

A relação entre deficiência de vitamina D e osteoporose em mulheres na pós-menopausa**The relation between vitamin D deficiency and osteoporosis in postmenopausal women**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-347

Recebimento dos originais: 28/07/2020

Aceitação para publicação: 28/08/2020

Letícia Rezende de Moraes

Estudante de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115
E-mail: leticiar92@hotmail.com

Aryana Marques da Nóbrega Ayres

Estudante de Medicina, pela Faculdade de Medicina Nova Esperança
Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança
Endereço: Av. Frei Galvão, 12, Bairro Gramame- João Pessoa, Paraíba, CEP:58067-698
E-mail: aryanaayres@gmail.com

Betina Alves Ferreira de Andrade

Estudante de Medicina, Faculdade de Medicina de Barbacena
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena
Endereço: Praça Presidente Antônio Carlos, 8, Bairro São Sebastião - Barbacena, Minas Gerais
CEP 36202-226
E-mail: betina.alvesfa@gmail.com

Gabriel de Melo Salgado

Estudante de Medicina, pela Universidade Federal de Alfenas
Instituição: Universidade Federal de Alfenas
Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro - Alfenas, Minas Gerais, CEP: 37130-001
E-mail: gabrielmelosalgado@gmail.com

Isabela de Araújo Andrade

Estudante de Medicina, pela Universidade Federal do Amazonas
Instituição: Universidade Federal do Amazonas
Endereço: André Araújo, 2075, Bairro Aleixo - Manaus, Amazonas, CEP: 69060-000
E-mail: isabelaaandrade@outlook.com.br

Natália Ferrari

Estudante de Medicina, pela Faculdade de Medicina Ceres
Instituição: Faculdade de Medicina Ceres
Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Bairro Jardim Francisco Fernandes - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15090-305
E-mail: nathy.ferrari24@gmail.com

Nathália Tenório de Lima

Estudante de Medicina, pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco
Endereço: Rua Arnóbio Marquês, 310 - Santo Amaro, Recife - Pernambuco, CEP: 50100-130
E-mail: nathaliatlima15@gmail.com

Roberta Evelyn Furtado

Estudante de Medicina, pela Faculdade de Medicina de Barbacena
Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena
Endereço: Praça Presidente Antônio Carlos, 8, Bairro São Sebastião - Barbacena, Minas Gerais
CEP: 36202-226
E-mail: robertaefurtado@gmail.com

Yves Henrique Faria Dias

Estudante de Medicina, pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 36033-003
E-mail: yvesdias1@gmail.com

Maria Luiza Andrade Aquino

Médica generalista, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115
E-mail: mlandradeaquino@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: No período pós-menopausa ocorrem alterações hormonais que modificam a homeostase do organismo feminino, podem causar a redução da densidade óssea, com consequente osteoporose. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa, com busca de estudos nas bases de dados MEDLINE, SciELO e LILACS. Para pesquisa utilizou-se os descritores “vitamin d”, “postmenopausal” e “osteoporosis”. Foram incluídas publicações do anos de 2015 a 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol, e disponibilização do texto completo. **RESULTADOS:** Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais. Foram selecionados estudos de revisão, ensaios clínicos, estudos transversais, estudos retrospectivos, estudos prospectivos, estudos de coorte e metanálises. **DISCUSSÃO:** A osteoporose é considerada um problema de saúde pública, principalmente, devido ao envelhecimento da população. Associado a isso, a vitamina D ganhou destaque no cenário da saúde atual, uma vez que mulheres com osteoporose, geralmente, apresentam deficiência dessa vitamina. Tal condição merece atenção, uma vez que mulheres na pós-menopausa com osteoporose e com níveis insuficientes de vitamina D reduzem a fixação de cálcio nos ossos e o transporte de cálcio no retículo sarcoplasmático. **CONCLUSÃO:** A vitamina D, além do potencial efeito terapêutico em pacientes menopausadas, apresenta-se como forma de prevenção da osteoporose e suas consequências.

