

**Avaliação do consumo alimentar, composição corporal e perfil do metabolismo mineral e ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose**

**Patrícia de Souza Genaro**



Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Nutrição

Orientadora: Profa. Dra. Lúgia A. Martini

**São Paulo**

**2005**

Autorizo exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores. Ao usá-lo cite a fonte

Assinatura:

Data:

46468/2005 doc

"Há homens que lutam um dia e são bons.  
Há outros que lutam um ano e são  
melhores. Há os que lutam muitos anos e  
são muito bons. Porém, há os que lutam  
toda a vida. Esses são os imprescindíveis."

Bertolt Brecht

## **ESTE TRABALHO É DEDICADO**

Aos **meus pais**, pelo amor e compreensão com que incentivaram e colaboraram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus irmãos **Priscila e Pablo** a quem eu amo tanto e tenho muito orgulho de ser irmã.

Ao **Marcelo**, meu namorado, pelo seu amor, carinho, apoio e cumplicidade.

A minha orientadora **Profa. Dra. Lígia Araújo Martini**, meu maior exemplo de dedicação à ciência, obrigada por mostrar-me que o mais importante é a confiança depositada nos meus esforços, mas principalmente por ter acreditado em mim e finalmente pela amizade.

## **AGRADECIMENTOS**

É grande a lista a quem devo agradecer, porém não é maior que toda a minha gratidão:

A **Profa. Dra. Vera Lúcia Szejnfeld** pela oportunidade de poder participar do seu grupo de estudo sobre doenças Ósteo-metabólicas, pelos vários conhecimentos compartilhado, além dos momentos de descontração;

Ao **Dr. Marcelo de Medeiro Pinheiro**, que com muito carinho e paciência me auxiliou nessa jornada e a quem eu considero como um exemplo a ser seguido;

As amigas **Bárbara e Luana**, pela grandiosa ajuda e por todos os momentos;

A aluna de iniciação científica **Giselle**, pelo companheirismo e pela ajuda com os pacientes do ambulatório de Osteoporose;

Ao grupo de doenças ósteo-metabólicas **Charles, Tatiana, Roberto, Vivian, Kátia, Henrique e André** pelo conhecimento compartilhado;

Ao **Dr. Alex Antonio Florindo**, por ampliar meus conhecimentos em atividade física e osteoporose;

As funcionárias da disciplina de Reumatologia **Luzia, Neusa e Tereza** pelo auxílio na coleta de dados;

Aos **pacientes do Ambulatório de Osteoporose**, sem os quais seria impossível a realização dessa pesquisa;

**As colegas de pós-graduação, Priscila, Juliana, Silvia, Natacha, Karin, Sara, professora Bethzy, professora Nágila e professora Regina por compartilhar conhecimentos e momentos de descontração;**

**Aos funcionários do departamento de nutrição da Faculdade de Saúde Pública – USP;**

**Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e a Fundação de Amparo a Pesquisa – FAPESP, pelo apoio financeiro.**

## RESUMO

**Genaro, PS.** Avaliação do consumo alimentar, composição corporal e perfil do metabolismo mineral e ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose. São Paulo; 2005 [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP].

**Objetivo:** Sendo a osteoporose reconhecida como um importante problema de saúde pública, o objetivo deste estudo foi avaliar o consumo alimentar, a composição corporal e o perfil bioquímico de mulheres na pós-menopausa com osteoporose. **Casuística e método:** Foram estudadas 45 mulheres provenientes do Ambulatório de Reumatologia do Hospital São Paulo com média de idade 63,32 (dp=8,2) anos e IMC 25,21 (dp=4,2) kg/m<sup>2</sup>. A densidade mineral óssea da coluna lombar e fêmur proximal, bem como a composição corporal (massa magra, porcentagem de gordura corporal) foram avaliados pela absorciometria por dupla emissão de raios-X. O consumo alimentar e a atividade física foram avaliadas por diário de três dias e pelo questionário de Baecke, respectivamente. Os exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo realizados foram: cálcio total e iônico, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, creatinina, paratormônio intacto, 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e cálcio, sódio e creatinina urinário. O remodelamento ósseo foi avaliado por: fração óssea da fosfatase alcalina - BAP, osteoprotegerina – OPG e Fosfatase ácida tártrato-resistente – TRAP. Os dados são apresentados em média (dp). Foram utilizados o teste de Kolmogorov-Smirnov, o teste de correlação de *Pearson*, e o teste *T de Student*. Adotou-se um nível de significância de  $p < 0,05$ . **Resultados:** As ingestões de macronutrientes estavam adequadas, porém a média de ingestão de cálcio 723,80 (dp=263,96) mg/dia estava abaixo do recomendado para mulheres na pós-menopausa (1200 mg/dia). Houve prevalência de 65% de inadequação na ingestão de magnésio. Com relação à ingestão de cloreto de sódio, verifica-se que a maior parte das pacientes (75%) tinha ingestão acima do recomendado, untrapassando a UL (Upper Limit). Quanto ao consumo de vitamina D, 100% das pacientes teve consumo abaixo do

recomendado. Na composição corporal observou-se a presença de 46,6% de pré-obesidade, 8,9% obesidade e 15,5% apresentavam risco de incapacidade física decorrente do baixo índice de massa muscular esquelética. Foi detectada hipovitaminose D em 71% das mulheres e 24,4% de insuficiência de vitamina D. Houve correlação negativa entre a osteoprotegerina e a DMO do corpo total ( $r = - 0,302$ ;  $p = 0,046$ ) e a DMO da coluna lombar ( $r = - 0,304$ ;  $p = 0,045$ ). Os níveis de TRAP estiveram 41,4% acima do parâmetro de referência e observou-se ainda que a formação óssea não esteve proeminente, pois os níveis sérico de BAP e OPG estiveram de acordo com os parâmetros de normalidade. Verificou-se ainda que as mulheres com fratura apresentavam magnésio sérico significativamente menor. **Conclusão:** Os resultados enfatizam inadequação no consumo alimentar, na composição corporal e nos marcadores de reabsorção óssea e alertam para que soluções simples e viáveis para esse problema incluem melhora na qualidade da dieta e aumento da prática de atividade física.

**Palavras-chave:** osteoporose, consumo alimentar, ingestão de cálcio, hipovitaminose D, composição corporal, perfil do metabolismo mineral e ósseo.



## ABSTRACT

**Genaro, PS.** Evaluation of dietary intake, body composition and biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal women with osteoporosis. São Paulo; 2005. [Master in Science – Public Health School / São Paulo University].

**Purpose:** Considering the osteoporosis an important public health problem, the present study was undertaken to evaluate dietary intake, body composition and biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal women with osteoporosis. **Methods:** Forty-five postmenopausal women, mean age 63.32 (8.2) and BMI 25.21 (4.2) kg/m<sup>2</sup> assisted at Osteoporosis Outpatients Clinic at São Paulo Hospital were evaluated. Bone mineral density (total body, lumbar spine, femoral neck and total hip) and Body composition (lean mass and fat mass) analysis was performed in all participants using DXA technique (Lunar DPx). Diet and physical activity was assessed using three days dietary records and the Beacke questionnaire, respectively. The biochemical markers of bone metabolism evaluated were: serum calcium, ionized calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, creatinine, parathyroid hormone intact (PTH), 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and urinary calcium, creatinine and sodium. The biochemical markers of bone turnover were evaluated by osteoprotegerin (OPG), bone-specific alkaline phosphatase (BAP), and tartarate-resistant acid phosphatase type 5b (TRAP). The results are presented in mean (SD). The statistical analysis comprised Kolmogorov-Smirnov test, *Pearson* correlation and *Student-T* tests. Significance was considered when  $p < 0.05$  **Results:** Macronutrients intake were adequate, however the mean calcium intake 723.80 (263.96) mg/d was significantly lower than the proposed value for this age group (1200 mg/day). There was 65% of inadequacy in magnesium intake and most of the patients (75%) had sodium intake higher than recommended values. The vitamin D intake presented 100% of inadequacy. Body composition analysis demonstrated

presence of 46,6% pre-obesity, 8,9% obesity and 15,5% of disability risk due to low skeletal muscle indices. Hypovitaminosis D were detected in 71% of these women and vitamin D insufficiency in 24.4%. There was a negative correlation between osteoprotegerin and DMO of femoral neck ( $r = 0,424$ ;  $p = 0,05$ ) and with lumbar spine ( $r = 0,424$ ;  $p = 0,05$ ). The TRAP levels were 41,4% above the reference values. However, the bone formation biomarkers BAP and OPG were in normal range. Furthermore, the study notice that women with fracture presented serum magnesium significantly lower than women without fracture. **Conclusion:** The results emphasize inadequacy in nutrient intake, in body composition and in biochemical markers of bone resorption and warn to simple and feasible solutions to this problem should include a better diet quality and an increase in exercise practice.

**Keywords:** osteoporosis, dietary intake, calcium intake, hypovitaminosis D, body composition, biochemical makers of bone metabolism and turnover.

# ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Epidemiologia da Osteoporose.....	2
1.2 Fisiopatologia da osteoporose .....	2
1.3 Avaliação da Massa óssea .....	4
1.3.1 Densitometria óssea (DXA).....	4
1.3.2 Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo .....	5
1.4 Fatores ambientais que influenciam sobre a massa óssea .....	7
1.4.1 Atividade física.....	7
1.4.2 Composição corporal .....	8
1.4.3 Nutrição e osteoporose .....	9
1.5 Dieta da população brasileira .....	18
2. OBJETIVOS .....	20
2.1 Objetivo geral .....	20
2.1 Objetivos específicos.....	20
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	21
3.1 Pacientes.....	21
3.2 Delineamento do estudo.....	22
3.3 Coleta dos dados.....	22
3.3.1 Avaliação do consumo alimentar .....	22
3.3.2 Avaliação da massa óssea para diagnóstico de osteoporose.....	22
3.3.3 Avaliação de fraturas .....	23
3.3.4 Avaliação da composição corporal.....	24
3.3.5 Avaliação antropométrica.....	25
3.3.6 Avaliação da atividade física .....	26
3.3.7 Avaliação bioquímica do metabolismo mineral e ósseo.....	27
3.3.8 Variáveis de estudo.....	29
3.4 Análise estatística.....	32
3.5 Aspectos éticos.....	33
4. RESULTADOS.....	34
4.1 Características gerais.....	34

4.2 Composição corporal.....	35
4.3 Massa óssea .....	37
4.4 Atividade física.....	37
4.5 Consumo alimentar.....	38
4.5.1 Energia.....	38
4.5.2 Macronutrientes .....	38
4.5.3 Micronutrientes.....	39
4.6 Exames do metabolismo mineral e ósseo .....	43
4.7 Correlações entre as variáveis estudadas.....	45
4.8 Análise de pacientes com fraturas.....	52
4.9 Hipovitaminose D e ingestão de nutrientes .....	53
5. DISCUSSÃO .....	55
6. CONCLUSÃO .....	70
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	71

## **ANEXOS**

Anexo 1 – Diário alimentar

Anexo 2 – Questionário de atividade física habitual

Anexo 3 – Aspectos éticos

## LISTA DE TABELA

Tabela 1. Características gerais da população estudada. ....	34
Tabela 2. Porcentagem de mulheres segundo pontos de corte de IMC .....	34
Tabela 3. Valores médios de composição corporal de mulheres com osteoporose na pós-menopausa .....	35
Tabela 4. Diferença de média da densidade mineral óssea segundo classificação de IMC.....	36
Tabela 5. Diferença de média da densidade mineral óssea segundo parâmetros da composição corporal .....	36
Tabela 6. Valores de densidade mineral óssea e T-score dos sítios avaliados .....	37
Tabela 7. Escore de atividade física habitual da população estudada.....	38
Tabela 8. Ingestão média de micronutrientes de mulheres na pós-menopausa com osteoporose. ....	39
Tabela 9. Diferença de média de densidade mineral óssea segundo consumo de ideal de cálcio. ....	43
Tabela 10. Exames bioquímicos séricos do metabolismo mineral e ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose.....	43
Tabela 11. Exames bioquímicos urinários do metabolismo mineral e ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose.....	44
Tabela 12. Valores médios dos marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo de mulheres com osteoporose na pós-menopausa. ....	45
Tabela 13. Correlações entre parâmetros da densidade mineral óssea e composição corporal .....	46
Tabela 14. Correlações entre parâmetros da densidade mineral óssea e os escore de atividade física habitual. ....	46
Tabela 15. Correlações entre densidade mineral óssea e consumo alimentar. ....	47
Tabela 16. Correlação entre densidade mineral óssea e exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo.....	48

Tabela 17. Correlações entre exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo com a composição corporal. ....	49
Tabela 18. Correlações entre exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo com consumo alimentar de macronutrientes. ....	50
Tabela 19. Correlações entre exames bioquímicos do metabolismo mineral ósseo e marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo com consumo de minerais. ....	51
Tabela 20. Correlações entre exames bioquímicos do metabolismo mineral ósseo e marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo com o consumo de vitaminas. ....	52
Tabela 21. Correlação entre a 25(OH)D sérica e o consumo alimentar de pacientes com fratura. ....	53

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição porcentual de adequação de macronutrientes em mulheres com osteoporose na pós-menopausa .....	39
Figura 2. Prevalência de inadequação no consumo de minerais na amostra estudada segundo as DRI's – EAR ( <i>Estimated Average Requirement</i> ). .....	40
Figura 3. Porcentagem de pacientes com ingestão de minerais segundo o recomendado pelas DRI's - AI ( <i>Adequate Intake</i> ).....	41
Figura 4. Porcentagem de pacientes conforme a recomendação das DRI's - AI ( <i>Adequate Intake</i> ) para ingestão de vitaminas.....	42
Figura 5. Porcentagem de mulheres segundo a ingestão de vitamina A. ....	42
Figura 6. Percentual de mulheres com osteoporose de acordo com os níveis séricos de 25(OH)D. ....	44
Figura 7. Correlação entre a ingestão de vitamina D e 25(OH)D sérica. ....	54
Figura 8. Correlação entre a ingestão de cálcio e 25(OH)D sérica .....	54
Figura 9. Correlação entre a ingestão de NaCl e 25(OH)D sérica. ....	54

# **Introdução**

---



## 1. INTRODUÇÃO

Nas últimas duas décadas, a osteoporose foi amplamente reconhecida como um importante problema de saúde pública, visto que é a doença ósseo-metabólica mais comum na população idosa (Ramos, 1987).

A população brasileira está vivenciando uma fase de transição demográfica denominada envelhecimento populacional com prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como a osteoporose. (Ramos, 1987).

A osteoporose é definida como uma desordem esquelética caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea e da qualidade mineral óssea predispondo o indivíduo a um aumento no risco de fraturas (Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, 2001).

Devido a sua natureza insidiosa, e a falta de sintomatologia clínica antes de ocorrerem fraturas, o diagnóstico da doença é dificultado. Até o momento, a melhor forma de se evitar as complicações resultantes da osteoporose é o diagnóstico precoce da perda de massa óssea. Alguns estudos (Melton e col, 1989; Meltzer e col, 1989) têm mostrado que quanto mais cedo essa perda for identificada e tratada, melhores serão os resultados a longo prazo.

Muitas mudanças vêm ocorrendo na investigação do metabolismo ósseo a fim de diagnosticar precocemente a perda de massa óssea. Isto se deve em parte, à introdução de técnicas não invasivas para a avaliação quantitativa e qualitativa da massa óssea, e também as importantes descobertas das técnicas de investigação de biologia celular e molecular (Fleisch, 1999). Estas considerações têm permitido tanto identificação de diversos fatores de risco, bem como a avaliação precoce da efetividade de tratamentos.

### **1.1 Epidemiologia da Osteoporose**

Nos Estados Unidos, a osteoporose afeta 15 a 20 milhões de pessoas/ano, sendo responsável por uma taxa de 1,5 milhão de fraturas/ano principalmente em mulheres brancas (Devogelaer, 1993). Adicionalmente, o número de casos de osteoporose entre homens e mulheres de outras raças, tem aumentado significativamente nas últimas décadas. As fraturas femorais são consideradas as mais graves, podendo ser fatal em 12-20% dos casos, e dos sobreviventes o tratamento pode ser longo e dispendioso. Os gastos aproximados para o tratamento da osteoporose são 14 bilhões de dólares/ano (Krall & Dawson - Hughes, 1999).

Atualmente no Brasil, há cerca de 10 milhões de pessoas com osteoporose, dos quais, apenas 20% recebe alguma forma de tratamento. Cerca de 2,4 milhões de indivíduos apresentam algum tipo de fratura anualmente e quase 100.000 são fraturas de fêmur. Destes pacientes, 200.000 morrerão por fatores que são resultados direto de fraturas. Estima-se que nos próximos 50 anos, o número de fraturas de fêmur, para ambos os sexos, dobrará e uma de quatro fraturas de fêmur, no mundo, ocorrerá na América Latina (Sociedade Brasileira de Osteoporose, 2004).

As fraturas por fragilidade óssea aumentam consideravelmente a mortalidade e a morbidade, reduzindo assim a mobilidade e a qualidade de vida dos idosos. Nesse sentido, muitos esforços têm sido concentrados para se evitar e/ou diminuir esse ônus para o paciente e para a sociedade; o resultado dessa mobilização na comunidade científica levou a uma melhor compreensão da fisiopatologia da osteoporose, assim como a progressos significativos nas formas de diagnóstico precoce e tratamento da doença (Gennari, 2001).

### **1.2 Fisiopatologia da osteoporose**

O osso é um tecido conectivo dinâmico que compreende uma série de células especializadas, necessárias para a manutenção das funções de suporte, biomecânica e bioquímica do tecido ósseo, durante toda a vida. O tecido ósseo constantemente passa por um processo de remodelamento,

envolvendo reabsorção, realizada pelos osteoclastos, e formação de osso novo, pelos osteoblastos (Lian & Stein, 1999).

O remodelamento ósseo é um processo normal que mantém a estrutura do esqueleto, sendo essencial para a homeostase do cálcio e fósforo, permitindo a remoção do osso velho e troca por osso novo (Szejnfeld, 2000). O processo de remodelamento ocorre em unidades do remodelamento ósseo, caracterizado pelo acoplamento das funções dos osteoblastos e osteoclastos. A seqüência de eventos dentro da unidade de remodelamento ocorre basicamente em 3 eventos clássicos: ativação, reabsorção, formação. Durante a fase de ativação, células precursoras dos osteoclastos concentram-se sobre determinada região da superfície óssea que será reabsorvida, e por meio de sinais físicos e hormonais, transformam-se em osteoclastos multinucleados. Estes osteoclastos ativados dão início ao processo de reabsorção, formando uma lacuna. Terminada esta fase, os pré-osteoblastos migram para a cavidade, diferenciam-se em osteoblastos e iniciam a formação da matriz óssea (Carvalho e col, 2000; Szejnfeld, 2000).

Apesar do fato de que o tecido ósseo dispõe de mecanismos integrados de formação e reabsorção óssea, vários fatores hormonais, drogas, ou condições patológicas podem resultar num predomínio da reabsorção sobre a formação óssea. Esse desequilíbrio contínuo entre a quantidade de osso reabsorvido e formado, a cada ciclo, pode levar à diminuição da massa óssea, caracterizando assim a osteoporose (Eastell, 2003).

O desequilíbrio pode ocorrer em função da diminuição da capacidade funcional dos osteoblastos ou da diminuição do número de osteoblastos recrutados aos locais de reabsorção óssea. A partir disso, é claro que as diferenças entre formação e reabsorção óssea serão mais rapidamente detectadas nos locais, onde os ciclos se repetem com maior freqüência, ou apresentam maior remodelamento ósseo (Eastell, 2003).

### **1.3 Avaliação da Massa óssea**

A avaliação da massa óssea pode ser realizada por meio de técnicas radiométricas, como raios-X, densitometria óssea, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou ainda por meio da histomorfometria óssea. Destes métodos, o mais utilizado devido a sua facilidade, rapidez e especificidade é a DXA (Absorciometria por dupla emissão de raio X) . Porém, um fato comum a todas as técnicas, além do custo elevado, e a necessidade de longo período de acompanhamento para que alterações na massa óssea possam ser quantificadas (Calvo e col, 1996).

Com a finalidade de se avaliar e monitorar as alterações no remodelamento ósseo, a utilização de marcadores bioquímicos do tecido ósseo vem sendo amplamente estudada e avaliada por diversos autores (Calvo e col, 1996; Miller e col, 1999; Vieira e col, 2000).

#### **1.3.1 Densitometria óssea (DXA)**

A densitometria óssea se dá por emissão de radiação por uma fonte dupla de raios-X e possibilita em alguns minutos a quantificação da densidade mineral óssea, com menor erro de precisão (~1%), menor dose de radiação para o paciente e melhor resolução das imagens (Mazess e col, 1989).

O princípio de funcionamento da dupla emissão baseia-se no fato de que as características de atenuação diferem no osso e nos tecidos moles em função da energia do feixe de raio X. A diferença da atenuação entre o osso e o tecido mole é maior no feixe de baixa energia (70 keV) do que no de alta energia (140 keV). Um contorno de atenuação é então formado, permitindo a quantificação do mineral e da massa de tecidos moles. O sistema é calibrado para expressar os resultados em gramas por centímetros quadrados ( $g/cm^2$ ; gramas de mineral ósseo/ $cm^2$  de área analisada - BMD) (Anijar, 2000).

### **1.3.2 Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo**

Durante o processo de remodelamento, os osteoblastos e os osteoclastos sintetizam uma série de citocinas, peptídeos e fatores de crescimento que são liberados na circulação, e assim, a concentração plasmática destes marcadores pode refletir a taxa de formação e reabsorção óssea (Kraenzlin & Seibel, 1999). Dentre estes marcadores destacam-se a fração óssea da fosfatase alcalina (formação óssea), a fosfatase ácida tartarato-resistente (reabsorção óssea), e mais recentemente, citocinas envolvidas no metabolismo celular ósseo como a osteoprotegerina.

#### **✓ Fração óssea da fosfatase alcalina**

A fosfatase alcalina é uma enzima localizada na superfície externa da célula, produzida pelo fígado, osso e outros tecidos e sua função parece estar relacionada à hidrólise dos ésteres de fosfato. A isoenzima óssea está presente nos pré-osteoblastos e tem sido reconhecida como marcador de formação óssea devido a sua correlação com a mineralização óssea. Atualmente as isoenzimas óssea e hepática podem ser identificadas por meio da utilização de anticorpos monoclonais específicos (Calvo e col, 1996).

#### **✓ Fosfatase ácida tartarato-resistente.**

O grupo da fosfatase está amplamente distribuído em muitos tecidos como: próstata, fígado, rins, eritrócitos, plaquetas, assim como nos osteoclastos (Calvo e col, 1996).

A enzima fosfatase ácida tartarato-resistente (TRAP) possui duas isoformas 5a e 5b, sendo a isoforma 5b derivada da atividade dos osteoclastos. Durante a reabsorção óssea os osteoclastos secretam ácidos e enzimas, entre a borda em escova da célula e a superfície óssea a fim de degradar a matriz óssea. A isoenzima TRAP5b foi identificada em ambos os locais, tanto na borda em escova assim como na superfície de reabsorção (Calvo e col, 1996). Atualmente a enzima TRAP5b vem sendo bastante utilizada como marcador bioquímico de reabsorção óssea (Halleen e col, 2000).

Tanto a fração óssea da fosfatase alcalina como o TRAP5b são métodos importantes no monitoramento do remodelamento ósseo nos pacientes, devido à facilidade de coleta (urina ou sangue) e dosagem (ELISA). No entanto as limitações são o custo elevado e a falta de uma curva de normalidade para nossa população limitam o uso rotineiro dessas medidas.

