WH. Different shapes of the steroid hormone 1alpha,25(OH)(2)-vitamin D(3) act as agonists for two different receptors in the vitamin D endocrine system to mediate genomic and rapid responses. **Steroids** 2001;66:147-58.
19. MacDonald PN, Baudino TA, Tokumaru H, Dowd DR, Zhang C. Vitamin D receptor and nuclear receptor coactivators: Crucial interactions in vitamin D-mediated transcription. **Steroids** 2001;66:171-6.
20. Yamada S. Vitamin D Receptor. In: Hochberg Z, ed. **Vitamin D and Rickets**. Vol. 6. Basel: Karger, 2003. p. 50-68.
21. Yamada S, Yamamoto K, Masuno H, Choi M. Three-dimensional structure-function relationship of vitamin D and vitamin D receptor model. **Steroids** 2001;66:177-87.
22. Mohr SC, Swamy N, Xu W, Ray R. Why do we need a three-dimensional architecture of the ligand-binding domain of the nuclear 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor? **Steroids** 2001;66:189-201.
23. Carlberg C, Quack M, Herdick M, Bury Y, Polly P, Toell A. Central role of VDR conformations for understanding selective actions of vitamin D(3) analogues. **Steroids** 2001;66:213-21.
24. Braidman IP, Anderson DC. Extra-endocrine functions of vitamin D. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1985;23:445-60.
25. Boyan BD, Sylvia VL, Dean DD, Schwartz Z. 24,25-(OH)(2)D(3) regulates cartilage and bone via autocrine and endocrine mechanisms. **Steroids** 2001;66:363-74.
26. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. **Endocr Rev** 1992;13:719-64.
27. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. **Osteoporos Int** 2002;13:187-94.
28. Fonseca V, Mohiuddin J, Weerakoon J, Boss M, Mikhailidis DP, Dandona P. Plasma creatinine and creatinine clearance in nutritional osteomalacia. **Lancet** 1984;1:1093-5.
29. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, et al. Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3739-44.
30. Cross HS, Bareis P, Hofer H, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. **Steroids** 2001;66:287-92.

31. Rashid SF, Mountford JC, Gombart AF, Campbell MJ. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) displays divergent growth effects in both normal and malignant cells. **Steroids** 2001;66:433-40.
32. Rao DS, Campbell MJ, Koeffler HP, et al. Metabolism of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells: *In vitro* biological activities of the natural metabolites of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) produced in HL-60 cells. **Steroids** 2001;66:423-31.
33. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: Insights from animal models. **Am J Clin Nutr** 2004;80(Suppl. 6):1721S-4S.
34. Bikle DD. Vitamin D and skin cancer. **J Nutr** 2004;134(Suppl. 12):3472S-8.
35. Harris DM, Go VL. Vitamin D and colon carcinogenesis. **J Nutr** 2004;134(Suppl. 12):3463S-71.
36. Lou YR, Qiao S, Talonpoika R, Syvala H, Tuohimaa P. The role of Vitamin D3 metabolism in prostate cancer. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2004;92(4):317-25.
37. Peehl DM, Feldman D. Interaction of nuclear receptor ligands with the Vitamin D signaling pathway in prostate cancer. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2004;92(4):307-15.
38. Beer TM, Myrthue A. Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic. **Mol Cancer Ther** 2004;3(3):373-81.
39. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. **Am J Clin Nutr** 1997;65:67-71.
40. Rudnicki M, Thode J, Jorgensen T, Heitmann B, Sorensen OH. Effects of age, sex, season and diet on serum ionized calcium, parathyroid hormone and vitamin D in a random population. **J Intern Med** 1993;234:195-200.
41. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:628-34.
42. Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: Results of a population-based study. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:68-75.
43. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: Combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. **Am J Clin Nutr** 1993;58:187-91.
44. Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. **Am J Clin Nutr** 1997;65:790-7.
45. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. **Endocr Rev** 2001;22:477-501.
46. Khaw KT, Scragg R, Murphy S. Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women: A randomized trial. **Am J Clin Nutr** 1994;59:1040-4.
47. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. **Am J Clin Nutr** 1990;51:1075-81.
48. Clemens TL, Zhou XY, Myles M, Endres D, Lindsay R. Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:656-60.
49. Boonen S, Aerssens J, Dequeker J. Age-related endocrine deficiencies and fractures of the proximal femur. II implications of vitamin D deficiency in the elderly. **J Endocrinol** 1996;149:13-7.
50. Baker MR, McDonnell H, Peacock M, Nordin BE. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. **BMJ** 1979;1:589.
51. Aaron JE, Makins NB, Sagreya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. **Clin Orthop Relat Res** 1987;260-71.
52. Rehman MT, Hoyland JA, Denton J, Freemont AJ. Age related histomorphometric changes in bone in normal British men and women. **J Clin Pathol** 1994;47:529-34.
53. Rimaniol JM, Authier FJ, Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients: Initial manifestation of vitamin D deficiency. **Intensive Care Med** 1994;20:591-2.
54. Bellamy R. Evidence of gene-environment interaction in development of tuberculosis. **Lancet** 2000;355:588-9.
55. Gilbertson TJ, Stryd RP. High-performance liquid chromatographic assay for 25-hydroxyvitamin D3 in serum. **Clin Chem** 1977;23:1700-4.
56. Osadca M, Araujo M. High pressure liquid chromatographic separation and identification of vitamins D2 and D3 in the presence of fat-soluble vitamins in dosage forms. **J Assoc Off Anal Chem** 1977;60:993-7.
57. Ikekawa N, Koizumi N. Separation of vitamin D metabolites and their analogues by high-pressure liquid chromatography. **J Chromatogr** 1976;119:227-32.
58. Stryd RP, Gilbertson TJ. Some problems in development of a high-performance liquid chromatographic assay to measure 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 simultaneously in human serum. **Clin Chem** 1978;24:927-30.
59. Jones G. Assay of vitamins D2 and D3, and 25-hydroxyvitamins D2 and D3 in human plasma by high-performance liquid chromatography. **Clin Chem** 1978;24:287-98.
60. Shepard RM, DeLuca HF. Determination of vitamin D and its metabolites in plasma. **Methods Enzymol** 1980;67:393-413.
61. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3086-90.
62. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. **Lancet** 1998;351:805-6.
63. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:4125-30.
64. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. **N Engl J Med** 1998;338:777-83.
65. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. **Lancet** 1995;346:207-10.

66. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2005;62:265-81.
67. Jones G, DeLuca HF. High-performance liquid chromatography of vitamin D and its application to endocrinology. **Monogr Endocrinol** 1988;30:95-139.
68. Hollis BW. Editorial. The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: No easy task. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:3149-51.
69. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. **Osteoporos Int** 1999;9:394-7.
70. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: A call for standardization. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:3152-7.
71. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. **J Endocrinol Invest** 2000;23:173-7.
72. Lips P, Hackeng WH, Jongen MJ, van Ginkel FC, Netelembos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;57:204-6.
73. Compston JE. Vitamin D deficiency: Time for action. Evidence supports routine supplementation for elderly people and others at risk. **BMJ** 1998;317:1466-7.
74. Aksnes L, Rodland O, Odegaard OR, Bakke KJ, Aarskog D. Serum levels of vitamin D metabolites in the elderly. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1989;121:27-33.
75. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. **Lancet** 1989;2:1104-5.
76. Heaney RP. More evidence and still no action. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3009-10.
77. Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. **Am J Clin Nutr** 1997;66:929-36.
78. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;67:373-8.
79. Kyriakidou-Himonas M, Aloia JF, Yeh JK. Vitamin D supplementation in postmenopausal black women. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3988-90.
80. Gloth FM, 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Jr., Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. **JAMA** 1995;274:1683-6.
81. Guinot C, Malvy D, Preziosi P, et al. Vitamin D concentrations in blood and skin phototype in a general adult population in France. **Ann Dermatol Venereol** 2000;127:1073-6.
82. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, Kumar R, Bell NH. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: A clinical research center study. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:169-73.
83. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. **N Engl J Med** 1997;337:670-6.
84. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. **Epilepsy Behav** 2004;5 (Suppl 2):S24-9.
85. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. **Cleve Clin J Med** 2004;71 (Suppl 2):S42-8.
86. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of thiazide- and loop-diuretics, alone or in combination, on calcitropic hormones and biochemical bone markers: A randomized controlled study. **J Intern Med** 2001;250:144-53.
87. Ferrier IN, Leake A, Taylor GA, et al. Reduced gastrointestinal absorption of calcium in dementia. **Age Ageing** 1990;19:368-75.
88. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. Fracture and bone loss in patients with MS. **Neurology** 1998;51(4):1161-5.
89. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. **Neurology** 1997;49:1273-8.
90. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. **Am J Clin Nutr** 2001;73:602-6.
91. Vogelsang H, Schofl R, Tillinger W, Ferenci P, Gangl A. 25-hydroxyvitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. **Wien Klin Wochenschr** 1997;109:678-82.
92. Liedman B, Bosaeus I, Mellstrom D, Lundell L. Osteoporosis after total gastrectomy. Results of a prospective, clinical study. **Scand J Gastroenterol** 1997;32:1090-5.
93. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. **Br J Haematol** 2000;111:902-7.
94. Yumita S, Suzuki M, Akiba T, Akizawa T, Seino Y, Kurokawa K. Levels of serum 1,25(OH)2D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. **Tohoku J Exp Med** 1996;180:45-56.
95. St John A, Thomas MB, Davies CP, et al. Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. **Nephron** 1992;61:422-7.
96. Kroger H, Penttila IM, Alhava EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol** 1993;22:172-7.
97. Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. **Am J Med** 1997;103:197-207.
98. Kuehn EW, Anders HJ, Bogner JR, Obermaier J, Goebel FD, Schlondorff D. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. **J Intern Med** 1999;245:69-73.
99. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. **Am J Med** 1992;93:69-77.
100. Kauppinen-Makelin R, Tahtela R, Loyttyneemi E, Karkkainen J, Valimaki MJ. A high prevalence of hypovitaminosis D in Finnish medical in- and outpatients. **J Intern Med** 2001;249:559-63.
101. Feleke Y, Abdulkadir J, Mshana R, et al. Low levels of serum calcidiol in an African population compared to a North European population. **Eur J Endocrinol** 1999;141:358-60.
102. Gonzalez-Clemente JM, Martinez-Osaba MJ, Minarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hypovitaminosis D: Its