Palavras-chave: Vitamina D, Menopausa, Osteoporose Pós-Menopausa, Mulheres.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the post-menopausal period, hormonal changes occur that modify the homeostasis of the female organism, can cause a reduction in bone density, with consequent osteoporosis. **METHODOLOGY:** This is a narrative review, with a search for studies in the MEDLINE, SciELO and LILACS databases. For research, the descriptors "vitamin d", "postmenopausal" and "osteoporosis" were used. Publications from the years 2015 to 2020 were included, in Portuguese, English and Spanish, and the full text was made available. **RESULTS:** The analyzed articles were published in international journals. Review studies, clinical trials, cross-sectional studies, retrospective studies, prospective studies, cohort studies and meta-analyzes were selected. **DISCUSSION:** Osteoporosis is considered a public health problem, mainly due to the aging of the population. Associated with this, vitamin D has gained prominence in the current health scenario, since women with osteoporosis generally have a deficiency of this vitamin. This condition deserves attention, since postmenopausal women with osteoporosis and with insufficient levels of vitamin D reduce the fixation of calcium in the bones and the transport of calcium in the sarcoplasmic reticulum. **CONCLUSION:** Vitamin D, in addition to the potential therapeutic effect in menopausal patients, presents itself as a way of preventing osteoporosis and its consequences.

Keywords: Vitamin d, Menopause, Osteoporosis, Postmenopausal, Women.

1 INTRODUÇÃO

A menopausa é definida como interrupção fisiológica da secreção hormonal dos ovários e, como consequência, o fim do ciclo menstrual, que somente é reconhecido depois de passados 12 meses da sua ocorrência. Geralmente, ocorre entre os 46 e 52 anos e marca a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher (BRASIL, 2008). No período pós-menopausa, acontecem várias alterações hormonais que acarretam em modificações importantes na homeostase do organismo feminino. Dentre essas modificações, o tecido ósseo é um dos muitos sistemas afetados, e tal situação mostra a relevância de se conhecer meios de prevenir suas ações deletérias. Além desse fato, a idade acima dos 50 anos tem efeito marcante sobre a densidade mineral óssea (DMO) aumentando o risco para osteoporose, já que uma mulher perde aproximadamente metade do seu osso trabecular e 35% de seu osso cortical durante sua vida. Logo, a maior causa desta perda óssea relacionada à idade é provavelmente um decréscimo de formação óssea em nível celular, resultado da eficiência diminuída dos osteoblastos (FINNERTY, F, WALKER-BONE, K e TARIQ, S, 2017; MARTÍNEZ-AGUILAR, MM, et al., 2019).

A osteoporose é considerada uma enfermidade crônica, multifatorial, muito relacionada ao envelhecimento. Esta doença é de importância crescente, tendo em vista o aumento da expectativa de vida populacional brasileira e mundial. Somado ao fator idade, mulheres na pós-menopausa são particularmente mais suscetíveis à fraturas ósseas como as de coluna vertebral e quadril (NITTA K, YAJIMA A e TSUCHIVA, K, 2017).

Nesse âmbito, define-se a osteoporose como sendo uma doença caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do osso, levando ao aumento da fragilidade óssea e, conseqüentemente, maior risco de fraturas. Sabe-se que níveis adequados de vitamina D são importantes na prevenção de fraturas em pacientes com osteoporose, já que é descrita como uma vitamina que contribui para a homeostase da mineralização esquelética por meio dos efeitos endócrinos no osso. (AGOSTINI et al., 2018). Dessa forma, muitos estudos, de maneira muito contundente, evidenciam que é indicada a ingestão de vitamina D para a prevenção de perda óssea com o objetivo de reduzir o risco de fratura. (WEAVER CM et al., 2016; LIAO EY et al., 2018a; SUZUKI T, NAKAMURA, Y e KATO, H, 2019).

Diante da grande prevalência da doença e da sua importância no contexto do sistema de saúde, este estudo tem como objetivo identificar a relação entre a deficiência de vitamina D e a osteoporose em mulheres na pós-menopausa.