#### ✓ **Biologia celular do tecido ósseo**

Recentes descobertas na biologia celular óssea demonstram que as doenças ósteo-metabólicas são, na maioria das vezes, causadas por distúrbios no número e atividade dos osteoclastos, resultando em elevada e inadequada reabsorção óssea, excedendo a capacidade compensatória da formação óssea pelos osteoblastos (Hofbauer & Heufelder, 2001). Recentemente, as citocinas essenciais na biologia dos osteoclastos foram identificadas como membros da superfamília de receptores do fator de necrose tumoral (TNFR). Este novo sistema consiste de um ligante do receptor ativador do fator nuclear (NF)  $\kappa\beta$  (RANKL) circulante na forma solúvel, um receptor ativador do fator nuclear (NF)  $\kappa\beta$  (RANK) na forma de receptor celular, e um receptor que é secretado, conhecido como osteoprotegerina (OPG). O RANKL é a citocina crítica para diferenciação e ativação dos osteoclastos, assim como é o regulador da sinalização entre o osteoclasto-osteoblasto. O RANKL ativa o receptor RANK localizado nos osteoclastos, dando início a atividade destes. A osteoprotegerina atua como antagonista, bloqueando os efeitos do RANKL. Assim, enquanto o RANKL ativa a reabsorção e a perda de massa óssea, a osteoprotegerina desempenha efeito protetor (Hofbauer & Schoppet 2002; Shevde e col, 2000) e tem sido descrita como um importante marcador bioquímico do remodelamento ósseo (Hannan e col, 2003).

Hormônios, citocinas, fatores humorais e a dieta podem influenciar o sistema RANK, RANK-L e OPG. Fatores como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 1,25(OH) $_2$  e o PTH aumentam a reabsorção óssea pelo aumento da expressão do RANKL pelas células ósseas. O estrogênio aumenta a expressão da OPG e promove a diminuição da expressão do RANKL, com conseqüente

diminuição da ativação do RANK da atividade dos osteoclastos (Boyle e col, 2003). A alimentação adequada parece favorecer o aumento da OPG (Hampson e col, 2003), além disso, a ingestão de glicose e proteína parece reduzir a reabsorção óssea, avaliada pelo marcador bioquímico C-Telopeptídeo (CTX), em 39 - 52% quando comparada com um grupo placebo (Henriksen e col, 2003).

#### **1.4 Fatores ambientais que influenciam sobre a massa óssea**

Fatores ambientais são responsáveis por até 20 % da massa óssea total e os 80% restantes são determinados por fatores genéticos. Dos fatores ambientais, os relacionados ao estilo de vida como a atividade física, composição corporal e a alimentação são consideradas como de maior importância (Krall & Dawson-Hughes, 1993).

##### **1.4.1 Atividade física**

A atividade física é considerada importante estratégia de promoção de saúde e prevenção de doenças crônicas como a osteoporose contribuindo para o aumento e manutenção da massa óssea e reduzindo fraturas (Smith, 2003).

Estudos têm indicado que a perda de densidade mineral óssea que acontece com o decorrer da idade e o maior risco para fraturas quando a osteoporose já se encontra estabelecida, podem ser amenizados com a prática de atividades físicas (Lindsey e col, 2005; Brach e col 2004; Yamazaki e col, 2004; Shibata e col, 2003).

O primeiro cientista a reconhecer que as mudanças na massa óssea acompanhavam mudanças na carga mecânica através de processos do remodelamento foi um anatomista alemão chamado Julius Wolff. Em 1892 ele notou que esse processo é dirigido por forças mecânicas e que o tecido ósseo se reorganiza quando as forças mecânicas mudam. A *lei de Wolff*, como ficou conhecida, descreve que a forma geral de um osso é originada de alterações na sua arquitetura interna e a sua forma externa é

conseqüência de mudanças primárias nos agentes estressores mecânicos, segundo regras matemáticas (Almeida Jr, 1997).

De acordo com a atividade física o osso é exposto, constantemente, a mudanças de carga. Dessa forma o estresse mecânico e a força óssea resultante da tensão muscular e pressão promovem o aumento da massa óssea mesmo após o período de pico de massa óssea (Szejnfeld, 2000).

A atividade física afeta o metabolismo ósseo, especialmente o remodelamento ósseo, isto é, o mecanismo celular de formação e reabsorção óssea. Para explicar esse fenômeno, tem sido sugerindo que a reabsorção óssea diminui (inibição da atividade osteoclástica) e a formação óssea aumenta (estimulação osteoblástica) (Szejnfeld, 2000). Atividades de suportar peso desempenham influência positiva sobre a saúde óssea. Estudos têm demonstrado que exercícios de impacto e força promovem a transformação das células de superfície em osteoblastos, indicando um aumento no metabolismo celular, assim como sua proliferação. (Smith, 2003).

Os tipos de atividades físicas ideais para preservação da densidade mineral óssea, prevenção da osteoporose e diminuição no risco de fraturas que têm sido indicadas nos estudos para adultos e idosos são as atividades de impacto, que envolvem a musculatura do quadríceps como caminhadas rápidas para locomoção, caminhadas em subidas, subidas de degraus, atividades domésticas, atividades de jardinagem e tempo permanecido em pé (Florindo, 2000).

#### **1.4.2 Composição corporal**

O envelhecimento promove modificações da composição corporal, especialmente diminuição da massa magra e densidade óssea e incremento da massa (Blain e col, 2004).

Dentre as alterações da composição corporal, o aumento da gordura nas primeiras décadas do envelhecimento e a perda nas décadas mais tardias da vida, parecem ser o padrão mais provável de comportamento da adiposidade corporal durante o processo de envelhecimento. O incremento



de peso corporal geralmente começa em torno dos 45 a 50 anos, estabilizando-se aos 70 anos e têm o seu declínio até os 80 (Hurley & Roth, 2000).

Estudos sugerem um aumento da gordura corporal no tronco com o avanço da idade. Em estudo transversal com homens de 20 a 70 anos, a gordura corporal subcutânea nos membros foi similar em todas as faixas etárias, porém a gordura do tronco, especialmente a abdominal, aumentou significativamente com o avançar da idade (Bemben e col, 1995).

Ao contrário, a estatura tende a diminuir, principalmente em mulheres, devido a maior prevalência de fraturas. Com essas mudanças no peso e na estatura, o índice de massa corporal (IMC) também se modifica com o transcorrer dos anos (Blain e col, 2004).

Além disso, pode ocorrer a sarcopenia definida como sendo a perda de massa muscular com o envelhecimento. As principais causas apontadas como responsáveis por essa perda de massa magra são: a redução dos níveis séricos de três sistemas hormonais principais: sexual (estrogênio, na menopausa; androgênio, na andropausa), supra renal (DHEA-S, na adrenopausa) e do eixo GH/IGF-1, na somatopausa (Hurley & Roth, 2000).

A perda da massa muscular têm sido associada a limitações funcionais importantes, incluindo déficit no andar, na mobilidade e nas atividades diárias. Foi ainda demonstrado que as mulheres com sarcopenia apresentam maiores chances de uma ou duas fraturas por osteoporose (Baumgartner e col, 1998).

### **1.4.3 Nutrição e osteoporose**

Muita atenção tem sido dada à importância de uma alimentação adequada na prevenção e no tratamento da osteoporose. Atualmente sabe-se que não somente o cálcio, mas outros nutrientes estão relacionados com a massa óssea. Dentre os nutrientes mais pesquisados destacam-se: a proteína, o fósforo, o magnésio, o sódio e as vitaminas D, K e A (Reid e col, 1997; Michaelsson e col, 2003).

## **Cálcio**

Desde 1885, o efeito do cálcio dietético sobre a massa óssea vem sendo estudado. A necessidade e a adequação da ingestão deste nutriente têm despertado a atenção de inúmeras pesquisas (Nordin, 2000). Estudos que induzem a deficiência de cálcio em modelos experimentais demonstram maior perda de massa óssea. Em humanos, obviamente não podemos reproduzir estudos de deficiência, mas os ensaios clínicos mostram que a suplementação do cálcio pode reduzir a perda de massa óssea e o risco de fraturas (Dawson-Hughes, 1991; Reid e col, 1995; Heaney, 2000). Porém, a atribuição deste efeito benéfico ao cálcio requer algumas considerações, devido ao tratamento concomitante com a vitamina D, adequação de outras variáveis da dieta e estilo de vida, e do incremento não substancial da densidade mineral óssea que ocorre após um ou dois anos de suplementação (Feskanich e col, 2003).

Uma ingestão ótima de cálcio se refere ao nível individual capaz de maximizar o pico de massa óssea, manter a massa óssea na idade adulta e minimizar a perda decorrente da idade (Matkovic e col, 1994). Assim, a necessidade de cálcio varia conforme a faixa etária, sendo maior em períodos de rápido crescimento como a infância e adolescência (1300mg/dia) (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 1999). Nesses períodos, ocorre crescimento ósseo e aumento do depósito mineral, até que o pico de massa óssea seja alcançado por volta da terceira década de vida. Na idade adulta a necessidade diária de cálcio é de 1000 mg (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 1999). Períodos em que a absorção intestinal de nutriente esteja diminuída e a taxa de reabsorção óssea aumentada como na pós-menopausa, a necessidade de cálcio novamente se eleva (1200 mg/dia).

A biodisponibilidade de cálcio dietético é um determinante crítico da sua homeostase (Broadus, 1999), que é mantida pela integridade entre o aparelho digestório, renal e tecido ósseo. Três hormônios são predominantemente responsáveis pela homeostase do cálcio, o paratormônio (PTH), a vitamina D [1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>] e a calcitonina. A

diminuição do cálcio plasmático sensibiliza o receptor de cálcio localizado na membrana plasmática da glândula paratireóide iniciando uma cascata de transdução de sinal, que resulta na secreção do PTH (Broadus 1999). O PTH atua no tecido ósseo estimulando a reabsorção óssea e liberando íons cálcio para a circulação e também nos rins elevando a reabsorção tubular desse íon. Adicionalmente, o PTH estimula a síntese renal da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . O calcitriol estimula o transporte transepitelial de cálcio no intestino, e no osso, atua sobre os osteoblastos, elevando a síntese de osteocalcina, que é um marcador para futuros sítios de reabsorção e juntamente com o PTH ativa os osteoclastos, para a reabsorção óssea. Quando os níveis plasmáticos de cálcio voltam ao normal, a glândula tireóide secreta a calcitonina. Esta por sua vez atua na desativação dos osteoclastos, inibindo então os efeitos hipercalcêmicos da reabsorção óssea (Lian & Stein, 1999).

A absorção intestinal de cálcio e a adequada produção de PTH e de calcitriol são fundamentais na manutenção da massa óssea. Qualquer fator, dietético ou não, que interfira neste sistema irá comprometer a homeostase óssea.

### **Proteína**

A ingestão protéica pode ter efeito tanto positivo quanto negativo no balanço de cálcio e seus efeitos sobre a massa óssea e o risco de fraturas são dependentes da ingestão concomitante de cálcio (Dawson-Hughes, 2003).

A elevada ingestão protéica aumenta a excreção renal de cálcio por meio de três mecanismos principais: acréscimo da taxa de filtração glomerular, da reabsorção óssea e redução na reabsorção tubular renal de cálcio, sendo que estes dois últimos fatores se devem ao efeito acidificante da dieta hiperprotéica. As proteínas de origem animal são ricas em aminoácidos sulfurados, como a metionina e a cistina. Quando ingeridas em excesso, podem ocasionar acidose metabólica leve na qual o osso funciona como tampão liberando íons cálcio (Dawson-Hughes, 2003; Heaney, 1993). Entretanto, vale salientar que este efeito parece ocorrer somente quando a

ingestão protéica for considerada elevada, ou seja, acima de 1,2 g/kg/dia (Heaney, 1993).

Kerstetter e colaboradores, 2003 mostraram uma correlação positiva entre a ingestão de proteína e a excreção de cálcio. Em média a cada 50g de proteína ingerida ocorre aproximadamente 1,6 mmol de aumento na excreção de cálcio na urina de 24h. Alguns estudos demonstraram que a ingestão protéica é mais importante na relação do cálcio urinário do que a própria ingestão de cálcio dietético (Hegsted, 1986; Zemel, 1981).

Um estudo de suplementação de cálcio e vitamina D, durante três anos em idosos, observou redução do remodelamento ósseo de 10 a 15%, redução de perda óssea, e também das taxas de fraturas. Quando os autores avaliaram a ingestão protéica observaram, também, uma correlação positiva com a densidade óssea. Estes dados sugerem que a ingestão de cálcio adequada, em conjunto com níveis adequados de vitamina D, poderia modular a resposta calcêmica à elevada ingestão protéica (Dawson-Hughes & Harris, 2002).

Recentemente, tem sido demonstrado que a ação da proteína dietética sobre a massa óssea, não é apenas explicado pelo efeito calciúrico, mas também pela influência de fatores de crescimento, em particular do hormônio de crescimento, via ação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I). Tanto a síntese hepática quanto os níveis plasmáticos de IGF-I são dependentes da ingestão protéica. Ao avaliar a suplementação protéica em idosos desnutridos, Schurch e colaboradores 1998, observaram elevação na produção da IGF-1. Estudos de intervenção, utilizando o leite como fonte de cálcio e protéica, também demonstraram elevação na IGF-1 (Heaney e col, 1999).

O mecanismo pelo qual o IGF-I atua sobre a massa óssea está relacionado ao recrutamento e diferenciação de osteoblastos. A análise histomorfométrica em ratos, submetidos à dieta hipoprotéica e isocalórica, demonstrou diminuição significativa da formação do periósteo e da aposição mineral, indicando diminuição o recrutamento e atividade do osteoblasto (Bourrin, 2000). Alterações na secreção de outras citocinas envolvidas na

formação e reabsorção óssea como fator de necrose tumoral, interferon  $\gamma$ , fator de crescimento transformador  $\beta$ , também parecem estar relacionadas com a reduzida ingestão protéica (Rizzoli, 2001).

Analisados em conjunto, estes dados sugerem que a ingestão protéica influencia a homeostase óssea por meio de diferentes mecanismos. Entretanto, o nível de ingestão protéica adequada para minimizar efeitos deletérios sobre a massa óssea deve ser avaliado em conjunto com a ingestão de outros nutrientes, como o cálcio e a vitamina D e também com os níveis de hormônios como PTH e calcitriol.

### **Fósforo**

O fósforo é considerado o segundo mineral mais abundante no organismo humano, sendo que, aproximadamente 85% do conteúdo de fósforo está localizado nos ossos. A ingestão média diária está em torno de 1000mg/dia; sendo que entre 60 e 80% são absorvidos pelo duodeno e jejuno. Enquanto o intestino é o principal sítio de controle na economia do cálcio, o rim é para o fósforo. A razão para tal afirmação é que dos 70 e 80% do fósforo alimentar absorvido a maior parte (> 80%) é eliminado na urina (Knochel, 1990).

Os efeitos da ingestão de fósforo sobre a massa óssea estão também relacionados à ingestão concomitante de cálcio e proteína (Heaney e col, 2002; Whitinig, 2002), uma vez que os alimentos fontes de fósforo são também ricos em proteína e cálcio como as carnes e leites e derivados. Assim, quando a ingestão de cálcio e proteína esta adequada, a dieta rica em fósforo (>1700 mg/dia) pode não ter efeito negativo sobre a densidade mineral óssea (Whitinig, 2002). Porém, foi descrito que uma sobrecarga aguda de fósforo pode diminuir os níveis séricos de cálcio e em consequência, elevar o PTH, causando maior reabsorção óssea (Reiss e col, 1970).

Por outro lado, a deprivação dietética de fósforo pode resultar em elevação da calciúria, provavelmente devido à ativação da vitamina D e conseqüente aumento da absorção intestinal de cálcio (Whitinig, 2002).

## **Magnésio**

O nível desse mineral no organismo é controlado homeostaticamente, dependendo do PTH e da função renal. Sua dinâmica esta intimamente ligada à do cálcio, sendo que a estrutura óssea aloja entre 60 e 65% dos 20-28g de magnésio do corpo humano (Shils, 1990).

O magnésio dietético é absorvido pelo intestino por transporte passivo e ativo e o excesso é rapidamente excretado na urina. O magnésio é essencial par manter o funcionamento normal da glândula paratireóide, metabolismo da vitamina D e adequação da sensibilidade dos tecidos para o PTH (Abraham, 1991).

Quando ocorre deficiência aguda de magnésio, conseqüentemente haverá alteração na homeostase do cálcio levando a hipocalcemia, pois há um imediato aumento do PTH sérico. Porém quando há deficiência intracelular a glândula paratireóide não responde adequadamente ao estímulo, podendo haver diminuição da secreção do PTH e conseqüentemente uma diminuição na concentração sérica de cálcio. Além disso, durante a deficiência de magnésio, a presença de concentração sérica elevada ou normal do PTH na vigência de hipocalcemia sugere uma resistência do PTH nos tecidos (Martini, 1999).

Rude e colaboradores, 2004 demonstraram que a deficiência severa de magnésio (dieta com 0,04% da necessidade desse nutriente) em ratos causa perda de massa óssea, devido ao aumento no número de osteoclastos quando comparado com o controle.

Outro estudo em mulheres na pós-menopausa enfatizando a suplementação de magnésio observou-se um aumento na densidade mineral óssea em 11% quando comparado com as mulheres que não estavam recebendo suplementação (Abraham & Grewal, 1990).

Entretanto os efeitos do magnésio dietético sobre a massa óssea ainda são controversos, devido à dificuldade de quantificação exata da ingestão do nutriente, e também a deficiência de um marcador bioquímico específico para esse nutriente.

Segundo Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, a recomendação para a ingestão de magnésio é de 320 mg/dia para mulheres e 420 mg/dia para homens. Com uma ingestão de magnésio de, aproximadamente, 300-420 mg/dia, 30 a 50% são absorvidos ao longo do trato gastrointestinal e a presença de outros constituintes da dieta, como fibras, oxalato, fitatos, fósforo e dieta pobre em proteínas, pode interferir a absorção.

O conteúdo de magnésio varia bastante entre os alimentos. As principais fontes são as oleoginosas, como por exemplo: castanha de caju, castanha-do-pará, nozes, amendoim entre outros sendo, portanto, alimentos não comumente encontrado na dieta habitual dos indivíduos.

### **Vitamina D**

Tanto a ingestão de vitamina D ou a exposição solar adequada são importantes para a manutenção da  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , precursora da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . A exposição ao sol é responsável por 80 a 90% dos estoques de vitamina D. Porém somente os raios U.V.B com energia entre 290 e 315 nm, são capazes de penetrar na pele, atingindo os precursores da vitamina D (Holick, 1999). Quando há deficiência de vitamina D ou alteração no metabolismo desta, ocorre deficiência da absorção de cálcio, elevação da produção de PTH, e aumento na reabsorção óssea (Holick, 1999).

A ação fisiológica da vitamina D requer a participação de receptores, como o receptor nuclear da vitamina D (VDR), formando o complexo vitamina-receptor, e determinando a taxa de transcrição de genes envolvidos no transporte do cálcio nas células da mucosa intestinal, como as calbindinas, nos canais de cálcio no osteoblasto e da enzima  $1\alpha$ -hidroxilase nos rins (Duncan e col, 1998; Holick, 1999).

O Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, determina a ingestão de vitamina D de 10  $\mu\text{g}$ /dia para adultos acima de 51 anos e 15  $\mu\text{g}$ /dia para adultos acima de 71 anos. Em relação à dieta, as principais fontes de vitamina D são alguns peixes, como o arenque, cavalinha, sardinha e atum. Também ovos e, dependendo o país, como é o caso dos

EUA, os alimentos fortificados como leite, margarina e cereais para o café da manhã, são boas fontes (Martini, 1999). Neste caso é importante ressaltar que no Brasil não há uma legislação que regule a suplementação de vitamina D em alimentos.

Entretanto para que a suplementação de vitamina D seja utilizada, deve-se considerar a importância da exposição solar sobre a disponibilidade da vitamina D. Apesar da proteção do organismo à toxicidade da vitamina D, por meio da diminuição da expressão da 1- $\alpha$ -hidroxilase [enzima conversora da 25(OH)D<sub>3</sub> a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], a resposta benéfica observada em estudos realizados em diferentes latitudes, pode ser diferenciada na nossa população (McKenna & Freaney, 1998).

Quanto a um biomarcador para adequação da vitamina D, sabe-se que o nível sérico da 25(OH)D<sub>3</sub>, precursora da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, é o melhor indicador de deficiência, insuficiência, toxicidade da vitamina D no organismo humano (Cannata-Andia & Alonso, 2002).

Até o presente, concentrações de vitamina D acima de 45-50 nmol/l são consideradas adequadas. Porém, o nível ótimo de vitamina D, seria aquele capaz de manter o PTH em níveis adequados, assim estudos demonstram que a concentração ótima seria maior que 100 nmol/l (Meunier, 2001).

### **Vitamina K**

A vitamina K pode ser classificada em dois grupos principais: K1 ou filoquinona, forma natural das plantas, principalmente os vegetais verdes escuro, e a K2 ou menaquinonas, sintetizadas por bactérias, e encontrada no leite e derivados. A vitamina K é um cofator para a síntese pós-translacional do ácido gama carboxiglutâmico (Gla) em proteínas dependentes de vitamina K como a osteocalcina, a matriz protéica Gla (MGP) e a proteína S. Seu papel está relacionado à reação de carboxilação dos resíduos glutâmicos (Glu) da proteína precursora em resíduos Gla (Booth, 2001).



Recentes estudos (Feskanich e col, 1999; Booth, 2001) têm demonstrado que pacientes com osteoporose apresentavam elevados níveis de osteocalcina sérica não carboxilada, especialmente aqueles com fratura de quadril.

Um estudo prospectivo envolvendo mulheres com fraturas de vértebras e recebendo suplementação de cálcio e menaquinona 4 [MK (4)] durante 2 semanas mostrou uma redução nos níveis de osteocalcina não carboxilada de 2,80 ng/ml para 1,76 ng/ml, sugerindo que a suplementação com a MK(4) foi responsável pela carboxilação da osteocalcina (Miki e col, 2003).

### **Vitamina A**

A ingestão excessiva da vitamina A parece estar relacionada à elevação da reabsorção e inibição da formação óssea e, conseqüentemente, ao maior risco de fraturas (Michaelsson, 2003). Uma vez que tanto os osteoblastos como os osteoclastos possuem receptor para o ácido retinóico, o provável mecanismo seria por meio da supressão da atividade do osteoblasto, estímulo à osteoclastogênese e a ação antagônica da vitamina D na manutenção do cálcio sérico (Togari, 1991; Scheven e col, 1990; Rhode e col, 1999).

Em recente estudo prospectivo envolvendo mais de 2000 homens, demonstrou-se elevação do risco relativo de fraturas de quadril em homens com maiores níveis de retinol sérico, considerando o retinol sérico como marcador da ingestão de vitamina A. Para cada 1 desvio padrão de aumento de retinol sérico, o risco de fratura aumentava em 26% (Michaelsson, 2003).

Feskanich e colaboradores (1996) avaliaram dados do estudo Nurses Health Study para fratura de quadril e ingestão de vitamina A. A pesquisa mostrou uma forte associação positiva entre a ingestão de retinol e a taxa de fraturas em mulheres na pós-menopausa que não estavam fazendo reposição hormonal. Estas recentes observações são importantes para a avaliação do uso de suplementos que contenham vitamina A.