- high prevalence in elderly outpatients in Barcelona. Associated factors. **Med Clin (Barc)** 1999;113:641-5.
103. Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D status in women living in Buenos Aires. **Medicina (B Aires)** 1999;59:449-52.
104. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazio E, et al. Hypervitaminosis D in institutionalized elderly in Buenos Aires. **Medicina (B Aires)** 1997;57:29-35.
105. Oliveri BCH, Ayala M, Mautalen C. Prevención del déficit de vitamina D en Ushuaia, Argentina. **Arch Argent Pediatr** 1985;93:66-70.
106. Rodríguez Portales JA. Hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja en la región metropolitana. **Rev Med Chile** 2001;129:849-52.
107. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH. Effect of nutrition on vitamin D status: Studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. **Am J Clin Nutr** 1984;39:625-30.
108. Filardi SG, Magna CAM, Marques JF. Bone mineral density, Vitamin D and anticonvulsant therapy. **Arq Neuropsiquiatr** 2000;58:616-20.
109. Maeda SSK, Lazaretti-Castro M. Influência sazonal sobre as concentrações de 25-Hidroxivitamina D em população idosa ativa na cidade de São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;48:503.
110. Maeda SSK, Hayashi L, Pereira RL, Lazaretti-Castro M. Influência dos aspectos ocupacionais e da sazonalidade nas concentrações de 25-Hidroxivitamina D em população jovem saudável da cidade de São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;48:501.
111. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: A prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. **Endocrine** 2004;24:47-53.
112. Corless D, Gupta SP, Switala S, et al. Response of plasma-25-hydroxyvitamin D to ultraviolet irradiation in long-stay geriatric patients. **Lancet** 1978;2:649-51.
113. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. **BMJ** 1992;305:273-7.
114. Utiger RD. The need for more vitamin D. **N Engl J Med** 1998;338:828-9.
115. Russell RM, Suter PM. Vitamin requirements of elderly people: An update. **Am J Clin Nutr** 1993;58:4-14.
116. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: A randomized double-blind trial. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1052-8.
117. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. **BMJ** 1994;308:1081-2.
118. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. **N Engl J Med** 1989;321:1777-83.
119. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. **N Engl J Med** 1992;327:1637-42.
120. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: Highlights of the conference. **South Med J** 2001;94:569-73.
121. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE, Falconer G, Green CL. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. **Am J Clin Nutr** 1995;61:1140-5.
122. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. **Ann Intern Med** 1991;115:505-12.
123. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA** 2005;293:2257-64.
124. Peacock M, Liu G, Carey M, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3011-9.
125. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. **N Engl J Med** 1999;341:563-8.
126. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. **J Intern Med** 2000;247:260-8.
127. Papapoulos SE, Clemens TL, Fraher LJ, Gleed J, O'Riordan JL. Metabolites of vitamin D in human vitamin-D deficiency: Effect of vitamin D3 or 1,25-dihydroxycholecalciferol. **Lancet** 1980;2:612-5.
128. Adams JS, Kantorovich V, Wu C, Javanbakht M, Hollis BW. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2729-30.
129. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomized double-blind controlled trial. **BMJ** 2003;326:469.

Endereço para correspondência:

Tania W. Furlanetto
Departamento de Medicina Interna
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcellos 2350/700
90035-003 Porto Alegre, RS
Fax: (51) 3333-1585
E-mail: furlanet@cpovo.net