## **Sódio**

O sódio, assim como as proteínas parecem também aumentar a excreção de cálcio urinário. Sabe-se que 90% do sódio ingerido será excretado, sendo assim, o sódio urinário é um bom marcador para ingestão dietética de sódio. Aproximadamente a cada excremento de 500 mg de sódio excretado (ou sódio ingerido), corresponde a um aumento de 10 mg de cálcio perdido na urina (Krall & Dawson-Hughes, 1999). Este fato se deve ao mecanismo competitivo de reabsorção tubular renal entre os dois íons.

O aumento do cálcio urinário induz aumento na reabsorção óssea, que ocorre por meio da elevação dos níveis de PTH afim de reestabelecer os níveis de cálcio circulante (Macgregor & Cappuccio, 1993).

Um estudo randomizado com dois tipos de dieta (DASH diet – Dietary Approches to Stop Hypertention) com 3 níveis de ingestão de sódio (50,100,150 mmol/d) mostrou que a dieta com menor nível de ingestão de sódio diminui a excreção de cálcio urinário em 0,5 mmol/24hs em ambos os grupos, e adicionalmente a orientação para uma dieta adequada em sódio (100 mmol/dia) é capaz de reduzir os níveis de CTx (marcador da reabsorção óssea) (Lin e col, 2003).

A ingestão dietética de sódio é também de difícil avaliação, uma vez que, além do sal usado no preparo dos alimentos, muitas pessoas utilizam sal de adição (saleiro), ficando impossível à quantificação exata do sal ingerido. Assim a utilização de um marcador bioquímico para a avaliação da ingestão deste, tem-se mostrado importante ferramenta nutricional.

### **1.5 Dieta da população brasileira**

Nas últimas décadas vem ocorrendo importante mudança nos hábitos alimentares da população brasileira, na qual associa-se com fatores demográficos, econômicos, sociais e epidemiológicos.

Segundo dados de consumo alimentar obtido pela Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2004 em parceria com o Ministério da Saúde, no Brasil se consome muitos alimentos com alto teor de açúcar,

principalmente refrigerantes, e pouca quantidade de frutas, hortaliças e laticínios.

O consumo anual de laticínios pode variar de 27 a 75 kg por pessoa, de acordo com o nível sócio econômico. O destaque é para o leite com 24 kg nas famílias com rendimentos mais baixos e 59 kg entre os que possuem rendimento maior. Os queijos e requeijões (de 0,4 a 6 kg per capita ao ano) também apresentam crescimento de consumo conforme o rendimento aumenta. Em relação ao consumo de hortaliças, as quantidades variam de 16 a 42 kg segundo as classes de rendimento, e as frutas, de 11 a 46 kg. Em geral o item que compõem estes dois grupos seguem a mesma tendência.

Transformando o consumo de leite em nutrientes, ex: o cálcio, os indivíduos teriam ingestão de 68 a 180 mg de cálcio do leite/dia. Considerando que a ingestão de leite, é uma das principais fontes de cálcio da dieta, pode-se prever ingestão insuficiente deste nutriente na população brasileira.

Estudos preliminares em nossa população, mostram ingestão média de cálcio em mulheres com osteoporose de 663 (dp=320) mg/dia (Genaro e col, no prelo). Em homens, Jaime e colaboradores (2000) demonstraram que o consumo de cálcio foi em média 696 (dp=334) mg/dia.

Considerando que a dieta da população brasileira tem se mostrado muitas vezes inadequada com relação aos nutrientes importantes para a massa óssea, e a facilidade de utilização de marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, o presente estudo irá avaliar a adequação da ingestão de nutrientes e o perfil dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e a composição corporal em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

# Objetivos

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Investigar o estado nutricional e sua relação com o metabolismo mineral ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose, antes de intervenções dietética e medicamentosa.

### **2.1 Objetivos específicos**

- ✓ Avaliar o consumo alimentar de mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose atendidas em ambulatório específico.
- ✓ Avaliar a atividade física e a composição corporal de mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose;
- ✓ Avaliar o perfil bioquímico relacionado ao metabolismo mineral e ósseo de mulheres osteoporóticas na pós-menopausa;
- ✓ Identificar o estado nutricional da vitamina D em mulheres com osteoporose;
- ✓ Correlacionar consumo alimentar, composição corporal, atividade física e perfil bioquímico desta população.

# **Metodologia**

---

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 Pacientes

Mulheres na pós-menopausa, com diagnóstico recente de osteoporose e sem tratamento medicamentoso, atendidas no Ambulatório de Doenças Osteo-Metabólicas da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP-EPM, que atendessem os critérios de elegibilidade foram convidadas a participar do estudo. Foram adotados os seguintes critérios:

Critérios de inclusão: mulheres na pós-menopausa com diagnóstico densitométrico recente de osteoporose de acordo com OMS, com ou sem fratura por fragilidade esquelética.

Critérios de exclusão: mulheres com condições de doenças ou tratamentos que sabidamente interfiram com o metabolismo mineral e ósseo:

- história de doença renal (litíase, insuficiência renal crônica);
- antecedentes de doença gastrointestinal (doença celíaca, hepatopatia crônica, síndromes de má absorção, gastrectomia ou colectomia);
- história de doença endócrina (hiperparatireoidismo, hiper ou hipotireoidismo);
- doenças reumáticas auto-imunes;
- história de doença pulmonar (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica);
- anorexia nervosa;
- neoplasia maligna de qualquer órgão;
- imobilização prolongada (tempo superior a 2 meses);
- uso de drogas que possam interferir com o metabolismo mineral e ósseo: bisfosfonatos, anabolizantes, calcitonina, flúor, terapia de reposição hormonal, androgênios, tibolona, moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs); cálcio; vitamina D (calciferol ou calcitriol); diuréticos tiazídicos e estatinas;
- déficit cognitivo que as impossibilitassem de fornecer respostas, tais como seqüelas neurológicas, demências senis.

### **3.2 Delineamento do estudo**

Trata-se de estudo transversal abrangendo 45 mulheres idosas na pós-menopausa com osteoporose.

### **3.3 Coleta dos dados**

#### **3.3.1 Avaliação do consumo alimentar**

Para que se conhecesse a alimentação atual dessas mulheres foi solicitado um registro alimentar de três dias (**anexo 1**), incluindo um dia do final de semana. Neste registro, as pacientes foram instruídas a anotar todos os alimentos e bebidas consumidos ao longo do dia em medidas caseiras. Este método foi escolhido por avaliar o consumo alimentar atual. (Fisberg e col, 2005).

Os dados obtidos pelo registro alimentar de três dias foram transformados em energia e nutrientes pelo programa NDS – *Nutrition Data System* – Universidade de Minnesota, 2001.

A avaliação da ingestão de cloreto de sódio foi inferida por meio da excreção de sódio na urina de 24h, utilizando-se a fórmula:

$$\text{Ingestão de NaCl (g)} = \text{Na urinário (mEq/24h)} / 17$$

Onde: 17 é a quantidade de sódio em 1 g de cloreto de sódio

Para a avaliação da adequação da dieta, foram utilizados os valores propostos pelo *Institute of Medicine* – DRI 1997-2003, que estabelece as necessidades de acordo com gênero e estágio de vida.

#### **3.3.2 Avaliação da massa óssea para diagnóstico de osteoporose**

O estudo da densidade mineral óssea foi realizado na coluna lombar, fêmur (colo, trocânter e fêmur total) utilizando-se o densitômetro de dupla emissão com fonte de raios-X (Lunar Radiation Corporation, modelo DPX, Madison, WI, USA).



O procedimento técnico padrão foi adotado para o posicionamento dos pacientes para a realização do exame com controle de qualidade diário. Os dados de referência utilizados foram os do fabricante, que são semelhantes à curva normal brasileira (Szejnfeld, 1995).

Foi utilizado o modo médio (*medium scan mode*) e a análise foi feita com o programa Lunar versão 3,6 z. Tanto a realização do exame quanto a análise da densidade mineral óssea foram feitas pelo mesmo examinador.

A avaliação da densidade do fêmur foi realizada por meio do método manual, com rotação interna do quadril utilizando um posicionador desenvolvido pelo serviço. O fêmur direito foi estudado em todas as mulheres, exceto nas pacientes com fratura femural, prótese ou artrose grave deste lado. Nestes casos, o fêmur oposto foi avaliado.

O coeficiente de variação do método adotado pelo serviço é de 3,5% para o fêmur e de 2,0% para a coluna (Szejnfeld e col, 1995). O controle de qualidade do aparelho foi realizado diariamente, conforme instruções do fabricante.

O critério diagnóstico de osteoporose utilizado foi o proposto pela OMS (Organização Mundial de Saúde) em 1994, sendo:

Normal: acima de 1 desvio-padrão do valor esperado para adulto jovem saudável;

Osteopenia: entre 1 e 2,5 desvios-padrão abaixo do valor esperado para adulto jovem saudável;

Osteoporose: abaixo de 2,5 desvios-padrão do valor esperado para adulto jovens saudável;

Osteoporose estabelecida: abaixo de 2,5 desvios-padrão do valor esperado para adulto jovem saudável e com fraturas devido à fragilidade óssea.

### **3.3.3 Avaliação de fraturas**

A avaliação radiológica das vértebras foi realizada por meio do estudo das colunas dorsal e lombar (T4 a L4) na posição em perfil em todas os pacientes. Para o protocolo de aquisição da imagem pela radiologia

convencional da coluna vertebral, os seguintes critérios foram utilizados: distância do tubo-filme de 120 cm, com feixe de raios X torácico centrado em T8 e filme lombar centrado em L3. Os critérios propostos por Genant foram utilizados para classificar o tipo e a gravidade da deformidade vertebral (Genant e col, 1993).

A taxa de radiação e exposição para o paciente ao ser submetido à radiografia da coluna dorsal e lombar, em perfil, é de 0,26 microSv, não sendo, portanto, responsável por ocasionar dano relevante ao paciente. As fraturas apendiculares foram anotadas a partir de dados da história clínica que constam no prontuário médico e foram confirmadas durante a entrevista.

### **3.3.4 Avaliação da composição corporal**

Para a avaliação da composição corporal (massa magra e massa gorda) foi utilizado também o densitômetro de dupla emissão com fonte de raios-X (GE Lunar Radiation Corporation, modelo DPX MD+, Madison, WI, USA, versão 6.7e).

A obtenção da composição corporal neste método é feita pela medida de atenuação dos picos fotoelétricos no corpo. A estimativa do conteúdo de gordura e massa magra sem tecido ósseo é derivada a partir de uma constante de atenuação de gordura pura e de massa magra sem osso. Ao final do exame é possível quantificar a massa magra sem tecido ósseo, massa gorda, partes moles e partes moles sem gordura (Costa 2001).

A partir da determinação de massa magra das pernas e dos braços, pelo DXA, calculou-se o Índice de Massa Muscular Esquelética (IMME), que relaciona a massa magra das pernas e dos braços em quilos do indivíduo dividido pelo quadrado da estatura em metros (Baumgartner e cols, 1998), ou seja:

$$\text{IMME} = \text{Braços} + \text{Pernas (Lean kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (cm)}$$

Sendo considerada sarcopenia grave quando o valor encontrado estiver abaixo de  $5,4 \text{ kg/m}^2$  (Baumgartner e cols, 1998).

### 3.3.5 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica constou do peso e estatura.

Para mensuração do peso foi utilizado balança mecânica, tipo plataforma, marca Welmy com capacidade para 150 kg com sensibilidade de 100g. A paciente foi pesada sem sapatos e com o mínimo de roupa possível.

Para a medida da estatura a paciente foi orientada a tirar os sapatos e permanecer de costas para o estadiômetro da própria balança, em posição ereta e com os pés unidos. A leitura da estatura foi realizada no centímetro mais próximo com variação de 0,5 cm, quando a haste do estadiômetro encostava-se à cabeça.

A partir das medidas de peso e estatura obtidas, calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC), que relaciona o peso em quilos do indivíduo dividido pelo quadrado da estatura em metros (Findaza & Kcarvonen, 1972), ou seja:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$$

As pacientes foram classificadas como baixo peso, eutróficas, com sobrepeso ou obesas de acordo com a classificação da OMS 1995, ou seja:

<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classificação</b>
17 – 18,4	Baixo peso
18,5 – 24,9	Eutrófico
25 – 29,9	Pré-obeso
30 – 34,9	Obesidade grau I
35 – 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

### 3.3.6 Avaliação da atividade física

Para a avaliação da atividade física habitual, utilizou-se questionário proposto por Baecke col, 1982 (**anexo 2**). Este questionário foi escolhido devido a sua abrangência, pois avalia três níveis de atividades físicas caracterizados por atividades físicas ocupacionais (questões 1 a 8), exercícios físicos e atividades físicas de lazer (questões 9 a 12) e atividades físicas de locomoção (questões 13 a 16), as quais compõem a avaliação da atividade física habitual.

Para classificação da atividade física habitual, utilizou-se a fórmula proposta por Baecke e col, 1982, resultando em 9 escores finais. Para a classificação dos níveis de gasto energético das atividades físicas ocupacionais e das modalidades de exercícios físicos que não constavam da padronização de Baecke e col, 1982 utilizou-se como referência o estudo de Ainsorth e col, 1993 que versou sobre compêndio de classificação de gasto energético de atividades físicas humanas.

Cálculo do questionário:

✓ Atividade física ocupacional (AFO)

Escore de AFO = questão1 + questão2 + questão3 + questão4 + questão5 + questão6 + questão7 + questão8 / 8

Cálculo da primeira questão referente ao tipo de ocupação:  
Intensidade (tipo de ocupação) = 1 para profissões com gasto energético leve ou 3 para profissões com gasto energético moderado ou 5 para profissões com gasto energético vigoroso.

✓ Exercício físico no lazer (EFL)

Cálculo da questão 9 referente a prática de esporte/exercício físicos:

Intensidade (tipo de modalidade) = 0,76 para modalidades com gasto energético leve ou 1,26 para modalidades com gasto energético moderado ou 1,76 para modalidades com gasto energético vigoroso.

Tempo (horas por semana) = 0,5 para menos de uma hora por semana ou 1,5 entre maior que uma hora e menor que duas horas por

semana ou 2,5 para maior que duas horas e menor que três horas por semana ou 3,5 para maior que três e até quatro horas por semana ou 4,5 para maior que quatro horas por semana (determinado pela resposta das horas por semana de prática).

Proporção (meses por ano) = 0,04 para menor que um mês ou 0,17 entre um a três meses ou 0,42 entre quatro a seis meses ou 0,67 entre sete e nove meses ou 0,92 para maior que nove meses (determinado pela resposta dos meses por ano de prática).

Para cálculo desta questão, os valores foram multiplicados e somados: Modalidade 1 = (intensidade x tempo x proporção) + Modalidade 2 = (intensidade x tempo x proporção).

Após o resultado deste cálculo, para o valor final da questão 9, foi estipulado um escore de 1 a 5 de acordo com critérios especificados a baixo:

0 (sem exercício físico) = 1

Entre 0,01 até < 4 = 2

Entre 4 até < 8 = 3

Entre 8 até < 12 = 4

≥12,00 = 5

Os escores das questões 10 a 12 foram obtidos de acordo com as respostas das escalas de Likert. O escore final de EFL foi obtido de acordo com a fórmula especificada abaixo:

Escore de EFL = questão 9 + questão 10 + questão 11 + questão 12 / 4

✓ Atividade física de lazer e locomoção (ALL)

Os escores das questões 13 a 16 foram obtidos de acordo com as respostas das escalas de Likert. O escore final de ALL deverá ser obtido de acordo com a fórmula especificada abaixo:

Escore de ALL = (6 – questão 13) + questão 14 + questão 15 + questão 16 / 4

### **3.3.7 Avaliação bioquímica do metabolismo mineral e ósseo**

A avaliação bioquímica constou de exames de rotina do ambulatório e avaliação de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral ósseo.

✓ Exames de rotina:

A coleta de sangue para os exames de rotina foi realizada no Laboratório Central da UNIFESP adotando-se técnicas preconizadas na literatura e realizados por profissionais qualificados.

Foram coletados os seguintes exames:

- Cálcio (soro e jejum de 6h) – método colorimétrico e química seca. Valores normais: 8,4-10,2 mg/ dl;
- Fósforo: (soro e jejum de 6h) – método colorimétrico e química seca. Valores normais: 2,4-4,6 mg/ dl;
- Magnésio: (soro e jejum de 6h) – método colorimétrico e química seca. Valores normais: 1,5 a 2,5 mg/dl;
- Creatinina: (soro e jejum de 6h) – método colorimétrico e química seca. Valores normais: 0,6 a 1,1mg/dl;
- Fosfatase alcalina: (soro e jejum de 6h) – método cinético, química seca. Valores normais: 50 – 250 U/L;

A vitamina D e o PTH foram dosados pelo Laboratório CRIESP.

- Vitamina D foi realizada por meio de detecção da radioatividade efetuada em sistema automático de duplo canal. Valores normais: 15,9 - 55,6 pg/ml;
- PTH foram realizados por meio do KIT (Nichols Institute Diagnostics, San Juan capistro CA) pelo método de ensaio imunoradiométrico. Valores normais: 13 - 54 pg/ml.

Além disso, as pacientes foram instruídas a coletar urina de 24 horas, desprezando a primeira urina da manhã e as demais deveriam ser coletadas até a primeira urina do dia seguinte. Este volume final foi entregue no laboratório pela própria paciente onde foram dosados:

- Creatinina (urina) – método de picrato alcalino. Valores normais: 600 a 1200 mg/24hs;
- Calciúria de 24hs: – método colorimétrico. (Urina 24h com conservante, HCl 50%; 20 ml/ L e jejum 8h). Valores normais: 100 a 400 mg/ dia;

- Sódio (urina 24h) – método de fotometria. Valores normais: 40-150 mEq/24hs (dependente da dieta).

✓ Avaliação de marcadores bioquímicos do metabolismo mineral ósseo

As amostras de soro/plasma para realização dos exames de marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo foram obtidos no próprio ambulatório por um técnico especializado. O soro foi centrifugado e armazenado em freezer - 70 °C até o momento das dosagens. Estas análises foram realizadas no Laboratório de Biodisponibilidade de Nutrientes do Departamento de Nutrição da FSP – USP.

- Fração Óssea da Fosfatase Alcalina - BAP, por meio do (Kit Alkphase-B), pelo método de ensaio imunoenzimático de captura com anticorpo monoclonal específico (Metra Biosystems). Valores normais: 14,8 - 43 U/ L (M). CV = 4 – 5,8%;
- Osteoprotegerina, por meio do (Kit osteoprotegerin) pelo método de ensaio imunoenzimático de captura com anticorpo monoclonal específico (ALPCO Diagnostics®). Valores normais: 1,1 - 30 pmol/l. CV = 4 – 10%;
- Fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP) por meio do (Kit BoneTRAP® Assay) pelo método de ensaio imunoenzimático de captura com anticorpo monoclonal específico. Valores normais: mulheres  $\geq$  50 anos 2,8 - 1,4 U/l. CV = 5,4 – 9,2%.

### 3.3.8 Variáveis de estudo

As seguintes variáveis foram utilizadas:

✓ Característica demográfica

Idade (anos): variável quantitativa contínua.

✓ Medidas antropométricas:

Peso (kg): variável quantitativa contínua;

Altura: variável quantitativa contínua;

IMC: variável quantitativa contínua;  
Diagnóstico IMC: variável qualitativa ordinal.

✓ Composição corporal

Gordura corporal (%): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

Massa magra (kg): variável quantitativa contínua;

IMME (kg/m<sup>2</sup>): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

DMO total (kg/cm<sup>2</sup>): variável quantitativa contínua;

DMO t-escore: variável quantitativa contínua.

✓ Atividade física

Escore de atividade física total: variável quantitativa contínua;

Escore de atividade física ocupacional: variável quantitativa contínua;

Escore de exercício físico no lazer: variável quantitativa contínua;

Escore de atividade física de lazer e locomoção: variável quantitativa contínua;

✓ Massa óssea

Densidade coluna L2-L4 (g/cm<sup>2</sup>): variável quantitativa contínua;

T-escore coluna L2-L4: variável quantitativa contínua;

Densidade colo de fêmur (g/cm<sup>2</sup>): variável quantitativa contínua;

T-escore colo de fêmur (g/cm<sup>2</sup>): variável quantitativa contínua;

Densidade fêmur total (g/cm<sup>2</sup>): variável quantitativa contínua;

T-escore fêmur total (g/cm<sup>2</sup>): variável quantitativa contínua.

✓ Consumo alimentar

Energia (kcal/dia): variável quantitativa contínua;

Carboidrato (g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

Proteína (g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;



Gordura (g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

Cálcio (mg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

Fósforo (mg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

Magnésio (mg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

Cloreto de sódio(g/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

Vitamina D (mcg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

Vitamina K (mcg/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

Vitamina A (ERA/dia): variável quantitativa contínua e variável qualitativa nominal;

✓ Exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo

*Séricos*

Cálcio (mg/ dl): variável quantitativa contínua;

Fósforo (mg/ dl): variável quantitativa contínua;

Magnésio (mg/dl): variável quantitativa contínua;

Creatinina (mg/dl): variável quantitativa contínua;

Fosfatase alcalina (U/l): variável quantitativa contínua;

Vitamina D (nmol/l): variável quantitativa contínua;

PTH (pg/ml): variável quantitativa contínua;

Fração Óssea da Fosfatase Alcalina (U/l): variável quantitativa contínua;

Osteoprotegerina (pmol/l): variável quantitativa contínua;

Fosfatase ácida tartarato-resistente (U/l): variável quantitativa contínua.

*Urinários*

Creatinina (mg/24hs): variável quantitativa contínua;

Calciúria de 24hs (mg/ dia): variável quantitativa contínua;

Sódio (mEq/24hs): variável quantitativa contínua;

### 3.4 Análise estatística

Para verificar se as variáveis possuíam distribuição normal, utilizou-se teste de *Kolmogorov-Smirnov*, sendo consideradas com distribuição normal quando  $p > 0,05$ . Para as variáveis com distribuição não paramétrica optou-se por transformação logarítmica obtendo assim a normalidade dessas variáveis.

A seguir foi realizada a análise descritiva das variáveis, que foram apresentadas na forma de média (desvio-padrão), limites mínimo e máximo.

Todos os testes utilizados foram testes paramétricos:

Foi utilizado o teste de correlação de *Pearson* para avaliar a relação entre as variáveis da massa óssea e as variáveis de ingestão alimentar, composição corporal, parâmetros bioquímicos e escore de atividade física habitual.

Além disso, foi utilizado o teste de comparação múltipla de médias (ANOVA) por meio de teste *Tukey-HSD* para verificar as diferenças de médias entre os parâmetros de massa óssea e os tercis de atividade física.

Foi utilizado também o teste *T-Student* para comparação de médias entre as seguintes variáveis:

As variáveis de densidade mineral óssea segundo a adequação de ingestão de cálcio, fósforo, magnésio, cloreto de sódio, vitamina A, vitamina D, vitamina K, porcentagem do valor energético de carboidrato, proteína e lipídeos.

As variáveis de densidade mineral óssea segundo a classificação de sarcopenia e obesidade.

Para o cálculo da adequação de nutrientes foi utilizado o método de EAR como ponto de corte proposto pelas DRI's, considerando a ingestão adequada quando o nutriente estivesse superior a EAR/AI e inadequado quando a ingestão estivesse inferior a EAR/AI (Food and Nutrition Board, 1999).

Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS para Windows, versão 11.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA).

### **3.5 Aspectos éticos**

Os procedimentos para o desenvolvimento da pesquisa respeitaram as diretrizes e normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos, aprovadas pela Resolução no. 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (**anexo 3**).

Todos os indivíduos envolvidos na pesquisa assinaram um termo de consentimento concordando em participar desta pesquisa. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP-EPM processo número 0997/03, e pelo Comitê de Ética da FSP/USP processo número 1044.

# Resultados

---

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características gerais

O estudo foi composto por 45 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteoporose. As características gerais da população são descritas na **tabela 1**. De acordo com as médias encontradas as mulheres foram classificadas como idosas, com IMC indicativo de sobrepeso.

**Tabela 1.** Características gerais da população estudada.

<b>Características gerais</b>	<b>Média (desvio padrão)</b>	<b>Mínimo - Máximo</b>
Idade (anos)	63,32 (8,2)	50,7-84,9
Peso (kg)	57,21 (11,5)	36,0-86,0
Altura (cm)	150,37 (6,7)	132,0-163,0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,21 (4,2)	15,18-36,0

IMC – Índice de massa corporal

Avaliando os valores de IMC segundo pontos de corte (**tabela 2**), observa-se que (46,6%) foram classificadas como pré-obesas e 8,9% foram classificadas com obesas segundo a Organização Mundial da Saúde, 1995.

**Tabela 2.** Porcentagem de mulheres segundo pontos de corte de IMC

<b>IMC</b>	<b>Porcentagem de mulheres</b>
IMC ≤ 18,5 kg/m <sup>2</sup>	6,7%
IMC 18,5 - 25 kg/m <sup>2</sup>	37,8%
IMC 25 - 30 kg/m <sup>2</sup>	46,6%
IMC 30 - 35 kg/m <sup>2</sup>	6,7%
IMC 35 - 40 kg/m <sup>2</sup>	2,2%
IMC ≥ 40 kg/m <sup>2</sup>	0%

## 4.2 Composição corporal

Quando avaliada a composição corporal, **tabela 3**, a massa magra encontrada foi de 32,01 (dp=4,5) kg, porém 15,5% das mulheres apresentaram índice de massa magra esquelética abaixo de 5,4 kg/m<sup>2</sup> indicando, portanto, sarcopenia.

A porcentagem de gordura corporal foi de 39,54 (dp=7,8) % estando acima do parâmetro de normalidade. Apenas 17,7% das mulheres estudadas apresentavam porcentagem de gordura corporal adequado, sendo que 82,3% apresentavam porcentagem de gordura corporal acima de 32,2%, indicativo, portanto, de obesidade (Lohman, 1992).

A densidade mineral óssea esteve diminuída no corpo total 0,937 (dp=0,002) g/cm<sup>2</sup>, assim como o T-score - 2,32 (dp=1,02), indicando diminuição da massa óssea do corpo total.

**Tabela 3.** Valores médios de composição corporal de mulheres com osteoporose na pós-menopausa

<b>Composição Corporal</b>	<b>Média (desvio padrão)</b>	<b>Mínimo - Máximo</b>
Gordura Corporal (%)	39,54 (7,8)	19,4 - 54,4
Massa magra (kg)	32,01 (4,5)	23,6 - 42,0
IMME (kg/m <sup>2</sup> )	6,05 (0,7)	4,1 - 6,0
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> )	0,937 (0,002)	0,732 - 1,086
DMO T-score	-2,32 (1,02)	-4,90 - 0,20

IMME = Índice de massa magra esquelética, DMO = Densidade mineral óssea.

Observou-se ainda diferença entre as médias de densidade mineral óssea e parâmetros da composição corporal. As mulheres que tinham IMC classificado como pré-obesas e obesidade, assim como, elevada porcentagem de gordura corporal possuem melhor massa óssea. Porém as mulheres classificadas como sarcopênicas tiveram menor massa óssea quando comparada com as mulheres não sarcopênicas (**Tabela 4 e 5**).

**Tabela 4.** Diferença de média da densidade mineral óssea segundo classificação de IMC.

Parâmetros da massa óssea	IMC	IMC	IMC
	18,5 - 25 kg/m <sup>2</sup>	25 - 30 kg/m <sup>2</sup>	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>
Densidade do corpo total	0,901 (0,007)	0,971* (0,005)	0,998* (0,007)
Densidade da coluna L2-L4	0,796 (0,009)	0,845 (0,009)	0,874 (0,003)
Densidade do colo de fêmur	0,693 (0,009)	0,757* (0,007)	0,810* (0,112)*
Densidade do fêmur total	0,711 (0,008)	0,827* (0,008)	0,919*† (0,003)

Resultados em média (dp)

Densidade da massa óssea (g/cm<sup>2</sup>)

\*  $p < 0,05$  versus IMC saudável

†  $p < 0,05$  versus IMC pré-obeso

**Tabela 5.** Diferença de média da densidade mineral óssea segundo parâmetros da composição corporal

Parâmetros da massa óssea	% de gordura	% de gordura	IMME	IMME
	≤ 32%	≥ 32%	≤ 5,4 kg/m <sup>2</sup>	≤ 5,4 kg/m <sup>2</sup>
Densidade do corpo total	0,873 (0,101)	0,951* (0,006)	0,863* (0,009)	0,952 (0,006)
Densidade da coluna L2-L4	0,773 (0,009)	0,833 (0,009)	0,786 (0,146)	0,829 (0,008)
Densidade do colo de fêmur	0,669 (0,113)	0,737 (0,669)	0,601* (0,005)	0,749 (0,008)
Densidade do fêmur total	0,749 (0,174)	0,792 (0,009)	0,716 (0,174)	0,797 (0,009)

Resultados em média (dp)

Densidade da massa óssea (g/cm<sup>2</sup>)

\*  $p < 0,05$

### 4.3 Massa óssea

A osteoporose na população estudada segundo sítios (**tabela 6**) foi predominante na coluna lombar com média de densidade de 0,823 (dp=0,009) g/cm<sup>2</sup> e T-score de -3,01 (dp=0,88), 77,7% das mulheres apresentavam osteoporose neste sítio.

Isso demonstra que a proporção de osso perdido do esqueleto periférico (predominantemente osso cortical) destas mulheres difere da perda no esqueleto axial (osso cortical e trabecular). Houve uma perda mais rápida de massa óssea do esqueleto axial e em partes isso pode ser explicado com a presença de fraturas vertebrais (13,3% das mulheres) comparada à fratura do fêmur proximal, no qual não foi constatado.

Das mulheres avaliadas 35,5% apresentavam osteoporose somente em colo de fêmur, 24,4% somente em fêmur total, 22,2% em coluna lombar e colo de fêmur, e 17,7% em todos os sítios.

**Tabela 6.** Valores de densidade mineral óssea e T-score dos sítios avaliados

<b>Massa óssea</b>	<b>Média (desvio padrão)</b>	<b>Mínimo - Máximo</b>
Densidade coluna L2-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	0,823 (0,009)	0,587 - 1,051
T-score coluna L2-L4	-3,01 (0,88)	-4,92 - -1,20
Densidade colo de fêmur (g/cm <sup>2</sup> )	0,725 (0,009)	0,554 - 0,958
T-score colo de fêmur	-2,10 (0,89)	-3,60 - 0,49
Densidade fêmur total (g/cm <sup>2</sup> )	0,785 (0,11)	0,541 - 1,02
T-score fêmur total	-1,87 (0,91)	-3,82 - 0,20

### 4.4 Atividade física

Avaliando a atividade física da população estudada verifica-se que a o escore de atividade física ocupacional é maior que os escore de exercício físico de lazer e atividade física de lazer e locomoção, demonstrando que o maior desgaste físico é proveniente da atividade física ocupacional (**tabela 7**).



**Tabela 7.** Escore de atividade física habitual da população estudada.

<b>Atividade física</b>	<b>Média (desvio padrão)</b>	<b>Mínimo - Máximo</b>
Escore de atividade física total	7,69 (1,13)	6,00 - 10,0
AFO	3,05 (0,43)	2,25 - 4,25
EFL	1,92 (0,72)	1,00 - 3,75
ALL	2,71 (0,51)	1,75 - 3,75

AFO = Atividade física ocupacional, EFL= Exercício físico no lazer, ALL= Atividade física de lazer e locomoção.

## 4.5 Consumo alimentar

### 4.5.1 Energia

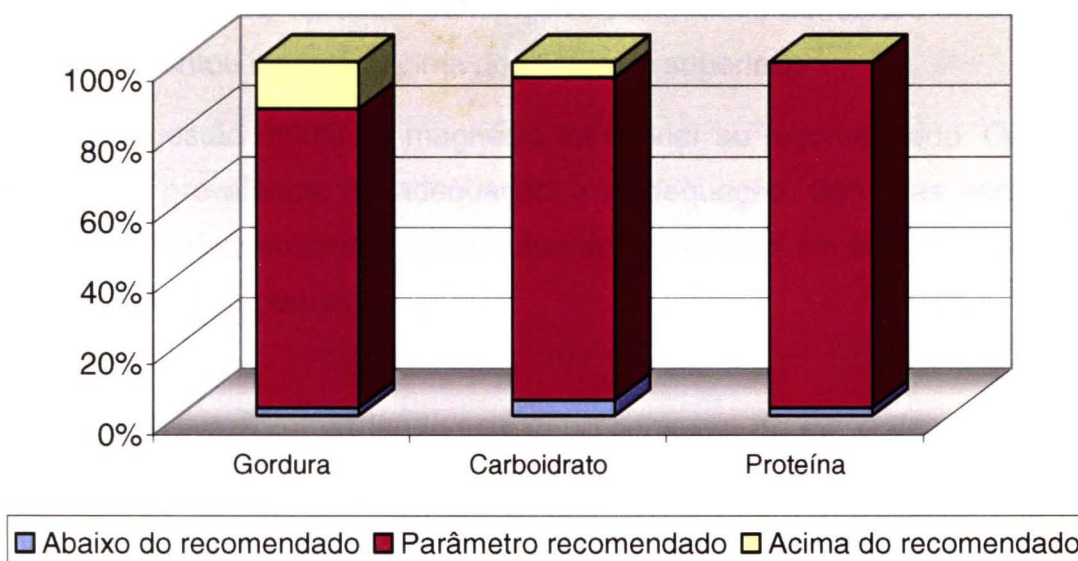
A ingestão média de energia proveniente da dieta foi de 1490,36 (dp=425,18) kcal. Segundo as DRI's, a ingestão preconizada para esta população é 1809,52 kcal. Porém, para avaliar a adequação desta ingestão deve-se levar em consideração o IMC dos indivíduos. Como 55,5% da amostra estudada apresentou IMC acima de 25 kg/m<sup>2</sup> (tabela 2), considera-se que a ingestão média deste grupo não estava adequada.

### 4.5.2 Macronutrientes

Com relação aos macronutrientes, a ingestão média para carboidratos foi de 201,48 (dp=61,4) g/dia (54,7%); gorduras 66,87 (dp=22,5) g/dia (27,9%); proteína 47,22 (dp=16,0) g/dia (18,1%), e estão de acordo com a recomendação do *Food and Nutrition Board - DRIs, 2002 (figura1)*.

A adequação nutricional para carboidratos esteve presente em 91,2% das mulheres. Da mesma forma, a adequação do consumo de proteínas e gorduras estiveram presentes em 97,7% e 84,5% respectivamente.

**Figura 1.** Distribuição porcentual de adequação de macronutrientes em mulheres com osteoporose na pós-menopausa



#### 4.5.3 Micronutrientes

Os valores da ingestão de micronutrientes podem ser observados na **tabela 8**.

**Tabela 8.** Ingestão média de micronutrientes de mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

Micronutrientes	Média (desvio padrão)	EAR/AI*
Cálcio (mg/dia)	723,80 (263,96)	1200 mg*
Fósforo (mg/dia)	986,56 (289,49)	<b>700 mg/dia</b>
Magnésio (mg/dia)	240,37 (87,45)	<b>320 mg/dia</b>
NaCl (g/dia) n=28	8,11 (2,9)	3,0g/dia*
Vitamina D (mcg/dia)	4,2 (2,0)	10 e 15 mcg/dia*
Vitamina K (mcg/dia)	115,34 (93,9)	90 mcg/dia*
Vitamina A (ERA/dia)	437,67 †	<b>700 ERA/dia</b>
log Vitamina A (ERA/dia)	2,67 (0,3)	-

ERA = equivalentes da atividade de retinol,

EAR = *ESTIMATED AVERAGE REQUIREMENT*

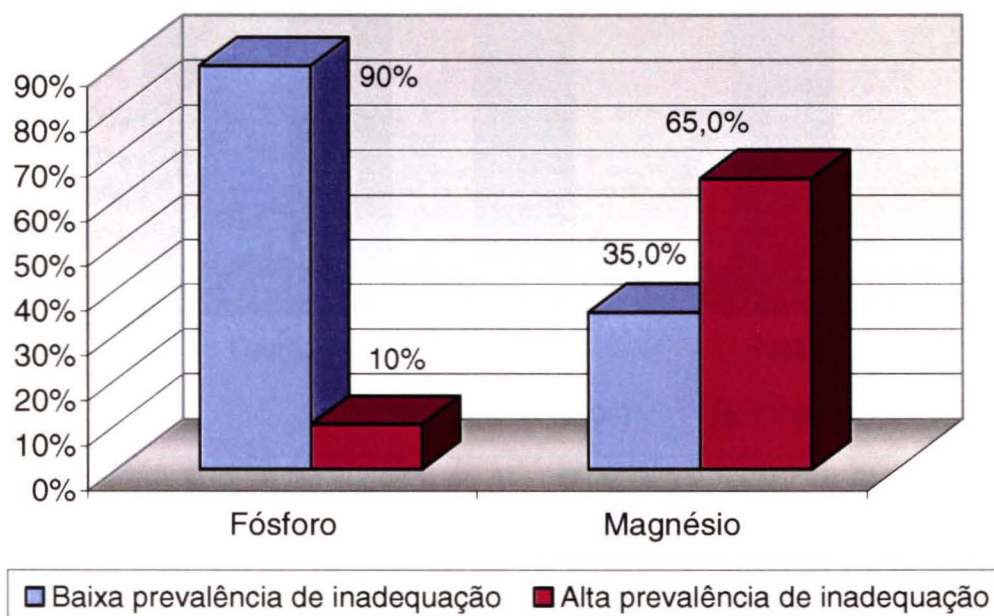
AI = *ADEQUATE INTAKE*

† = mediana da ingestão

Avaliando a porcentagem de inadequação de micronutrientes com valores estabelecidos de EAR (**Figura 2**), observou-se que 90% das pacientes avaliadas apresentaram ingestão adequada de fósforo e nenhuma delas apresentou ingestão acima do UL (limite superior).

A ingestão média de magnésio foi inferior ao recomendado. Quando avaliado a prevalência de adequação e inadequação, 35% das pacientes consumiam adequadamente esse nutriente, sendo que em 65% delas houve prevalência de inadequação.

**Figura 2.** Prevalência de inadequação no consumo de minerais na amostra estudada segundo as DRI's – EAR (*Estimated Average Requirement*).



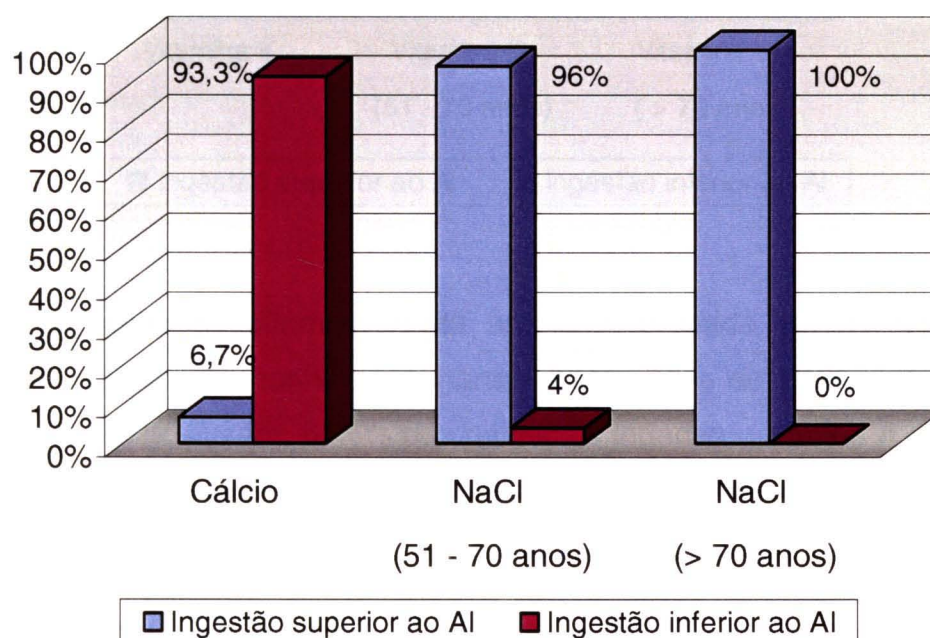
Quanto à ingestão de nutrientes com a AI - *Adequate Intake* como o cálcio, sódio, vitamina K e vitamina D, se pode estimar a prevalência de inadequação, porém considera-se baixa probabilidade de inadequação quando a ingestão for superior ao recomendado.

A média de ingestão de cálcio 723,80 mg/dia (dp=263,95) estava abaixo do recomendado para esse grupo (1200 mg/dia). Apenas em 4% da

amostra a ingestão esteve acima do recomendado, como demonstra a **figura 3**.

Com relação à ingestão de cloreto de sódio, verifica-se que a maior parte das pacientes tinha ingestão acima do recomendado (AI), sendo que, 25% apresentavam ingestão entre a AI e a UL e 75% tinham ingestão acima da UL.

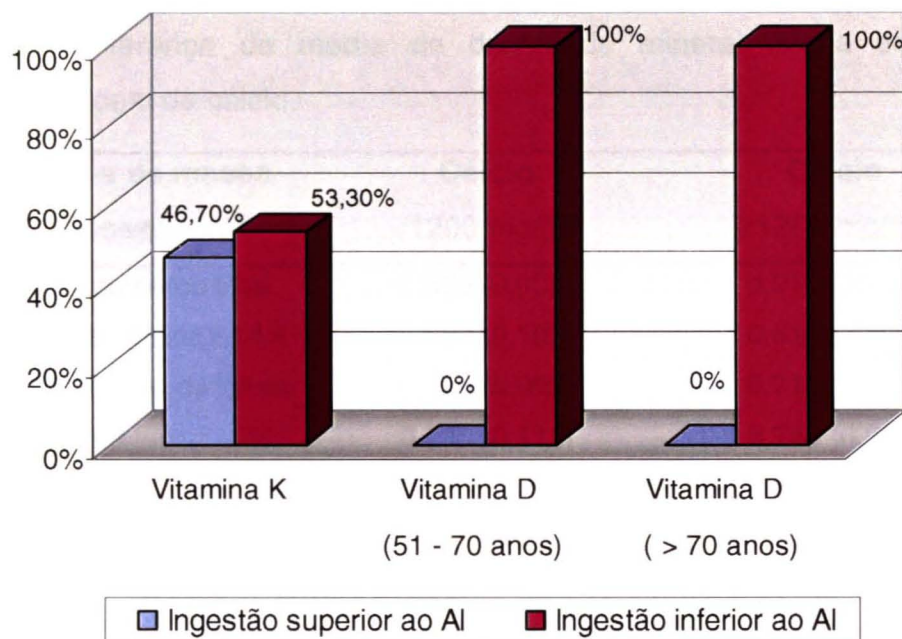
**Figura 3.** Porcentagem de pacientes com ingestão de minerais segundo o recomendado pelas DRI's - AI (*Adequate Intake*)



Quanto ao consumo de vitamina D, 100% das pacientes tanto de 51 a 70 anos ( $10 \mu\text{g}/\text{dia}$ ) como as pacientes acima de 70 anos ( $15 \mu\text{g}/\text{dia}$ ) tiveram consumo abaixo do recomendado. O consumo de vitamina K apresentou distribuição de adequação e inadequação semelhante, sendo que 46,70% da amostra estava acima do recomendado (**figura 4**).

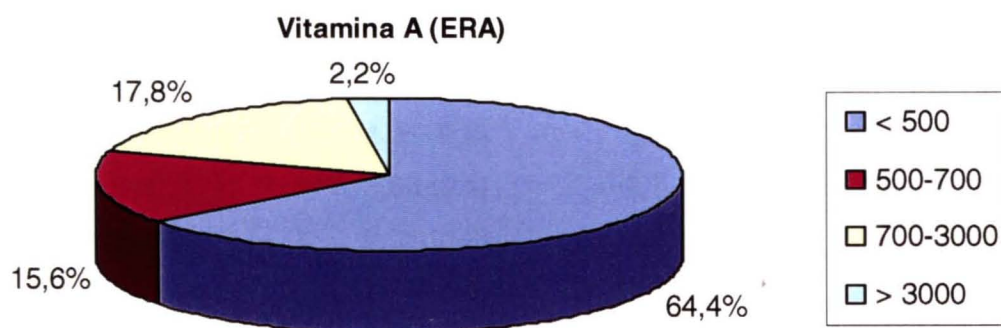


**Figura 4.** Porcentagem de pacientes conforme a recomendação das DRI's - AI (*Adequate Intake*) para ingestão de vitaminas.



O consumo de vitamina A da amostra estudada (**figura 5**) não apresentou distribuição normal e, portanto, a estimativa de adequação não pode ser realizada. Porém, 64,6% das pacientes ingeriam vitamina A abaixo da EAR e 2,4% consumiam acima da UL (*Upper Limit*), que é 3000 ERA/dia.

**Figura 5.** Porcentagem de mulheres segundo a ingestão de vitamina A.



Verificou-se ainda que não houve diferença entre as médias de densidade mineral óssea segundo o consumo de cálcio preconizado para essa população (**tabela 9**).

**Tabela 9.** Diferença de média de densidade mineral óssea segundo consumo de ideal de cálcio.

Parâmetros da massa óssea	Cálcio	Cálcio
	<1200 mg/dia	≥1200 mg/dia
Densidade do corpo total	0,939 (0,007)	0,910 (0,005)
Densidade da coluna L2-L4	0,823 (0,100)	0,813 (0,005)
Densidade do colo de fêmur	0,726 (0,009)	0,711 (0,190)
Densidade do fêmur total	0,788 (0,115)	0,740 (0,006)

Resultados em média (dp)

Densidade da massa óssea (g/cm<sup>2</sup>)

\*  $p < 0,05$ .

#### 4.6 Exames do metabolismo mineral e ósseo

Os exames laboratoriais estiveram em média dentro dos parâmetros de normalidade, porém foi observado valor de PTH acima de 54 pg/ml em 51% das mulheres (**tabelas 10 e 11**).

**Tabela 10.** Exames bioquímicos séricos do metabolismo mineral e ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

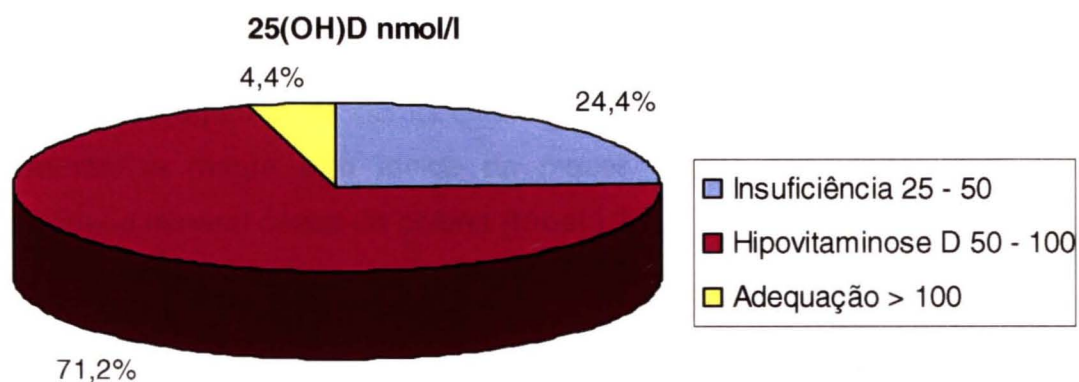
Exames bioquímicos séricos	Média (desvio padrão)	Mínimo - Máximo	Valores de referência
Cálcio (mg/dl)	9,09 (0,6)	7,0 - 10,6	8,4 - 10,2 mg/ dl
Cálcio iônico (mg/dl)	1,21 (0,1)	0,9 - 1,4	0,9 - 1,3 mg/dl
Fósforo (mg/dl)	3,68 (0,4)	2,7 - 5,0	2,4 - 4,6 mg/ dl
Magnésio (mg/dl)	2,06 (0,2)	1,5 - 2,5	1,5 - 2,5 mg/dl
Fosfatase alcalina (U/l)	166,75 (68,8)	115 - 370	50 - 250 U/L
25(OH)D (nmol/l)	63,15 (19,2)	30,7 - 106,2	22,2 - 116,7 nmol/l
1,25(OH)D (pg/ml)	39,44 (10,8)	17,9 - 68,4	15,9 - 55,9 pg/ml
PTH intacto (pg/ml)	56,91(20,6)	24,0 - 132,9	13 - 54 pg/ml

**Tabela 11.** Exames bioquímicos urinários do metabolismo mineral e ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

Exames bioquímicos urinários	Média (desvio padrão)	Mínimo - Máximo	Valores de referência
Cálcio (mg/24h)	154,65 (150,6)	10,2 - 383,7	100 a 400 mg/ 24h
Cálcio urinário (mg/Kg/24h)	2,51 (1,8)	0,2 - 9,3	2,7 a 4,0 mg/Kg/24h
Creatinina (mg/24h)	763,95 (306,0)	57,0 -1670,0	600 a 1800 mg/24h
Relação Ca/ Cr	154,65 (150,6)	0,04 - 0,56	-
Sódio urinário (mEq/24h)	137,96 (50,8)	35,0 - 246,0	40-150 mEq/24h

Embora a média de vitamina D se encontre dentro do parâmetro de normalidade proposto pelo método laboratorial, uma nova classificação tem sido preconizada (Mckenna e Freaney, 1998). Segundo essa classificação, a maior parte das mulheres 71,2% apresentavam hipovitaminose D (valores entre 50 e 100 nmol/l), sendo que 24,4% apresentavam insuficiência (valores entre 25 e 50 nmol/l) e apenas 4,4% tinha o perfil de 25(OH)D sérico adequado (acima de 100 nmol/l) (**figura 6**).

**Figura 6.** Percentual de mulheres com osteoporose de acordo com os níveis séricos de 25(OH)D.



Os marcadores bioquímicos indicativos do remodelamento ósseo estão na **tabela 12**. A fração óssea da fosfatase alcalina esteve em média dentro dos valores normais, porém 4,4% das mulheres apresentavam valores inferiores à referência.

Embora dentro dos parâmetros de normalidade, observa-se que a média de osteoprotegerina da população estudada está próxima ao limite inferior, além disso, 2,2% das mulheres apresentavam valores abaixo da referência. A fosfatase ácida tartarato-resistente se encontra levemente acima do padrão demonstrando uma atividade maior dos osteoclastos.

**Tabela 12.** Valores médios dos marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo de mulheres com osteoporose na pós-menopausa.

<b>Marcadores bioquímicos</b>	<b>Média (desvio padrão)</b>	<b>Mínimo - Máximo</b>	<b>Valores de referência</b>
BAP (U/l)	37,52 (21,7)	8,9 – 115,2	14,8 - 43 U/ L
TRAP (U/l)	3,96 (1,85)	0,5 – 6,6	1,4 - 2,8 U/l
OPG (pmol/l)	2,31 (1,19)	0,4 – 10,9	1,1 - 30-pmol/l

BAP = Fração óssea da fosfatase alcalina, TRAP = Fosfatase ácida tartarato-resistente, OPG = Osteoprotegerina.

#### **4.7 Correlações entre as variáveis estudadas**

Avaliando os dados de densidade mineral óssea e composição corporal pode-se encontrar uma correlação positiva e significativa para todos os parâmetros da composição corporal e a massa óssea, exceto para massa magra e o índice de massa magra esquelética com a densidade mineral óssea da coluna (**tabela 13**).



**Tabela 13.** Correlações entre parâmetros da densidade mineral óssea e composição corporal

<b>Composição Corporal</b>	<b>Densidade mineral óssea total</b>	<b>Densidade da coluna</b>	<b>Densidade do colo de fêmur</b>	<b>Densidade do fêmur total</b>
Peso (kg)	r = 0,617*	r = 0,298*	r = 0,648*	r = 0,540*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	r = 0,645*	r = 0,316*	r = 0,599*	r = 0,547*
Gordura Corporal (kg)	r = 0,519*	r = 0,347*	r = 0,381*	r = 0,417*
Massa magra (kg)	r = 0,508*	r = 0,154	r = 0,692*	r = 0,455*
IMME (kg/m <sup>2</sup> )	r = 0,456*	r = 0,146	r = 0,645*	r = 0,405*

Densidade (g/cm<sup>2</sup>) \* p < 0,05

Avaliando os dados de densidade mineral óssea e escore de atividade física verificou-se correlação negativa e significativa entre a atividade física ocupacional e a densidade da coluna lombar (**tabela 14**).

**Tabela 14.** Correlações entre parâmetros da densidade mineral óssea e os escore de atividade física habitual.

<b>Atividade física habitual</b>	<b>Densidade mineral óssea total</b>	<b>Densidade da coluna</b>	<b>Densidade do colo de fêmur</b>	<b>Densidade do fêmur total</b>
Escore de atividade física total	r = - 0,074	r = - 0,181	r = - 0,142	r = - 0,016
AFO	r = - 0,123	r = - 0,341*	r = - 0,048	r = - 0,031
EFL	r = - 0,011	r = 0,087	r = - 0,082	r = 0,045
ALL	r = - 0,047	r = - 0,238	r = - 0,156	r = - 0,072

AFO = Atividade física ocupacional, EFL= Exercício físico no lazer, ALL= Atividade física de lazer e locomoção.

\* p < 0,05

Avaliando os dados de densidade mineral óssea e consumo alimentar verifica-se que não houve correlação significativa entre os mesmos (**tabela 15**).

**Tabela 15.** Correlações entre densidade mineral óssea e consumo alimentar.

Consumo alimentar	Densidade mineral óssea total	Densidade da coluna	Densidade do colo de fêmur	Densidade do fêmur total
Energia (kcal)	r = - 0,036	r = - 0,076	r = 0,075	r = - 0,020
Carboidrato (g/dia)	r = - 0,070	r = - 0,063	r = - 0,005	r = - 0,088
Gordura (g/dia)	r = - 0,070	r = - 0,121	r = 0,050	r = - 0,017
Proteína (g/dia)	r = 0,030	r = - 0,046	r = 0,149	r = 0,032
Cálcio (mg/dia)	r = - 0,196	r = 0,076	r = - 0,022	r = - 0,092
Fósforo (mg/dia)	r = - 0,170	r = -0,041	r = 0,020	r = - 0,048
Magnésio (mg/dia)	r = - 0,153	r = - 0,046	r = - 0,015	r = - 0,067
Cloreto de Sódio (g/dia)	r = 0,004	r = - 0,049	r = 0,174	r = - 0,165
Vitamina D (µg/dia)	r = - 0,258	r = 0,000	r = - 0,210	r = - 0,128
Vitamina K (µg/dia)	r = - 0,039	r = - 0,087	r = 0,145	r = - 0,045
Vitamina A (ERA/dia)	r = - 0,003	r = 0,069	r = 0,040	r = 0,025

Densidade (g/cm<sup>2</sup>) \* p < 0,05

Avaliando a relação entre densidade mineral óssea e os exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo, pode-se verificar uma correlação positiva e significativa entre o magnésio sérico e a densidade da coluna (**tabela 16**).

Observou-se ainda, correlação negativa entre a excreção de cálcio corrigido pela creatinina e densidade mineral óssea total e a densidade do colo do fêmur e ainda correlação negativa entre a osteoprotegerina e a densidade mineral óssea total e a densidade da coluna.

**Tabela 16.** Correlação entre densidade mineral óssea e exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo.

Exames bioquímicos	Densidade mineral óssea total	Densidade da coluna	Densidade do colo de fêmur	Densidade do fêmur total
Cálcio (md/dl)	r = 0,001	r = 0,157	r = - 0,223	r = - 0,064
Cálcio iônico (mg/dl)	r = - 0,056	r = - 0,151	r = 0,250	r = 0,007
Fósforo (mg/dl)	r = 0,027	r = 0,100	r = - 0,067	r = - 0,065
Magnésio (mg/dl)	r = 0,141	r = 0,322*	r = 0,090	r = 0,053
Fosfatase alcalina (U/l)	r = - 0,044	r = - 0,227	r = 0,161	r = 0,016
25(OH)D (ng/ml)	r = - 0,071	r = 0,123	r = - 0,047	r = - 0,084
1,25(OH)D (pg/ml)	r = - 0,245	r = - 0,138	r = 0,068	r = 0,048
PTH (pg/ml)	r = 0,063	r = - 0,023	r = 0,120	r = 0,043
Relação Ca/ Cr	r = - 0,367*	r = - 0,013	r = - 0,332*	r = - 0,167
Sódio urinário (mg/24h)	r = 0,004	r = - 0,049	r = 0,174	r = - 0,165
BAP (U/l)	r = - 0,063	r = - 0,214	r = 0,094	r = - 0,041
TRAP (U/l)	r = - 0,299	r = - 0,213	r = - 0,215	r = - 0,222
OPG (pmol/l)	r = - 0,302*	r = - 0,304*	r = - 0,197	r = - 0,237

BAP = Fração óssea da fosfatase alcalina, TRAP = Fosfatase ácida tartarato-resistente,

OPG = Osteoprotegerina. Densidade (g/cm<sup>2</sup>)

\*  $p < 0,05$

Comparando-se exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo e do remodelamento ósseo com composição corporal (**tabela 17**), houve correlação negativa entre o cálcio sérico total e a massa magra, e também entre a excreção de cálcio corrigido pela creatinina urinária com relação a todos os parâmetros da composição corporal. Pode-se observar também uma correlação positiva do fósforo sérico com a gordura corporal e com o IMC.

Porém com os marcadores do remodelamento ósseo não houve correlação significativa com os parâmetros de composição corporal.

**Tabela 17.** Correlações entre exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo com a composição corporal.

<b>Exames bioquímicos</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Gordura corporal (%)</b>	<b>Massa magra (kg)</b>	<b>IME (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Cálcio (md/dl)	r = -0,276	r = -0,270	r = -0,169	r = -0,338*	r = -0,281
Cálcio iônico (mg/dl)	r = -0,018	r = -0,051	r = -0,087	r = -0,016	r = -0,005
Fósforo (mg/dl)	r = -0,200	r = 0,330*	r = 0,338*	r = -0,036	r = 0,011
Magnésio (mg/dl)	r = 0,115	r = -0,019	r = 0,031	r = 0,187	r = 0,207
Fosfatase alcalina (U/l)	r = 0,191	r = 0,072	r = 0,023	r = 0,245	r = 0,119
25(OH)D (ng/ml)	r = -0,125	r = -0,206	r = -0,198	r = -0,127	r = 0,014
1,25(OH)D (pg/ml)	r = -0,084	r = -0,103	r = -0,097	r = 0,000	r = -0,188
PTH (pg/ml)	r = 0,236	r = 0,188	r = 0,147	r = 0,123	r = 0,034
Relação Ca/ Cr	r = -0,353*	r = -0,323*	r = -0,316*	r = -0,320*	r = -0,311*
Sódio urinário (mg/24h)	r = 0,086	r = 0,117	r = 0,037	r = 0,058	r = 0,074
BAP (U/l)	r = 0,164	r = 0,087	r = 0,144	r = 0,143	r = 0,029
TRAP (U/l)	r = -0,204	r = -0,321	r = -0,288	r = -0,128	r = -0,258
OPG (pmol/l)	r = -0,088	r = -0,078	r = -0,069	r = -0,084	r = -0,246

BAP = Fração óssea da fosfatase alcalina, TRAP = Fosfatase ácida tartarato-resistente, OPG = Osteoprotegerina. \*  $p < 0,05$

Na **tabela 18**, estão as correlações entre o consumo alimentar de macronutrientes e marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo e do remodelamento ósseo.

O consumo alimentar de carboidrato se correlacionou significativamente com o cálcio iônico sérico, assim como a energia com a fosfatase alcalina sérica. Portanto há uma participação do consumo alimentar de macronutrientes nos exames bioquímicos da população estudada.

Quando correlacionamos os dados de consumo alimentar de macronutrientes e marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo, verifica-se que não houve correlação significativa entre os dados.

**Tabela 18.** Correlações entre exames bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo com consumo alimentar de macronutrientes.

<b>Exames bioquímicos</b>	<b>Energia (kcal/dia)</b>	<b>Carboidrato (g/dia)</b>	<b>Gordura (g/dia)</b>	<b>Proteína (g/dia)</b>
Cálcio (md/dl)	r = - 0,162	r = - 0,167	r = - 0,048	r = - 0,202
Cálcio iônico (mg/dl)	r = - 0,195	r = - 0,363*	r = - 0,041	r = 0,024
Fósforo (mg/dl)	r = - 0,225	r = - 0,168	r = - 0,195	r = - 0,244
Magnésio (mg/dl)	r = - 0,017	r = 0,076	r = - 0,095	r = - 0,119
Fosfatase alcalina (U/l)	r = 0,302*	r = 0,219	r = 0,294	r = 0,325
25(OH)D (ng/ml)	r = 0,156	r = 0,122	r = 0,104	r = 0,191
1,25(OH)D (pg/ml)	r = - 0,037	r = - 0,157	r = 0,098	r = 0,085
PTH (pg/ml)	r = - 0,153	r = - 0,166	r = - 0,167	r = - 0,034
Relação Ca/ Cr	r = - 0,092	r = - 0,048	r = 0,037	r = 0,151
Sódio urinário (mg/24h)	r = 0,164	r = 0,134	r = 0,169	r = 0,157
BAP (U/l)	r = 0,208	r = 0,168	r = 0,143	r = 0,256
TRAP (U/l)	r = 0,181	r = 0,178	r = 0,100	r = 0,202
OPG (pmol/l)	r = - 0,094	r = - 0,097	r = - 0,042	r = - 0,100

BAP = Fração óssea da fosfatase alcalina, TRAP = Fosfatase ácida tartarato-resistente, OPG = Osteoprotegerina.

\*  $p < 0,05$

Na **tabela 19** pode ser observada a correlação entre o consumo alimentar de minerais e os exames bioquímicos do metabolismo mineral ósseo. Nota-se uma correlação positiva entre a ingestão de cálcio e os níveis séricos de 25(OH)D, e correlação negativa desta vitamina com o consumo de cloreto de sódio.

Correlacionando os dados de consumo alimentar de minerais e marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo, verifica-se que não houve correlação significativa entre os dados (**tabela 19**).

**Tabela 19.** Correlações entre exames bioquímicos do metabolismo mineral ósseo e marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo com consumo de minerais.

<b>Exames bioquímicos</b>	<b>Cálcio (mg/dia)</b>	<b>Fósforo (mg/dia)</b>	<b>Magnésio (mg/dia)</b>	<b>NaCl (g/dia)</b>
Cálcio (mg/dl)	r = 0,014	r = - 0,020	r = - 0,075	r = - 0,049
Cálcio iônico (mg/dl)	r = - 0,223	r = - 0,176	r = - 0,219	r = 0,029
Fósforo (mg/dl)	r = - 0,235	r = - 0,249	r = - 0,153	r = - 0,019
Magnésio (mg/dl)	r = - 0,231	r = - 0,192	r = - 0,103	r = - 0,369
Fosfatase alcalina (U/l)	r = - 0,069	r = 0,125	r = 0,156	r = - 0,339
25(OH)D (ng/ml)	r = 0,405*	r = 0,270	r = 0,195	r = - 0,414*
1,25(OH)D (pg/ml)	r = - 0,075	r = - 0,003	r = - 0,054	r = - 0,191
PTH (pg/ml)	r = - 0,170	r = - 0,213	r = - 0,253	r = - 0,055
Relação Ca/ Cr	r = 0,242	r = - 0,159	r = 0,097	r = - 0,004
Sódio urinário (mg/24h)	r = 0,009	r = 0,105	r = 0,070	r = 1,000*
BAP (U/l)	r = - 0,105	r = 0,034	r = 0,044	r = - 0,339
TRAP (U/l)	r = - 0,033	r = 0,053	r = 0,107	r = 0,298
OPG (pmol/l)	r = - 0,060	r = - 0,092	r = - 0,035	r = 0,025

BAP = Fração óssea da fosfatase alcalina, TRAP = Fosfatase ácida tartarato-resistente, OPG = Osteoprotegerina.

\*  $p < 0,05$

Já a correlação dos exames bioquímicos com o consumo de vitaminas (**tabela 20**) observa-se uma correlação negativa e significativa entre o consumo de vitamina D e o cálcio iônico sérico. Observa-se também uma correlação significativa e positiva entre o consumo de vitamina D e o nível sérico de 25(OH)D, assim como com a excreção de cálcio urinário corrigido pela creatinina.

Correlacionando os dados de consumo alimentar de vitaminas e marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo, verifica-se que não houve correlação significativa entre os dados (**tabela 20**).

**Tabela 20.** Correlações entre exames bioquímicos do metabolismo mineral ósseo e marcadores bioquímicos do remodelamento ósseo com o consumo de vitaminas.

<b>Exames bioquímicos</b>	<b>Vitamina D (µg/dia)</b>	<b>Vitamina A (ERA/dia)</b>	<b>Vitamina K (µg/dia)</b>
Cálcio (mg/dl)	r = 0,062	r = - 0,028	r = - 0,088
Cálcio iônico (mg/dl)	r = - 0,352*	r = - 0,046	r = - 0,049
Fósforo (mg/dl)	r = - 0,239	r = 0,070	r = - 0,124
Magnésio (mg/dl)	r = - 0,331	r = - 0,129	r = - 0,154
Fosfatase alcalina (U/l)	r = - 0,223	r = - 0,152	r = 0,069
25(OH)D (ng/ml)	r = 0,433*	r = 0,227	r = 0,162
1,25(OH)D (pg/ml)	r = - 0,208	r = 0,178	r = 0,137
PTH (pg/ml)	r = - 0,267	r = - 0,108	r = - 0,018
Relação Ca/ Cr	r = 0,298*	r = - 0,049	r = - 0,024
Sódio urinário (mg/24h)	r = 0,156	r = - 0,180	r = 0,141
BAP (U/l)	r = - 0,037	r = - 0,097	r = - 0,066
TRAP (U/l)	r = 0,078	r = - 0,061	r = 0,032
OPG (pmol/l)	r = - 0,055	r = 0,005	r = - 0,050

BAP = Fração óssea da fosfatase alcalina, TRAP = Fosfatase ácida tartarato-resistente, OPG = Osteoprotegerina. \*  $p < 0,05$

#### 4.8 Análise de pacientes com fraturas

Entre as pacientes estudadas 6 (13,3%) apresentavam fraturas. A predominância de fraturas foi em coluna torácica (4 pacientes) e lombar (2 pacientes) e não se verificou fratura no fêmur proximal. A predominância de fraturas segundo vértebras foi na coluna torácica (T9, T10, T11, e T12) e na coluna lombar (L1).

Comparando as pacientes com e sem fratura não houve diferenças nos parâmetros, de composição corporal, ingestão alimentar e exames do metabolismo ósseo. Porém houve diferença na estatura e magnésio sanguíneo. Verificou-se que as pacientes fraturadas tinham estatura

significativamente menor 144cm e 151cm  $p = 0,017$ , paciente com e sem fratura respectivamente e magnésio sanguíneo também foi significativamente menor nas pacientes com fratura (1,9 mg/dl e 2,0 mg/dl  $p = 0,026$ ).

As ingestões de macronutrientes, cálcio, fósforo e magnésio tiveram uma correlação positiva e significativa com a vitamina D sérica de pacientes com fratura (**tabela 21**).

**Tabela 21.** Correlação entre a 25(OH)D sérica e o consumo alimentar de pacientes com fratura.

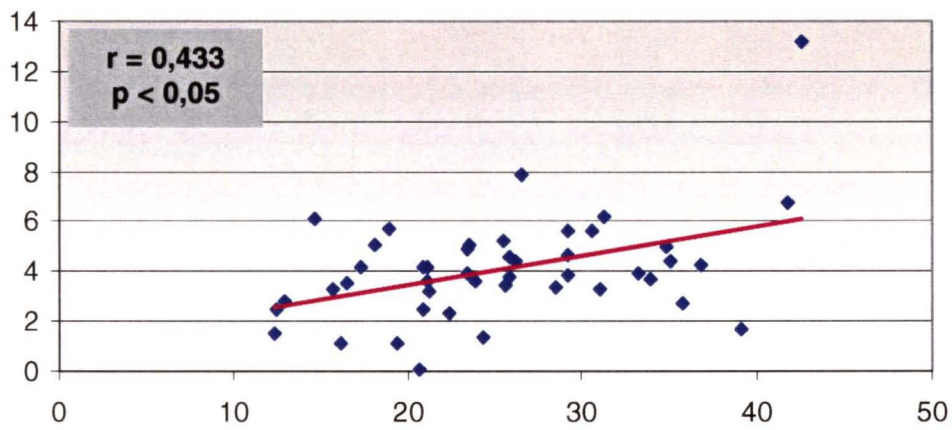
Consumo alimentar	25(OH)D (ng/ml)	
Energia (kcal)	$r = 0,945$	$p = 0,004^*$
Carboidrato (mg/dia)	$r = 0,955$	$p = 0,003^*$
Proteína (mg/dia)	$r = 0,855$	$p = 0,030^*$
Gordura (mg/dia)	$r = 0,551$	$p = 0,257$
Cálcio (mg/dia)	$r = 0,846$	$p = 0,034^*$
Fósforo (mg/dia)	$r = 0,885$	$p = 0,019^*$
NaCl (g/dia)	$r = -0,302$	$p = 0,560$
Magnésio (mg/dia)	$r = 0,900$	$p = 0,014^*$
Vitamina A (ERA/dia)	$r = 0,551$	$p = 0,257$
Vitamina K ( $\mu$ g/dia)	$r = 0,790$	$p = 0,062$
Vitamina D ( $\mu$ g/dia)	$r = 0,801$	$p = 0,056$

#### 4.9 Hipovitaminose D e ingestão de nutrientes

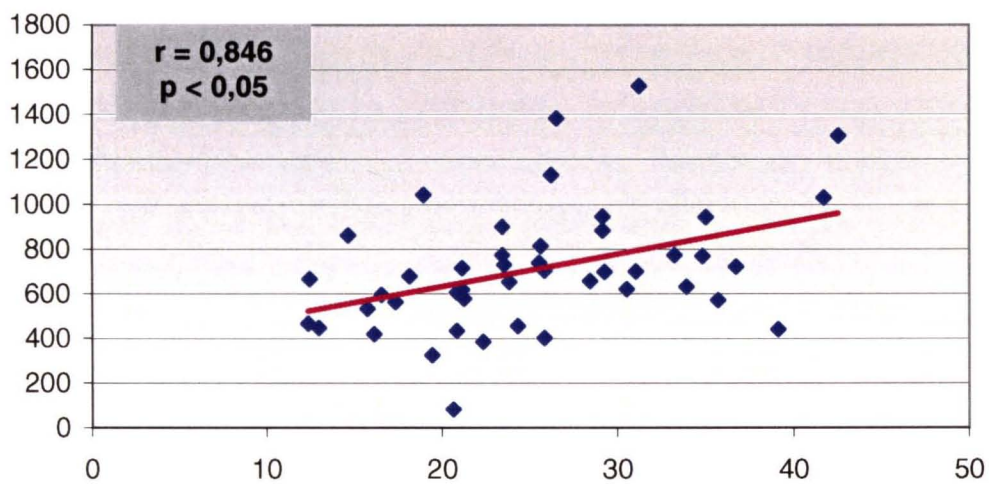
Considerando a elevada incidência de hipovitaminose D nas mulheres avaliadas, as **figuras 7, 8 e 9** enfatizam as correlações da ingestão de nutrientes, com os níveis séricos de vitamina D. Observa-se que tanto a ingestão de vitamina D quanto a ingestão de cálcio tem efeito positivo com a vitamina D sérica. Ao contrário a ingestão de cloreto de sódio teve efeito negativo.



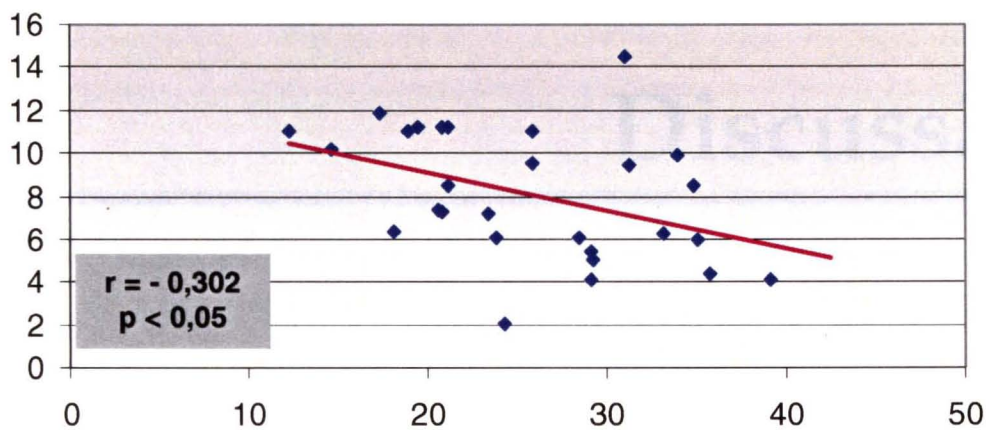
**Figura 7.** Correlação entre a ingestão de vitamina D e 25(OH)D sérica.



**Figura 8.** Correlação entre a ingestão de cálcio e 25(OH)D sérica



**Figura 9.** Correlação entre a ingestão de NaCl e 25(OH)D sérica.



# Discussão

---

## 5. DISCUSSÃO

A osteoporose constitui-se nos dias atuais um importante problema de saúde pública. Esta tem grande importância na sociedade brasileira considerando o seu envelhecimento progressivo com graves conseqüências físicas, financeiras e psicossociais, afetando o indivíduo, a família e a comunidade. Por essa razão, nos últimos anos, muita ênfase tem sido dada às medidas profiláticas como intervenções dietéticas, incentivo da prática de atividade física, entre outros, a fim de prevenir que indivíduos idosos desenvolvam osteoporose e mais ainda, evitar fraturas subseqüentes.

Ao investigar o estado nutricional e sua relação com o metabolismo mineral ósseo de mulheres na pós-menopausa com osteoporose, o presente estudo encontrou resultados que apontam para a presença de diversos fatores de risco para baixa massa óssea como estado de hipovitaminose D, hiperparatiroidismo, ingestão inadequada de nutrientes importantes para a massa óssea, principalmente do cálcio e cloreto de sódio, risco de incapacidade física decorrente da presença de sarcopenia em parte da população, porcentagem de gordura corporal em 82,2% das mulheres avaliadas e o maior desgaste físico proveniente da atividade física ocupacional.

A osteoporose é freqüentemente associada à inadequada ingestão de cálcio, porém, o efeito prolongado de insuficiência de vitamina D parece também contribuir para perda de massa óssea (Holick, 1999; Heaney, 2003). Acredita-se que indivíduos acima de 50 anos têm um risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência de vitamina D (Holick, 2002). Com o envelhecimento, a pele não sintetiza eficientemente a vitamina D e ocorre também diminuição da capacidade dos rins de converter a vitamina D em sua forma hormonal ativa, como conseqüência ocorre diminuição na absorção de cálcio, elevação do PTH e aumento na reabsorção óssea (Holick, 2003; Need, 1993).

Vários estudos populacionais têm tentado estabelecer, a quantidade adequada de vitamina D sérica com base no aumento do risco de

hiperparatiroidismo secundário, alta remodelamento ósseo e baixa densidade mineral óssea (Dawson-Hughes e col, 1991 & Vieth e col, 2003).

No presente estudo com mulheres idosas na pós-menopausa foi encontrada prevalência de hipovitaminose D de aproximadamente 70% (valores entre 50 e 100 nmol/l), e 24,4% com insuficiência de vitamina D (valores entre 25 e 50 nmol/l) segundo a classificação preconizada por McKenna e Freaney, 1998. Apesar da alta prevalência de hipovitaminose D na população estudada, não houve evidências laboratoriais (cálcio iônico e fósforo sérico diminuídos e fosfatase alcalina aumentada) que sugerissem osteomalácia.

Alguns autores acreditam que a deficiência moderada da vitamina D pode não apresentar sintomas clínicos e a deficiência grave pode levar a osteomalácia. Ambos estados de deficiência da vitamina D devem ser corrigidos de imediato para que não ocorra comprometimento da massa óssea, aumento do risco de fratura e complicações decorrentes da osteomalácia. (Lips, 1996; Smith, 2004).

No Brasil, um estudo realizado por Saraiva e colaboradores (2005) encontrou hipovitaminose D em mulheres acima de 65 anos. No decorrer de um ano foi encontrado 20,5% de deficiência (valores < 25 nmol/l) e 66% de insuficiência (valores < 50 nmol/l) de vitamina D. Porém quando realizada uma análise segundo as estações do ano, verificou-se que no verão aproximadamente 14,7% tinham deficiência e 58,8% insuficiência de vitamina D e no inverno observou-se 28,3% de deficiência e 76,1% de insuficiência de vitamina D, demonstrando que a exposição solar é um importante fator que interfere no estado nutricional da vitamina D.

Recentemente estudos realizados nos Estados Unidos, Europa, Austrália entre outros, medindo os níveis de 25(OH)D no sangue, demonstraram alta prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D, dependente da latitude, idade e presença de fraturas (Lips, 2001). Nos Estados Unidos, pacientes institucionalizados ou em casas de repouso apresentaram níveis de 25(OH)D entre 45 e 53 nmol/l. Na Europa, esse valor diminuiu para 9 - 37 nmol/l e na Austrália esse valor é de 26 - 40 nmol/l.

Na Europa, em pacientes com fratura de quadril, os valores variaram entre 19 e 46 nmol/l, 32 nmol/l nos Estados Unidos e 45 nmol/l na Austrália (Lips, 2001).

No estudo populacional americano (NHANES III), com aproximadamente 3000 mulheres entre 15 e 49 anos de idade a prevalência de hipovitaminose D foi de 4,2% entre as mulheres afro-americanas e 42,4% entre as mulheres brancas. Na Dinamarca, recente estudo mostrou 80% de hipovitaminose D em idosos principalmente entre os institucionalizados apresentaram deficiência grave (< 12 nmol/l) (Mosekilde, 2005).

A deficiência de vitamina D tem sido associada com alta incidência de fratura de quadril (Chapuy, 1992). Neste estudo 100% das mulheres com fraturas, apresentavam hipovitaminose D.

Em um estudo com mulheres hospitalizadas por fratura de quadril, 50% tinham sinais de deficiência de vitamina D (LeBoff, 1999). Estima-se que de 30% a 40% dos idosos com fratura de quadril tem insuficiência de vitamina D (Holick, 1994). Estudos Europeus mostraram que 75% das pacientes com fratura de quadril tinham insuficiência, 25% deficiência e 5% tinham deficiência severa, mostrando que o risco de fratura de quadril está associado com a redução da exposição solar e baixo consumo de cálcio e vitamina D (Larsen e col 2004; Mosekilde, 2005).

O aumento da exposição solar tem sido considerado uma boa fonte de vitamina D, porém há uma preocupação com o aumento de risco de melanoma com a exposição desprotegida aos raios UVB, portanto a alternativa de recomendação para atingir o suficiente de vitamina D seria a fonte alimentar (Weaver e col, 2004).

Neste estudo o fator exposição solar não foi avaliado, no entanto, devido à localização geográfica espera-se que a população brasileira não sofra influência negativa da falta de exposição aos raios UVB. Desta maneira a ingestão insuficiente da vitamina teria efeito potencializado na incidência da hipovitaminose D demonstrada.

Assim como no Brasil, o consumo de vitamina D em outros locais no mundo, também não é amplamente discutido, principalmente por falta de

banco de dados padronizados capazes de predizer o consumo avaliado por métodos de inquérito alimentar (Weaver e col, 2004).

Neste estudo, tanto as pacientes de 51 a 70 anos como as pacientes acima de 70 anos tiveram consumo de vitamina D (4,2 µg/dia) inferior ao recomendado pelo Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.

Estudos em outros países mostraram também consumo alimentar inadequado de vitamina D. Nos Estados Unidos, o consumo de vitamina D em homens e mulheres caucasianos é em média 8,12 e 7,33 µg/dia respectivamente. Homens e mulheres britânicos tem um consumo ainda menor de 4,2 e 3,7 µg/dia, respectivamente (Calvo e col, 2005). O maior consumo nos Estados Unidos pode ser explicado pelo fato de que há uma política de fortificação dos alimentos, sendo assim apenas 41% da ingestão alimentar de vitamina D descrita acima é proveniente de fonte alimentar como a carne, peixe, ovos e o leite (Calvo e col, 2005).

Na Noruega e no Japão, não há alimentos fortificados e o consumo alimentar é exclusivamente de fontes alimentares como o peixe. O consumo na Noruega em homens e mulheres é em média (6,8 e 5,9 µg/dia respectivamente), em mulheres japonesas o consumo médio é 7,1 µg/dia (Calvo e col, 2005). Nakamura e colaboradores, 2002 mostraram que a ingestão de peixe (quatro vezes na semana) estava positivamente associada com a concentração sérica de 25(OH)D (10 nmol/L) em mulheres japonesas.

A baixa ingestão de vitamina D em diferentes povos, bem como dificuldade para a avaliação adequada da ingestão desse micronutriente limita a avaliação do efeito da suplementação no aumento dos níveis séricos (Vieth e col, 2003) como também na diminuição do risco de fraturas. Reid e colaboradores, 1996 demonstraram diminuição do risco de fraturas por osteoporose em indivíduos com hipovitaminose D, quando suplementado com 20 µg/dia por cinco anos.

Trivedi e colaboradores, 2003 ao avaliar suplementação quadrimestral de 800 IU ou 20 µg em 2689 idosos, por meio de um ensaio clínico, randômico, duplo cego, placebo controlado, prospectivo, com cinco anos de seguimento, demonstraram redução de 33% no risco de fraturas.

Por outro lado, Feskanich e colaboradores 2003, demonstraram que a suplementação combinada de vitamina D e cálcio pode ser mais efetiva na diminuição do risco de fraturas.

Estudos de prevenção ou tratamento de doenças ósseas com o uso de suplementos de ambos os nutrientes (vitamina D e cálcio) têm demonstrado redução da perda óssea e no risco de fraturas.

Estudo tentando demonstrar o efeito combinado da suplementação de cálcio e vitamina em idosos (com dose de cálcio entre 500 – 1200 mg/dia e vitamina D entre 700 e 800 UI) reduziu significativamente o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais (Dawson-Hughes e col, 1997; Chapuy e col 1992 e Chapuy e col 2002).

Sendo assim, não apenas o consumo de vitamina D e sua suplementação são necessários para prevenção da perda de massa óssea, mas também o cálcio é um nutriente importante, pois uma inadequada ingestão de cálcio implica em menor cálcio biodisponível para manutenção adequada do metabolismo ósseo.

No presente estudo, a ingestão de cálcio foi em média 723,80 (dp=263,96) mg/dia, sendo que na maior parte das mulheres estudadas (96%), a ingestão esteve abaixo do recomendado para esse grupo (1200 mg/dia). Devido ao cálcio não ter um valor de EAR (*Estimated Average Requirements*) definido, não podemos estimar a porcentagem de indivíduos com ingestão inadequada de cálcio. De qualquer maneira, apenas 4% das mulheres apresentavam ingestão próxima ao recomendado.

Estudo sobre a ingestão de nutrientes em amostra representativa da cidade de São Paulo, mostrou que a ingestão de cálcio varia de 398 a 482 mg/dia (Fisberg, 2005). Comparando os dados populacionais com a ingestão de cálcio de mulheres com osteoporose, observou-se que as mesmas apresentavam ingestão mais elevada, devido a maior incentivo por parte da mídia, programas de promoção à saúde ou mesmo a maior precisão do método de investigação da ingestão alimentar utilizado.

Nos Estado Unidos parece ocorrer situação semelhante, segundo Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) a ingestão de cálcio

em mulheres acima de 50 anos é de aproximadamente 571 mg/dia, não estando, portanto, adequado com o preconizado pelo Institute of Medicine. O consumo torna-se alto apenas quando há a utilização de suplementação, pois o consumo de alimentos ricos em cálcio pela população é inadequado (Nusser e col, 1996).

Um estudo de meta-análise examinando o impacto da suplementação de cálcio na taxa de fraturas, mostrou que o cálcio tende a diminuir o risco de fraturas vertebrais (RR = 0,77; IC 0,54 – 0,99), porém não confirma a amplitude na redução de fraturas não vertebrais (Shea e col, 2002).

Desta maneira, é consenso entre pesquisadores que a ingestão de cálcio e vitamina D tem efeito benéfico sobre a massa óssea, porém, outros nutrientes como, por exemplo, energia proveniente da dieta, proteína, sódio, fósforo, magnésio e as vitaminas K e A, podem potencialmente desempenhar um efeito protetor sobre o metabolismo mineral e ósseo (Advani e col, 2003; Kitchin e col, 2003).

O consumo médio de energia proveniente da dieta nesse estudo não foi adequado, uma vez que 55,5% da amostra estudada apresentou IMC acima de 25 kg/m<sup>2</sup> e o valor energético encontrado não é compatível com o IMC da população estudada. Porém, esse valor calórico inferior ao preconizado é comumente encontrado em estudos que utilizam questionários para avaliar o consumo alimentar (Scagliusi, 2003). Além dos erros inerentes a metodologia, pode citar fatores relacionados ao próprio indivíduo, omissão de dados, dificuldade em estimar porções estes erros podem também ter contribuído para subestimar o real consumo energético dessas pacientes. Esse viés deve ter sido minimizados, uma vez que, foram dadas instruções prévias para o preenchimento do registro (Machioni e col, 2005).

Quanto ao consumo de macronutrientes, não houve inadequação de ingestão, até mesmo da proteína que é um importante nutriente para a saúde óssea. Alguns estudos demonstraram que tanto a deficiência como o excesso desse nutriente pode ocasionar diminuição da densidade mineral



óssea. Na amostra estudada 97,7% mostraram ingestão adequada de proteína (Buclin e col, 2001; Roughhead e col, 2003 e Munger e col, 1999).

Estudos observacionais do efeito da ingestão de proteínas sobre a massa óssea e o risco de fratura mostram resultados conflitantes. De modo geral a ingestão protéica e densidade mineral óssea tiveram uma associação positiva em mulheres na pós-menopausa, porém, essa associação foi encontrada apenas em mulheres que tinham um consumo de cálcio acima de 800 mg/dia (Hannan e col, 2000). Em contrapartida Feskanich e colaboradores (1996) identificaram um risco 25% maior de fratura de punho em mulheres que consumiam mais que 80 g/dia de proteínas quando comparado com mulheres que ingeriam menos que 51 g/dia. O consumo de cálcio por essas mulheres era em média de 720 mg/dia.

Estes dados evidenciam que, tanto para o elevado como para o reduzido consumo de proteína, a quantidade de cálcio ingerido é ponto crucial para que os efeitos deletérios da inadequada ingestão protéica sejam minimizados.

Se o consumo de proteína estiver adequado, dificilmente haverá alta prevalência de inadequação de fósforo, uma vez que os alimentos ricos em proteína são também ricos em fósforo. O consumo médio de fósforo na população estudada foi de 986,56 mg/dia, bastante semelhante à ingestão habitual de mulheres americanas acima de 50 anos de idade (986,5 mg/dia) (NHANES III). Assim, diferentemente do cálcio e da vitamina D, a ingestão de proteína e de fósforo, mostrou-se adequada e, provavelmente, não contribuíram negativamente para baixa massa óssea.

O consumo médio de magnésio foi de 240,3 mg/dia, com prevalência de inadequação de 65%. Esse aspecto também é descrito na população americana, cujo consumo médio é de 238 mg/dia, e também igualmente inferior a EAR (*Estimated Average Requirement*) (NHANES III).

Um estudo transversal com mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa encontrou correlação positiva com a ingestão de magnésio e a densidade mineral óssea do punho distal (Freudenheim, 1986). Mais ainda, um estudo longitudinal observacional com duração de quatro anos na

mesma população demonstrou que a perda de massa óssea estava inversamente correlacionada com a ingestão de magnésio (Tranquilli e col, 1994). Outros estudos com mulheres idosas mostraram uma correlação positiva entre a densidade mineral óssea do quadril e a ingestão de magnésio (Tucker e col, 1999).

O magnésio desempenha um importante papel sobre o metabolismo do cálcio e do tecido ósseo. A deficiência de magnésio altera o metabolismo do cálcio, resultando em hipocalcemia, anormalidades na vitamina D, dificuldade para mineralização óssea e aumento do PTH (Rude e col, 2004). Estudos sugerem que a deficiência de magnésio leva ao desequilíbrio entre formação e da reabsorção óssea, resultando em perda de massa óssea (Rude e col, 1999). Estudos em camundongos apontam que a depleção grave de magnésio reduz o número de osteoblastos e conseqüentemente a formação óssea (Rude e col, 2003).

Porém o consumo do magnésio com relação à densidade mineral óssea é também controverso uma vez que estudo investigando o efeito da suplementação de magnésio nos marcadores do remodelamento ósseo não demonstrou efeito positivo (Doyle e col, 1999).

Entretanto, sendo esse um mineral importante na estrutura óssea e que pode afetar diretamente o funcionamento das células ósseas, seria imprescindível que o seu consumo estivesse adequado na população (Rude e col, 2004).

No presente estudo encontrou uma diferença estatística significativa no magnésio sérico entre pacientes com e sem fraturas. As pacientes fraturadas tinham magnésio sérico significativamente menor.

O magnésio, além de causar um desequilíbrio no remodelamento ósseo, também afeta diretamente o processo de mineralização. Estudos com mulheres na pós-menopausa com osteoporose mostram que a deficiência desse mineral parece retardar o processo de mineralização da nova matriz de colágeno e, além disso, o cristal de hidroxiapatita tem seu tamanho aumentado tornando o osso mais duro e incapacitando-o de responder a mudanças de carga (Rude & Gruber, 2004).

Apesar do magnésio sérico não ser um bom marcador da ingestão, o fato de que a maioria das mulheres apresentava ingestão inadequada e as mulheres com fraturas terem níveis séricos reduzidos, mais uma importante inadequação nutricional e bioquímica pode estar contribuindo para a baixa massa óssea na amostra estudada.

Outro mineral importante na massa óssea é o sódio. Um elevado consumo de sódio parece aumentar a excreção de cálcio. A perda de cálcio na urina é de 1 nmol para cada 100 mmol de sódio (Teucher, 2003).

O consumo médio de sódio foi de 3,1 g/dia o que corresponde a aproximadamente 8,1 g/dia de sal (NaCl). O consumo médio de sódio da população americana é de 2,6 g/dia de sódio o que corresponde aproximadamente a 6,5 g/dia de sal (NaCl). Segundo as DRI's a ingestão de sódio adequada para manutenção do balanço de cálcio é de 1,3 g/dia, que quando avaliado em termos de cloreto de sódio seria 3,3 g/dia.

No presente estudo observou-se um alto consumo de sódio, muito acima do recomendado, e isto pode ter contribuído para o balanço negativo de cálcio aumento da excreção renal de cálcio, elevação do paratormônio e consequentemente diminuição da massa óssea.

Estudos observacionais mostraram que o alto consumo de sódio conduz a uma elevação nos níveis de PTH e diminuição da densidade mineral óssea (Jones e col, 1997; Harrington e col, 2003 e Massey, 1996).

Martini e colaboradores (2000) demonstraram que a ingestão de NaCl acima de 16 g/dia poderia contribuir para perda de massa óssea em indivíduos com hipercalcúria renal.

Outro estudo com 1658 mulheres japonesas que ingeriam muito sódio e pouco cálcio (< 600 mg/dia) provenientes em sua maioria de um pequeno peixe cuja ingestão se correlaciona com a alta ingestão de sódio, tinham significativamente menor densidade mineral óssea (Mizushima e cols, 1999).

A avaliação da ingestão de sódio por meio de inquéritos dietéticos não é recomendada devido à dificuldade em se estimar o sal adicionado às preparações, bem como ao sódio intrínseco dos diferentes alimentos. Assim,

recomenda-se a utilização de marcadores bioquímicos para a avaliação deste.

No presente estudo, foi utilizada a excreção urinária de sódio como biomarcador da dieta. Com isso, a população estudada demonstrou mais um nutriente com elevada inadequação e necessidade de intervenção nutricional.

A vitamina K é outro nutriente importante para a massa óssea e que esteve adequado no presente estudo. Porém, aproximadamente 53% das mulheres tinham um consumo dessa vitamina inferior a AI (*Adequate Intake*).

Diversos autores têm apontado o papel da adequada ingestão e da manutenção dos níveis séricos da vitamina K sobre a densidade óssea e o risco de fratura. É mostrado que reduzir níveis séricos de vitamina K estão associados a fraturas por osteoporose (Tamatani e col, 1998; Feskanich e col, 1999; Stone e col, 1999; Booth e col, 2000; Kawana e col, 2001 e Booth e col, 2003).

A vitamina parece atuar sobre o metabolismo ósseo por meio da carboxilação da osteocalcina (Booth e col, 2003). Como esta proteína não foi avaliada no presente estudo, não podemos inferir que nos indivíduos com ingestão inferior ao recomendado tenham uma diminuição da densidade mineral óssea relacionada à ingestão da vitamina K.

Quanto ao consumo de vitamina A observou-se que mais de 64,4% das pacientes tiveram o consumo abaixo da EAR (*Estimated Average Requirement*) e 2,4% tinham ingestão superior a UL (*Upper Limit*).

A análise individual desta elevada ingestão demonstrou que nos dias da avaliação dietética as mulheres ingeriram alimento fonte de vitamina A (fígado). Porém, estudos sobre vitamina A e densidade mineral óssea mostraram que apenas o uso de suplementos de vitamina A contribue para a perda de massa óssea (Genaro e col, 2004). Como no presente estudo, não foram identificadas mulheres que utilizavam este suplemento e a pequena porcentagem de ingestão elevada observada não representou risco.

Assim como o consumo alimentar, a composição corporal também é um outro fator que influencia a massa óssea. No presente estudo observou-

se elevada quantidade de gordura corporal na maioria das mulheres, assim como a presença de sarcopenia. Apesar de não existir um parâmetro definido de porcentagem de gordura e predição de massa magra em idosos sabe-se que há uma diminuição de massa magra e aumento de gordura corporal com o envelhecimento. Este efeito da mudança de composição corporal predispõe a uma diminuição da densidade mineral óssea e ao aumento do risco de quedas e conseqüentemente do risco de fraturas na população com diagnóstico de osteoporose.

O efeito do peso na massa óssea por meio de seus principais componentes (massa magra e gordura corporal) é bem conhecido (Aloia e col 1995, Chen e col, 1997 & Harris e col, 1992).

Muitos estudos têm mostrado que a gordura corporal é determinante da massa óssea em mulheres na pós-menopausa e seu efeito parece ser mediado por uma combinação de fatores hormonais incluindo o estrogênio sérico os níveis de leptina e o efeito do estresse mecânico (Li e col, 2004). No tecido adiposo, sabe-se que androgênios são convertidos em estrogênio contribuindo contra a perda de massa óssea e a produção de leptina pelos adipócitos induz diferenciação das células estromais na medula em linhagem osteoblásticas aumentando assim a formação óssea (Reid e col, 1992; Baumgartner e col, 1996 e Thomas e col, 2001).

Porém outros estudos têm demonstrado que não somente a gordura corporal como a massa magra também é determinante para a densidade mineral óssea. Estes estudos têm sugerido que o aumento da massa magra parece refletir no aumento de força muscular estimulando a remodelamento ósseo por meio do efeito do estresse mecânico e melhora do equilíbrio levando a diminuição do número de quedas (Blain e col, 2001 e Salamone e col, 1995).

Avaliando a população idosa do Novo México, a prevalência de sarcopenia encontrada foi de 13 a 24% nas pessoas menores de 70 anos de idade e mais de 50%, naqueles acima de 80 anos. Na população americana a prevalência encontrada variou de 6 a 15%. A sarcopenia foi associada a três a quatro vezes mais chances de incapacidade física, independente da

idade, sexo, raça, nível sócio-econômico, doenças crônicas e hábitos de saúde e foi demonstrado ainda, que as mulheres com sarcopenia apresentaram maiores chances de uma ou duas fraturas por osteoporose (Baumgartner e col, 1998; Melton e col, 2000).

No presente estudo, tanto massa magra como gordura corporal tiveram um efeito positivo na densidade mineral óssea. Mulheres que tinham maior porcentagem de gordura corporal, maior IMC e classificadas como não sarcopênicas tiveram melhor densidade mineral óssea, demonstrando que ambos componentes do peso são importantes na massa óssea.

Além da alimentação e da composição corporal outro fator passível de mudança e que pode contribuir com o aumento da densidade mineral óssea e a atividade física.

O aumento da prática de atividade física pode reverter a sarcopenia, melhorando a densidade mineral óssea, pois os efeitos da contração muscular proporcionam aumento das fibras musculares e contribuem para o aumento na massa óssea (Matsudo e col, 2000).

São inúmeros os estudos que mostram os benefícios da atividade física na prevenção e no tratamento da osteoporose, bem como na prevenção de fraturas (Smith e col, 1981). Em nosso meio um estudo avaliando o nível de atividade física habitual que se refere a: prática de exercícios físicos, atividade física de lazer e locomoção e atividades físicas ocupacionais um estudo realizado com 326 homens com mais de 50 anos mostrou associação com a preservação da densidade mineral óssea, prevenção da osteoporose e do risco de fraturas em homens (Tanaka e col, 2001).

Estudos avaliando a atividade física de lazer e locomoção tem uma correlação positiva na densidade mineral óssea. Esses resultados são importantes paradigmas para a saúde pública, pois são atividades que podem ser incorporadas da atividade diária dessa população (Florindo e col, 2002).

Neste estudo a atividade física habitual não se correlacionou com a densidade mineral óssea, somente a atividade física ocupacional se correlacionou negativamente com a densidade da coluna.

Um estudo analisando a atividade física habitual durante a vida e o risco de deformidade vertebral através de radiografia da região tóraco-lombar em 14261 homens e mulheres, com idade igual ou superior a 50 anos, de 30 países europeus, indicaram que altos níveis de atividades físicas, principalmente as atividades ocupacionais, estão correlacionados significativamente com maior risco para deformidade vertebral e aumento no risco de fraturas (Silman e col, 1997).

Além de o consumo alimentar, dos parâmetros da composição corporal e atividade física, o perfil bioquímico é igualmente importante na avaliação de fatores de risco em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.

O presente estudo indentificou fator bioquímico inadequado que pode potencialmente estar contribuindo para a perda de massa óssea, que é o elevado nível de PTH em 51% das mulheres. O aumento do PTH em mulheres na pós-menopausa com osteoporose demonstra um desequilíbrio no remodelamento ósseo, uma vez que o hormônio está diretamente relacionando ao metabolismo do cálcio. Nesse estudo, os níveis séricos reduzidos de vitamina D somado a reduzida ingestão de cálcio, parecem contribuir para o hiperparatireoidismo observado.

Para melhor investigar o remodelamento ósseo, foram avaliados nesse estudo a osteoprotegerina, fração óssea da fosfatase alcalina e fosfatase ácida tartarato-resistente.

Enquanto in vitro e em modelos animais, o mecanismo está bem caracterizado, em humanos, a relação entre as citocinas ósseas com a densidade mineral óssea não é bem determinada (Yano e cols, 1999; Rogers e cols, 2002; Khosla e cols, 2002 & Kudlacek e cols, 2003). Estudos avaliando os níveis séricos de osteoprotegerina (OPG) demonstraram que há uma correlação positiva e significativa desta com a idade (Ueland e cols, 2003) e também com a dieta, pois segundo Hampson e colaboradores

(2003), o uso de suplementos alimentares aumentam os níveis de OPG em mulheres osteoporóticas.

Os níveis de OPG encontrados nesse estudo estão próximos ao limite inferior de normalidade. Porém, os níveis de OPG esperados ou adequados para pacientes com osteoporose ainda são controversos. Além disso, também foi encontrado uma correlação positiva entre a OPG e a idade ( $r=0,423$  e  $p=0,004$ ), dificultando ainda mais sua avaliação quanto aos níveis desta citocina nessas pacientes já que essa citocina tende a aumentar de acordo com a idade (Indridason e col, 2005).

Avaliando-se detalhadamente a osteoprotegerina, houve correlação negativa desta com a densidade mineral óssea total e densidade mineral da coluna ( $r= -0,302$  e  $r= -0,304$ , respectivamente). Não houve, porém, correlação entre a OPG com a ingestão alimentar e a composição corporal. Apesar dos níveis de OPG estarem baixos, este estudo mostrou correlação inversa entre a OPG e a densidade mineral óssea.

Esta correlação negativa encontrada pode provavelmente representar uma resposta compensatória para um aumento de reabsorção óssea (Ueland e cols, 2003). Além disso, o estado de reduzida massa óssea e insuficiente ingestão de cálcio também podem influenciar nos resultados encontrados, pois um estudo caso-controle randomizado realizado com 40 mulheres na pós-menopausa com osteoporose, mostrou que a orientação nutricional adequada pode levar a efeito positivo sob o metabolismo mineral ósseo com a elevação da produção da OPG (Hampson e cols, 2003).

Com relação aos outros parâmetros bioquímicos houve um leve aumento na reabsorção óssea, pois a fosfatase ácida târtarato-resistente (TRAP) esteve 41,4% acima do parâmetro de referência. Porém, a formação óssea não é proeminente, a fração óssea da fosfatase alcalina (BAP) está de acordo com os parâmetros de normalidade, sendo os valores médios de 37,52 (21,7) U/L.

No presente estudo não foram encontradas correlações significantes entre as variáveis de composição corporal, ingestão de nutrientes e densidade mineral óssea com os marcadores de formação (BAP) e



reabsorção (TRAP). Estudos realizados por Rosenbrock e colaboradores (2002), também não encontraram correlação significativa entre a densidade mineral óssea e o TRAP e BAP.

Embora os marcadores bioquímicos contribuam para a avaliação do remodelamento ósseo, não existe ainda um marcador ideal. São diversos os fatores que interferem na avaliação destes marcadores como a idade, período de pós-menopausa, método de dosagem, variações intra-individuais intrínseca de cada indivíduo, entre outros. Assim, a avaliação de mais de um marcador, assim como a avaliação contínua destes ao longo do tratamento, seria indicada. No presente estudo, a osteoprotegerina mostrou ser um marcador mais sensível da atividade das células ósseas e merece atenção em futuras intervenções.

Finalizando o presente estudo avaliando a dieta atual em termos de macro e micronutrientes de mulheres com osteoporose mostrou de maneira fidedigna ingestões inadequadas de importantes nutrientes (cálcio, vitamina D, sódio e magnésio) relacionados à massa óssea.

Foi demonstrada a necessidade de uma intervenção nutricional principalmente em termos de micronutrientes como também para melhora da composição corporal para importante contribuição da redução na perda de massa óssea e risco de fratura.

Este estudo contribui para a proposta de Kennedy e Mayers (2005) que grande porcentagem das mulheres de países em desenvolvimento sofrem de efeitos negativos conseqüentes da má nutrição e que soluções viáveis para esse problema incluem maior diversidade dietética, melhora na qualidade da dieta, fortificação de alimentos e em alguns casos uso de suplementos.

# Conclusão

---

## 6. CONCLUSÃO

O presente estudo identificou inadequação de importantes fatores de risco associado à osteoporose e fraturas.

### **Perfil bioquímico:**

- ✓ Elevada porcentagem (72%) de hipovitaminose D;
- ✓ Presença de hiperparatiroidismo secundário em 51% das pacientes;
- ✓ Foi encontrada uma correlação negativa entre a osteoprotegerina e a DMO do colo de fêmur e a DMO da coluna lombar;
- ✓ Em mulheres com fratura a média de estatura e magnésio sérico são significativamente menores quando comparado com as mulheres sem fraturas;

### **Consumo alimentar:**

- ✓ O consumo de cálcio foi abaixo do recomendado em 96% das mulheres;
- ✓ O consumo de sal (NaCl) foi superior ao recomendado em 98% das mulheres entre 51 e 70 anos e 100% das mulheres acima de 70 anos de idade;
- ✓ A ingestão de vitamina D foi abaixo do recomendado em 100% das mulheres;

### **Composição corporal:**

- ✓ Presença de pré-obesidade em 46,6% das mulheres e obesidade em 8,9%;
- ✓ Risco de incapacidade física decorrente do baixo índice de massa muscular esquelética em 15,5%.

Estes fatores denotam a importância da intervenção nutricional como terapêutica de redução na perda de massa óssea, no risco de fraturas e melhora na qualidade de vida de mulheres com osteoporose.

# **Referências Bibliográficas**

---

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham GE: The importance of magnesium in the management of primary postmenopausal osteoporosis. **J Nutr Med.** 1991; 2:165-178.
2. Advani S, Wimalawansa SJ: Bones and nutrition: common sense supplementation for osteoporosis. **Curr Womens Health Rep.** 2003; 3(3):187-92.
3. Almeida Jr. BR, Rodrigues RL. Influência da atividade física e da ingestão de cálcio na osteoporose. **Motriz** 1997; 3(1):50-5.
4. Aloia JF, Vaswani A, Ma R, Flaster E. To what extent is bone mass determined by fat-free or fat mass? **Am J Clin Nutr.** 1995;61(5):1110-4.
5. Anijar JR. Remodelamento ósseo. In: Szejnfeld VL. **Osteoporose. Diagnóstico e Tratamento.** São Paulo: Sarvier, 2000. p. 225-235.
6. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. **Am J Clin Nutr.** 1982; 36(5):936-42.
7. Baumgartner RN, Stauber PM, Koehler KM, Romero L, Garry PJ. Associations of fat and muscle masses with bone mineral in elderly men and women. **Am J Clin Nutr.** 1996; 63(3):365-72.
8. Baumgartner RN, Khoehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **Am J Epidemiol.** 1998; 147(8):755-763.
9. Bembien MG, Massey BM, Bembien DA, Boileau RA, Misner JE. Age related patterns in body composition for men aged 20-70 yr. **Med Sci Sports Exerc.** 1995; 27(2):264-9.

10. Blain H, Vuillemin A, Teissier A, Hanesse B, Guillemin F, Jeandel C. Influence of muscle strength and body weight and composition on regional bone mineral density in healthy women aged 60 years and over. **Gerontology**. 2001; 47(4):207-12.
11. Blain H, Carriere I, Favier F, Jeandel C, Papoz L; EPIDOS Study Group. Body weight change since menopause and percentage body fat mass are predictors of subsequent bone mineral density change of the proximal femur in women aged 75 years and older: results of a 5 year prospective study. **Calcif Tissue Int**. 2004; 75(1):32-9.
12. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas J, Schaefer EJ, Dawson-Hughes B, Kiel DP. et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. **Am J Clin Nutr**. 2000; 71(5):1201-8.
13. Booth SL. Vitamin K and the skeleton. In Burckhart P, Dawson-Hughes B, Heaney RP. **Nutritional Aspects of Osteoporosis**. San Diego: Academic Press, 2001. p. 273-284.
14. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, Dawson-Hughes B, Wilson PW, Cupples LA, Kiel DP. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. **Am J Clin Nutr**. 2003; 77(2):512-6.
15. Bourrin S, Ammann P, Bonjour JP, Rizzoli R. Dietary protein restriction lowers plasma insulin-like growth factor I (IGF-I), impairs cortical bone formation, and induces osteoblastic resistance to IGF-I in adult female rats. **Endocrinology**. 2000; 141(9):3149-55.
16. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. **Nature**. 2003; 423(6937):337-42.

17. Brach JS, VanSwearingen JM, FitzGerald SJ, Storti KL, Kriska AM. The relationship among physical activity, obesity, and physical function in community-dwelling older women. **Prev Med.** 2004; 39(1):74-80.
18. Broadus AE. Mineral Balance Homeostasis. In: **Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.** 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 1999. p.74-79..
19. Buclin T, Cosma M, Appenzeller M, Jacquet AF, De´costerd LA, Biollaz J, Burckhardt P. Diet Acids and Alkalis Influence Calcium Retention in Bone. **Osteoporos Int.** 2001; 12(6):493-9.
20. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. **Endocr Rev.** 1996. 17(4):333-368.
21. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D Intake: A Global Perspective of Current Status. **J Nutr.** 2005; 135(2):310-6.
22. Cannata-Andia JB, Gomez Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. **Nephrol Dial Transplant.** 2002; 17(11):1875-8.
23. Carvalho AB, Reis ML, Jorgetti V. Biópsia e histomorfometria óssea. In: Szejnfeld VL. **Osteoporose Diagnóstico e Tratamento.** São Paulo. Sarvier. 2000. p. 259-276.
24. Castro CH, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Quantitative ultrasound of the calcaneus in Brazilian Caucasian women: normative data are similar to the manufacturer's normal range. **Osteoporos Int.** 2000; 11(11):923-8.
25. 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 elderly women. **N Engl J Med.** 1992; 327(23):1637-42.

26. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnere P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. **Osteoporos Int.** 2002; 13(3):257-64.
27. Chen Z, Lohman TG, Stini WA, Ritenbaugh C, Aickin M. Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy postmenopausal women? **J Bone Miner Res.** 1997; 12(1):144-51.
28. Consensus Development Conference. Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and treatment of osteoporosis. **Jama.** 2001; 285: 785-95.
29. Costa RF (2001). Conhecendo a Composição Corporal. In Costa RF. **Composição Corporal – Teoria e Prática da Avaliação.** São Paulo: Manole, 2001. p. 17-48.
30. Dawson-Hughes B. Calcium supplementation and bone mass: a review of controlled clinical trials. **Am J Clin Nutr.** 1991; 54(1 Suppl):274S-280S.
31. Dawson-Hughes, B., Dallal, G.E., Krall, E.A., Harris, S., Sokol, L.J. & Falconer, G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. **Ann Intern Med.** 1991; 115(7):505-12.
32. Dawson-Hughes B, Harria 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(10):670-6.
33. Dawson-Hughes B & Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. **Am J Clin Nutr.** 2002; 75(4):773-9.



34. Dawson-Hughes B. Interaction of Dietary Calcium and Protein in Bone Health in Humans. **J Nutr.** 2003; 133(3):852S-854S.
35. Devogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes C. Osteoporosis. **Br J Rheumatol.** 1993; 32 Suppl 4:48-55.
36. Duncan RL, Akanbi KA, Farach-Carson MC (1998). Calcium Signals and calcium channels in osteoblastic cells. **Semin. Nephrol.** 1998; 18 (2):178-198.
37. Eastell R. Pathogenesis of Postmenopausal Osteoporosis. In Favus MJ **In Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.** New York: Raven Press, 2003. p. 314-316.
38. Feskanich, D., Willett, W. C., Stampfer, M. J. & Colditz, G. A. Protein consumption and bone fractures in women. **Am J Epidemiol.** 1996; 143(5):472-9.
39. Feskanich D, Weber P, Willet WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. **Am J Clin Nutr.** 1999; 69(1):74-9.
40. Feskanich D, Willet WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. **Am J Clin Nutr.** 2003; 77(2):504-11.
41. Feskanich D, Singh V, Willet W, Colditz GA: Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. **JAMA.** 2002; 287(1):47-54.
42. Fleisch H. Foreword. In Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian. **Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism.** San Diego: Academic Press, 1999. p. xvii.

43. Florindo AA. **Atividade física habitual e densidade mineral óssea em homens adultos e idosos**. São Paulo; 2000 [Tese de mestrado – Faculdade de Saúde Pública da USP].
44. Florindo AA, Latorre Mdo R, Jaime PC, Tanaka T, Pippa MG, Zerbini CA. Past and present habitual physical activity and its relationship with bone mineral density in men aged 50 years and older in Brazil. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 2002; 57(10):M654-7.
45. Fisberg RM. **A qualidade da dieta e seus fatores associados em adultos residentes no estado de São Paulo**. São Paulo; 2005. [Tese de Livre Docência - Faculdade de Saúde Pública da USP].
46. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. **Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride**. Washington DC: National Academy Press, 1999.
47. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. **Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc**. Washington DC: National Academy Press, 2000.
48. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. **Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate**. Washington DC: National Academy Press, 2004.
49. Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35–65 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. **Am J Clin Nutr**. 1986; 44(6):863-76.
50. Fundação IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares**: 2004; São Paulo, 2005.

51. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. **J Bone Miner Res.** 1993; 8(9):1137-48.
52. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. **Public Health Nutr.** 2001; 4(2B):547-559.
53. Genaro PS, Martini LA. Vitamin A supplementation and risk of skeletal fracture. **Nutr Rev.** 2004; 62(2):65-7.
54. Genaro PS, Pereira GAP, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Fatores dietéticos, atividade física e composição corporal de mulheres na pós-menopausa com osteoporose. **Nutrire.** Volume 30 Dez, 2005 [no prelo].
55. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Vaananen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. **J Bone Miner Res.** 2000; 15(7):1337-45.
56. Hampson G, Martin FC, Moffat K, Vaja S, Sankaralingam S, Cheung J, Blake GM, Fogelman I. Effects of dietary improvement on bone metabolism in elderly underweight women with osteoporosis: a randomised controlled trial. **Osteoporos Int.** 2003; 14(9):750-6.
57. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples L A, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. **J Bone Miner Res.** 2000; 15(12):2504-12.
58. Hannan FM, Fairney A, Kyd P, Patel A. Serum osteoprotegerin levels as a novel marker of metabolic bone disease. **24<sup>th</sup> Annual Meeting of the ASBMR**, 2003. Minneapolis, MN USA.

59. Harrington M, Cashman KD. High salt intake appears to increase bone resorption in postmenopausal women but high potassium intake ameliorates this adverse effect. **Nutr Rev.** 2003; 61(5 Pt 1):179-83.
60. Harris S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Influence of body weight on rates of change in bone density of the spine, hip and radius of postmenopausal women. **Calcif Tissue Int.** 1992; 50(1):19-23.
61. Heaney RP. Protein intake and the calcium economy. **J Am Diet Assoc.** 1993; 93(11):1259-60.
62. Heaney RP, McCarron DA, Dawson-Hughes B, Oparil S, Berga SL, Stern JS, Barr SI, Rosen CJ. Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults. **J Am Diet Assoc.** 1999; 99(10):1228-33.
63. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. **Am Coll Nutr.** 2000; 19(2 Suppl):83S-99S.
64. Heaney RP, Nordin BE. Calcium effects on phosphorus absorption: implications for the prevention and co-therapy of osteoporosis. **J Am Coll Nutr.** 2002; 21(3): 239-44.
65. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. **Am J Clin Nutr.** 2003 Nov; 78(5):912-9.
66. Hegsted DM: Calcium and osteoporosis. **J Nutr.** 1986; 116(11):2316-9.
67. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsboll T, Hartmann B, Henriksen EE, Byrjalsen I, Krarup T, Holst JJ, Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. **J Bone Miner Res.** 2003; 18(12):2180-9.
68. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, Pierson RN Jr. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. **Am J Clin Nutr.** 1990; 52(2):214-8.

69. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. **Endocrinology**. 1999; 140(9):4367-70.
70. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. **J Bone Miner Res**. 2000; 15(1):2-12.
71. Hofbauer LC & Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ -B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. **J Mol Med**. 2001; 79(5-6):243-53.
72. Hofbauer LC & Schoppet M. Editorial: Osteoprotegerin Gene polymorphism and the risk of osteoporosis and vascular disease. **J Clin Endocr Metab**. 2002; 87(9):4078-79.
73. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D: new horizons for the 21st century. **Am J Clin Nutr**. 1994; 60(4):619-30.
74. Holick MF. Vitamin D. In Shills M et al. **Modern Nutrition in Health and Disease**, 9<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p. 329-345.
75. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. **Curr Opin Endocrinol Diabetes** 2002; 9:87-98.
76. Holick, M.F. (2003) Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application. In: M.J. Favus ed. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Mineral Metabolism**, 4<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003. p. 129-137.
77. Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly – Effects on risk factors for age-related diseases. **Sports Med**. 2000; 30(4):249-268.

78. Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of bone turnover. **Osteoporos Int.** 2005; 16(4):417-23.
79. Jaime PC, Marucci MFN, Latorre MRDO, Tanaka T, Florindo AA, Zerbini CAF. Influência do consumo de calico dietético na densidade mineral óssea de homens com 50 anos e mais. **Rev Bras Reumatol.** 2000; 40(3): 105-111.
80. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. **Am J Epidemiol.** 2004; 159(4):413-21.
81. Jones G, Beard T, Parameswaran V, Greenaway T, von Witt R. A population-based study of the relationship between salt intake, bone resorption and bone mass. **Eur J Clin Nutr.** 1997; 51(8):561-5.
82. Kawana K, Takahashi M, Hoshino H, Kushida K. Circulating levels of vitamin K1, menaquinone-4, and menaquinone-7 in healthy elderly Japanese women and patients with vertebral fractures and patients with hip fractures. **Endocr Res.** 200; 27(3):337-43.
83. Kennedy E, Meyers L. dietary Reference Intake: development and uses for assessment of micronutrient status of women – a global perspective. **Am J Clin Nutr.** 2005; 81(5): 1194S-7S.
84. Kerstetter JE, O' Brian KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. **Am J Clin Nutr.** 2003; 78(3 Suppl):584S-592S.
85. Kitchin B, Morgan S: Curr Nutritional considerations in osteoporosis. **Opin Rheumatol.** 15(4):476-80, 2003.

86. Knochel JP. Phosphorus. In Shills ME, Olson JA, Shike M and Ross AC. **Modern Nutrition in Health and Disease**. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincot Willians & Wilkins, 1999. p. 157-67.
87. Kraenzlin ME, Seibel MJ. Measurement of biochemical markers of bone resorption. In Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian. **Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism**. San Diego: Academic Press, 1999. p.411-26.
88. Krall EA & Dawson-Hughes. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. **J Bone Miner Res**. 1993; 8(1):1-9.
89. Krall EA & Dawson-Hughes. Osteoporosis. In Shills ME, Olson JA, Shike M and Ross AC. **Modern Nutrition in Health and Disease**. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincot Willians & Wilkins, 1999. p. 1353-1364.
90. Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Dunstan C, Riggs BL. Correlates of osteoprotegerina levels in women and men. **Osteoporos Int**. 2002; 13(5):394-9.
91. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. **Bone**. 2003; 32(6):681-6.
92. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. **J Bone Miner Res**. 2004; 19(3):370-8.
93. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. **JAMA**. 1999; 281(16):1505-11.
94. Li S, Wagner R, Holm K, Lehotsky J, Zinaman MJ. Relationship between soft tissue body composition and bone mass in perimenopausal women. **Maturitas**. 2004; 47(2):99-105.

95. Lian JB & Stein GS. The cells of bone. In Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian. **Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism**. San Diego: Academic Press, 1999. p. 165-186.
96. Lin PH, Ginty F, Appel LJ, Aickin M, Bohannon A, Garnero P, Barclay D, Svetkey LP. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. **J Nutr**. 2003; 133:3130–6.
97. Lindsey C, Brownbill RA, Bohannon RA, Ilich JZ. Association of Physical Performance Measures With Bone Mineral Density in Postmenopausal. **Women Arch Phys Med Rehabil**. 2005; 86(6):1102-7.
98. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. **Ann Intern Med**. 1996; 124(4):400-6.
99. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. **Endocr Rev**. 2001; 22(4):477-501.
100. Lohman TG. *Advances in body composition assessment*. Illinois: Human Kinetics, 1992.
101. Macgregor GA, Cappuccio P: The kidney and essential hypertension: A link to osteoporosis? **J Hypertens**. 1993; 11(8):781-5.
102. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. **Osteoporos Int**. 1998; 8 Suppl 2:S3-6.
103. Marchioni DML, Slater B, Fisberg RM. Minimizando erros na medida da ingestão dietética. In Fisberg et al. **Inquéritos alimentares-métodos e bases científico**. São Paulo: Manole, 2005. p.159-165



104. Martini LA: Magnesium supplementation and bone turnover. **Nutr Rev.** 1999; 57(7): 227-8.
105. Martini LA., Cuppari L., Colugnati FAB., Sigulem DM., Szejnfeld VL., Schor N., Heilberg IP. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. **Clin Nephrol.** 2000; 54(2):85-93.
106. Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and bone loss. **J Bone Miner Res.** 1996; 11(6):731-6.
107. Matsudo SM, Matsudo VKR, Neto TLB. Impacto do envelhecimento nas variáveis antropométricas, motoras e metabólicas da aptidão física. **Rev Brás Ciên Mov** 2000; 8(4): 21-32.
108. Matkovic TJ, Jelic T, Wrdlaw GM, Ilch JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT Heaney RP. Timming of peak bone mass in caucasian females and its implications for the prevention of osteoporosis. **J Clin Invest.** 1994; 93(2):799-808.
109. Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J. Performance evaluation of a dual-energy x-ray bone densitometry. **Calcif Tissue Int.** 1989; 44(3):228-32.
110. Melton LJ III, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'FallonWM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. **Am J Epidemiol** 1989; 129:1000-101.
111. Melton LJ III, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, Fallon MO, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. **J Am Geriatr Soc.** 2000; 48(6):625-30.
112. Meltzer M. Lessig H, Siegel J. Bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women. **Calcif Tissue Int** 1989; 45:142-5.

113. Meunier PJ. Anabolic agents for treating postmenopausal osteoporosis. **Joint Bone Spine**. 2001; 68(6):576-81.
114. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum Retinol levels and the risk of fracture. **N Engl J Med**. 2003; 348(4):287-94.
115. Miki T, Nakatsuka K, Naka H, Kitatani K, Saito S, Masaki H, Tomiyoshi Y, Morii H, Nishizawa Y: Vitamin K(2) (menaquinone 4) reduces serum undercarboxylated osteocalcin level as early as 2 weeks in elderly women with established osteoporosis. **J Bone Miner Metab**. 2003; 21(3):161-5.
116. Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, Greenspan SL, Lindsay R, Riggs BL, Watts NB. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover. Consensus of an expert panel. **J Clin Densitom**, 1999 Fall; 2(3): 323-42.
117. Mizushima S, Tsuchida K, Yamori Y. Preventive nutritional factors in epidemiology: Interaction between sodium and calcium. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. 1999; 26(7):573-5.
118. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2005; 62(3):265-81.
119. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BCH. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. **Am J Clin Nutr**. 1999; 69(1):147-52.
120. Nakamura K, Nashimoto M, Okuda Y, Ota T, Yamamoto M. Fish as a major source of vitamins D in the Japanese diet. **Nutrition**. 2002; 18(5):415-6.

121. Need AG, Morrish HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. **Am J Clin Nutr.** 1993; 58(6):882-5.
122. Nordin BEC. Calcium requirement is a sliding scale. **Am J Clin Nutr.** 2000; 71(6):1381-3.
123. Nusser SM, Carriquiry AL, Dodd KW, Fuller WA. 1996. A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distributions. **J Am Stat Assoc.** 91:1440–1449.
124. Pepe J, Romagnoli E, Nofroni I, Pacitti MT, De Geronimo S, Letizia C, Tonnarini G, Scarpello A, D'Erasmus E, Minisola S. Vitamin D status as the major factor determining the circulating levels of parathyroid hormone: a study in normal subjects. **Osteoporos Int.** 2005; 16(7):805-12.
125. Ramos LR, Veras RP, Kalache A: Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. **Rev Saúde Públ.** 1997; 21(3): 211-15.
126. Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. **J Clin Endocrinol Metab.** 1992; 75(3):779-82.
127. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. **Am J Med.** 1995; 98(4):331-5.
128. Reid IR. Therapy of osteoporosis: Calcium, vitamin D, and exercise. **Am J Med Sci.** 1996; 312(6):278-86.
129. Reid DM, New SA. Nutritional influences on bone mass. **Proc Nutr Soc.** 1997; 56(3):977-87.

130. Reiss E, Canterbury JM, Bercovitz MA, Kaplan EL. The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. **J Clin Invest.** 1970; 49(11):2146-9.
131. Rhode CM, Manatt M, Claget-Dame M, DeLucca HF. (1999) Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. **J Nutr.** 1999; 129(12):2246-50.
132. Rizzoli R, Ammann P, Bourrin S, Chevalley T, Bonjour JP. Protein intake and bone homeostasis. In: Burckhart P, Dawson-Huges B, Heaney RP. **Nutritional Aspects of Osteoporosis.** San Diego: Academic Press, 2001. p. 219-235.
133. Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab.** 2002; 87(10):4470-5.
134. Rosenbrock H, Seifert-Klauss V, Kaspar S, Busch R, Lippa PB. Changes of biochemical bone markers during the menopausal transition. **Clin Chem Lab Med.** 2002; 40(2):143-51.
135. Roughead KKF, LuAnn KJ, Johnson KL, Hunt JR. Controlled High Meat Diets Do Not Affect Calcium Retention or Indices of Bone Status in Healthy Postmenopausal Women. **J Nutr.** 2003; 133(4):1020-6.
136. Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, Meyer MH, Luck JS, Crawford DL. Magnesium deficiency induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption. **Magnes Res.** 1999; 12(4):257-67.
137. Rude RK, Gruber HE, Wei LY, Frausto A, Mills BG. Magnesium deficiency: effect on bone and mineral metabolism in the mouse. **Calcif Tissue Int.** 2003; 72(1):32-41.

138. Rude RK, Gruber HE, Norton HJ, Wei LY, Frausto A, Mills BG. Bone loss induced by dietary magnesium reduction to 10% of the nutrient requirement in rats is associated with increased release of substance P and tumor necrosis factor-alpha. **J Nutr.** 2004; 134(1):79-85.
139. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. **J Nutr Biochem.** 2004; 15(12):710-6.
140. Salamone LM, Glynn N, Black D, et al. Body composition and bone mineral density in premenopausal and early perimenopausal women. **J Bone Miner Res.** 1995; 10(11):1762-8.
141. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Kunii I, Hayashi LF, de Paula Correa M, Lazaretti-Castro M. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 o 34'S), Brazil. **Osteoporos Int.** 2005 Jun 10; [no prelo].
142. Scagliusi FB, Lancha AH. Subnotificação da ingestão energética na avaliação do consumo alimentar. **Bras J Nutr.** 2003; 16(4): 75-9.
143. Scheven BA, Hamilton NJ. Retinoic acid and 1,25 dihydroxyvitamin D3 stimulate osteoclast formation by different mechanisms. **Bone.** 1990; 11(1):53-9.
144. Shevde NK, Bendixen AC, Dienger KM, Pike JW 2000 Estrogens suppress RANKligand-induced osteoclast differentiation via a stromal cell independent mechanism involving c-Jun repression. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2000; 97(14):7829-34.
145. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I level and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med.** 1998; 128(10):801-9.

146. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G VII 2002 Meta-Analysis of Calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. **Endocr Rev.** 2002; 23(4):552-9.
147. Shibata Y, Ohsawa I, Watanabe T, Miura T, Sato Y. Effects of Physical Training on Bone Mineral Density and Bone Metabolism. **J Physiol Anthropol Appl Human Sci.**2003; 22 (4):203–208.
148. Shils ME: Magnesium. In: Brown ML. **Present Knowledge in nutrition.** 6 ed. WashingtonDC: Nutrition Foundation; 1990.p. 224-232.
149. Silman AJ, O'Neill TW, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D. Influence of physical activity on vertebral deformity men in woman: results from the European vertebral osteoporosis study. **J Bone Min Res.** 1997; 12(5): 813-819.
150. Smith EL Jr, Reddan W, Smith PE (1981) Physical activity and calcium modalities for bone mineral increase in aged woman. **Med Sci Sports Exerc.** 1981; 13(1):60-4.
151. Smith EL. Role of physical activity in the regulation and maintenance of Bone. In: Favus MJ (ED). **Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism.** 5<sup>th</sup> edition. Washington: ASBMR publications; 2003. p.323-326.
152. Smith H, Anderson F, Raphael H, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D supplementation on fracture risk: population-based, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Osteoporos Int.** 2004; 15, S8 (Abstract).
153. Sociedade Brasileira de Osteoporose. América Latina enfrenta a osteoporose. **Boletim.** 2004; (15): 2-6.

154. Stone K, Duong T, Sellmeyer D, Cauley J, Wolfe R, Cummings S. Broccoli may be good for bones: dietary vitamin K-1, rates of bone loss and risk of hip fracture in a prospective study of elderly women. **J Bone Miner Res.** 1999; 14(suppl):S263.
155. Szejnfeld VL, Atra E, Baracat EC, Aldrighi JM, Civitelli R. Bone density in white Brazilian women rapid loss at time around the menopause. **Calcif Tissue Int.** 1995; 56(3):186-91.
156. Szejnfeld VL. Remodelamento ósseo. In: Szejnfeld VL. **Osteoporose. Diagnóstico e Tratamento.** São Paulo: Sarvier, 2000. p. 20-29.
157. Tamatani M, Morimoto S, Nakajima M, Fukuo K, Onishi T, Kitano S, Niinobu T, Ogihara T. Decreased circulating levels of vitamin K and 25OHD in osteoporotic elderly men. **Metabolism.** 1998; 47(2):195-9.
158. Tanaka T, Latorre MRDO, Jaime PC, Florindo AA, Pippa MGB, Zerbini CAF (2001). Risk factors for proximal femur osteoporosis in men aged 50 years or older. **Osteoporos Int.** 2001; 12(11):942-9.
159. Teucher B, Fairweather-Tait S. Dietary sodium as a risk factor for osteoporosis: where is the evidence? **Proc Nutr Soc.** 2003; 62(4):859-66.
160. Togari A, Kondo M, Arai M, Matsumoto S. Effects of retinoic acid in bone formation and resorption in cultured mouse calvaria. **Gen Pharmacol.** 1991; 22(2):287-92.
161. Thomas T, Burguera B, Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. **Bone.** 2001; 29(2):114-20.

162. Tranquilli AL, Lucino E, Garzetti GG, Romanini C. Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women. **Gynecol Endocrinol.** 1994; 8(1):55-8.
163. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. **BMJ.** 2003; 326(7387):469.
164. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PWF, Kiel DP. Potassium, magnesium and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. **Am J Clin Nutr.** 2002; 76(1):245-52.
165. Ueland T, Brixen K, Mosekilde L, Mosekilde L, Flyvbjerg A, Bollerslev J. Age-Related Changes in Cortical Bone Content of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein (IGFBP)-3, IGFBP-5, Osteoprotegerin, and Calcium in Postmenopausal Osteoporosis: A Cross-Sectional Study. **J Clin Endocrinol Metab.** 2003; 88(3):1014-8.
166. Weaver CM, Fleet JC. Vitamin D requirements: current and future. **Am J Clin Nutr.** 2004; 80(suppl):1735S–9S.
167. Whiting SJ, Boyle JL, Thompson A, Mirwald RL, Fulkner RA. Dietary protein, phosphorus and potassium are beneficial to bone mineral density in adult men consuming adequate dietary calcium. **J Am Coll Nutr.** 2002; 21(5): 402-09.
168. World Health Organization. Study Group on Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. **Report.** Geneva; 1994. (WHO Technical Report Series, 843).



169. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. **Report**. Geneva; 1995. (WHO Technical Report Series, 854).
170. Vieira JGH. Marcadores bioquímicos. In: Szejnfeld VL. **Osteoporose. Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo: Sarvier, 2000. p. 197-20.
171. Vieth, R., Ladak, Y. & Walfish, P.G. (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**. 2003; 88(1):185-91.
172. Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y. Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis **J Bone Miner Metab**. 2004; 22(5):500-8.
173. Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A, Ikeda K, Higashio K, Yamada Y. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. **J Bone Miner Res**. 1999; 14(4):518-27.
174. Zemel MB, Schuette SA, Hegsted HM, Linkswiler HM. Role of sulfur-containing amino acids in protein-induced hypercalciuria in men. **J Nutr**. 1981; 111(3):545-52.

# Anexos

---

## ANEXOS

### Anexo 1 - Diário alimentar

Para registro diário das refeições é feito com a finalidade de se obter conhecimentos sobre a alimentação, sendo estas informações de fundamental importância, pois juntamente com outros dados irão auxiliar na sua avaliação nutricional.

- ✓ Anotar toda a alimentação ingerida no período de (03) três dias.
- ✓ Durante cada dia, anotar toda a alimentação, como o que ingeriu de café da manhã, almoço e jantar. Não deixar de anotar as refeições/ lanches intermediários ou qualquer outro tipo de alimentos ingeridos.
- ✓ Deve ser anotado o tipo e a quantidade do alimento ingerido. Exemplo:

Café da manhã: Banana – 1 unidade pequena

Leite – 1 xícara cheia

Açúcar – 1 colher de sopa cheia

Pão francês – 1 unidade ou meio pão

Margarina ou doce – informar a quantidade

Almoço: Arroz refogado (macarrão, batata, etc) – 2 colheres grandes.

Feijão – 3 colheres de sopa

Galinha cozida – 1 coxa grande + 1 peito pequeno

Salada crua – alface – 2 folhas + tomate – 1 unidade

- ✓ Não deixar de medir e anotar alimentos como:
  - Açúcar (usado no café, sucos, refrescos, leite, etc)
  - Óleo, margarina, manteiga (usado em pães, bolachas, frituras, saladas)
- ✓ Anotar se a preparação é cozida, frita ou assada. Com ou sem sal.
- ✓ Anotar a quantidade de líquidos tomados nas 24 horas, café, leite, chá, sucos - informando a quantidade de frutas utilizadas para prepará-los.
- ✓ **NÃO DEIXAR DE ANOTAR NENHUMA REFEIÇÃO, ATÉ MESMO AS QUE FOREM FEITAS FORA DE CASA (hospital, restaurantes, etc)**
- ✓ As frutas deverão ser classificadas como: média e grande ou fatia/ rodela fina, médias ou grossas e assim por diante.

**INQUÉRITO NUTRICIONAL – DIÁRIO DE TRÊS DIAS.**

**NOME:** \_\_\_\_\_

<b>REFEIÇÕES</b>	<b>ALIMENTOS</b>	<b>QUANTIDADES (medida caseira)</b>

**DATA:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ **DIA DA SEMANA:** \_\_\_\_\_

**PESO ATUAL:** \_\_\_\_\_ **ALTURA:** \_\_\_\_\_

**OBSERVAÇÕES:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Anexo 2 - Questionário de atividade física habitual

Nos últimos 12 meses

1) Qual tem sido sua principal ocupação? \_\_\_\_\_

1            2            5

2) No trabalho eu sento:

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

1            2            3            4            5

3) No trabalho eu fico em pé:

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

1            2            3            4            5

4) No trabalho eu ando:

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

1            2            3            4            5

5) No trabalho eu carrego carga pesada:

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

1            2            3            4            5

6) Após o trabalho eu carrego carga pesada:

Muito freqüentemente/ freqüentemente/ algumas vezes/ raramente/ nunca

5            4            3            2            1

7) No trabalho eu suo:

Muito freqüentemente/ freqüentemente/ algumas vezes/ raramente/ nunca

5            4            3            2            1

8) Em comparação com outros da minha idade eu penso que meu trabalho é fisicamente:

Muito + pesado/ + pesado/ tão pesado quanto/ + leve/ muito + leve

5            4            3            2            1

9) Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses: Sim / Não

Qual esporte ou exercício você pratica ou praticou mais freqüentemente?

\_\_\_\_\_ 1 3 5

- quantas horas por semana? <1 1<2 2<3 3-4 >4

- quantos meses por ano? <1 1-3 4-6 7-9 >9

Se você faz ou fez um segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?

\_\_\_\_\_ 1 3 5

- quantas horas por semana? <1 1<2 2<3 3-4 >4

- quantos meses por ano? <1 1-3 4-6 7-9 >9

10) Em comparação com outros da minha idade eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer é:

Muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor

5 4 3 2 1

11) Durante a horas de lazer eu suo:

Muito freqüentemente/ freqüentemente/ algumas vezes/ raramente/ nunca

5 4 3 2 1

12) Durante as horas de lazer eu pratico esporte ou exercício físico:

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

1 2 3 4 5

13) Durante as horas de lazer eu vejo televisão:

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

1 2 3 4 5

**14) Durante as horas de lazer eu ando:**

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

1            2                    3                            4                            5

**15) Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta:**

Nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre

1            2                    3                            4                            5

**16) Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras?**

<5 / 5-15 / 16-30 / 31-45 / >45

1    2            3            4            5

### **Anexo 3 – Aspectos éticos**

#### **Termo de consentimento livre e esclarecido**

O estudo é de intervenção nutricional em mulheres com osteoporose na pós-menopausa e sua associação com marcadores bioquímicos, metabolismo mineral ósseo e dados antropométricos.

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo que visa avaliar a ingestão de nutrientes relacionados ao metabolismo ósseo e acompanhar os efeitos da orientação nutricional.

Os pacientes fornecerão informações sobre sua alimentação durante a consulta de rotina no seu serviço de origem e posteriormente serão encaminhados à Disciplina de Reumatologia para realização de densitometria óssea e para o Laboratório Central onde realizarão exames bioquímicos, e para o qual serão necessários 10 ml de sangue, sendo que todo o material utilizado será descartável.

Os pacientes serão sorteados e se encaixarão em 3 grupos: suplementação de cálcio, orientação nutricional e o grupo sem tratamento (controle). Toda avaliação será realizada em um primeiro contato com a nutricionista e após 15, 30, 45 e 90 dias depois de ter recebido orientação nutricional.

A densitometria óssea é realizada colocando-se o paciente deitado numa cama e o aparelho fará a medição da massa óssea do paciente na coluna e no fêmur. O aparelho avaliará a qualidade óssea do paciente. Este exame não implica em nenhum risco para o paciente.

Aos pacientes será garantida toda forma de esclarecimento e estes terão liberdade de recusar a participação no estudo ou retirar o seu consentimento em qualquer etapa da pesquisa, sem penalidade alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

Os pacientes terão o direito de serem atualizados quanto aos resultados que forem do conhecimento dos pesquisadores. Não haverá despesas pessoais ao participante em qualquer fase do estudo, incluindo



exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

Em caso de dano pessoal, diretamente provocado pelos procedimentos propostos pelo estudo (nexo causal comprovado), o participante tem o direito a tratamento médico na instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Em caso de dúvida ou maiores esclarecimentos, fui informado que poderei entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra. Patrícia de Souza Genaro pelo telefone (11) 30667705 ramal 228.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Intervenção nutricional em mulheres com osteoporose na pós-menopausa e sua associação com marcadores bioquímicos, metabolismo mineral ósseo e dados antropométricos” .

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou no meu atendimento neste serviço.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do (a) paciente/ representante legal

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido desta paciente ou representante legal para participação nesse estudo.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador



**Universidade de São Paulo**

**Faculdade de Saúde Pública**

**COMITÊ DE ÉTICA – COEP**

Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP 01246-904 – São Paulo – Brasil

Telefones: (55-11) 3066- 7779 fone/fax (55-11) 3064 -7314 e-mail: [mdgracas@usp.br](mailto:mdgracas@usp.br)

---

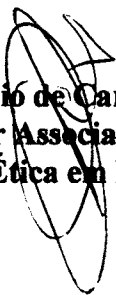
**Of.COEP/185/03**

12 de novembro de 2003

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo-COEP, **analisou e aprovou** o protocolo de pesquisa n.º 1044, intitulado “INTERVENÇÃO NUTRICIONAL EM MULHERES COM OSTEOPOROSE NA PÓS-MENOPAUSA E SUA ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES BIOQUÍMICOS, METABOLISMO MINERAL ÓSSEO E ANTROPOMÉTRICO”, apresentado pela pesquisadora Patrícia de Souza Genaro.

O projeto faz parte de uma pesquisa mais ampla, intitulada: “NUTRIÇÃO NAS DOENÇAS ÓSSEAS: PARTICIPAÇÃO DOS NUTRIENTES NO METABOLISMO ÓSSEO. AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE NUTRIENTES E MARCADORES BIOQUÍMICOS NO METABOLISMO ÓSSEO”, da pesquisadora Ligia Araújo Martini, já analisada e aprovada por este Comitê em reunião realizada em 23.06.03, não havendo modificações relativas ao conteúdo da pesquisa original.

Atenciosamente,

  
**Paulo Antonio de Carvalho Fortes**  
**Professor Associado**  
**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP**



São Paulo, 19 de setembro de 2003

CEP Nº 0997/03

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a): PATRÍCIA DE SOUZA GENARO

Disciplina/Departamento: Reumatologia/Medicina

Ref.: Projeto de Pesquisa

Intervenção nutricional em mulheres com osteoporose na pós-menopausa e sua associação com marcadores bioquímicos, metabolismo mineral ósseo e dados antropométricos

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 **17/03/04**

Atenciosamente

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."