2 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão narrativa de literatura, cuja pesquisa foi realizada nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) em julho de 2020, utilizando os descritores “vitamin d”, “postmenopausal” e “osteoporosis”, combinados através do operador booleano *AND*. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados entre 2015 e 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis em texto completo e os critérios de exclusão foram artigos repetidos e os estudos cuja temática não contemplam o objetivo da revisão. A partir da utilização dos critérios estabelecidos, as pesquisas retornaram 221 resultados. Desse total, 56 artigos foram selecionados para a leitura de títulos e resumos. Após avaliar a adequação à temática proposta, 18 artigos foram selecionados para compor a bibliografia deste trabalho.

3 RESULTADOS

Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais. Foram selecionados cinco estudos de revisão, quatro ensaios clínicos, quatro estudos transversais, dois estudos retrospectivos, um estudo prospectivo, um estudo de coorte e uma metanálise. O mais recente estudo foi publicado no ano de 2019 e o mais antigo no ano de 2015. Dos 18 estudos selecionados, sete, descritos na **Tabela 1**, apresentaram maior relevância para este estudo e correspondem a uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos nesta busca bibliográfica. Esses trabalhos foram selecionados de acordo com título, autoria/ano de publicação, periódico publicado e método empregado no estudo.

Tabela 1. Principais estudos que evidenciam a relação entre a deficiência de vitamina D e a osteoporose em mulheres no período pós-menopausa.

Título	Autoria/ano	Periódico	Metodologia
Osteoporosis Primaria: Estratificación del Riesgo de Fractura en la Atención Primaria	ROJAS, JMP. e FERNANDEZ, KEM, 2018.	Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual	Revisão
Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with functional capacity but not with postural balance in osteoporotic postmenopausal women	BRECH, GC, et al., 2017.	Clinics	Estudo transversal
Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation	WEAVER CM., et al., 2016.	<u>Osteoporosis International</u>	Metanálise
Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training	AGOSTINI, D, et al., 2018.	Nutrients	Revisão
The Effect of Education and Vitamin D Supplementation on the Achievement of Optimal Vitamin D Level in Korean Postmenopausal Women	LEE, CJ, et al., 2019.	Journal of Bone Metabolism	Estudo retrospectivo
The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil	BACCARO, LF, et al., 2015.	Clinical Interventions in Aging	Revisão
25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial	MACDONALD, HL, et al., 2018.	Journal of Bone and Mineral Research	Ensaio clínico

Fonte: MORAIS, L.R, et al., 2020.

4 DISCUSSÃO

A osteoporose é uma doença esquelética caracterizada por redução da massa óssea, deterioração estrutural do tecido e comprometimento da força óssea, predispondo a um risco aumentado de fratura (BRASIL, 2015). É uma das doenças metabólicas mais comuns e uma das principais causas de morbimortalidade em idosos, por isso é tão importante a sua prevenção (LIMINTIAN, MD, et.al., 2017). Aliado a isso, têm-se a perda óssea devido a alterações normais relacionadas à idade, que ocorrem na remodelação óssea. Esse processo caracteriza-se como uma manutenção preventiva, na qual há troca por um osso novo em um processo regulado por hormônios, como estrógenos, andrógenos, vitamina D e hormônio da paratireóide (PTH), bem como crescimento local, mediado por IGF-1 e hormônio do crescimento imunorreativo tipo II (IGH-II), fator de crescimento transformador β , peptídeo relacionado ao hormônio da paratireóide, interleucinas, prostaglandinas e membros da família dos fatores de necrose tumoral, que controlam a velocidade com que novas regiões de remodelação são acionadas. A princípio ocorre uma reabsorção óssea osteoclástica seguida de um período de reparo durante o qual os osteoblastos originam um novo tecido ósseo (ROJAS JMP e FERNANDEZ, KEM, 2018).

Nos adultos, esse processo tem como funções: reparar as microlesões nos ossos para manter sua força, além de retirar o cálcio para manutenção de sua concentração sérica. Contudo, após 30 a 45 anos de idade, a reabsorção excede a formação do osso, resultando em aumento da remoção óssea. Esse desequilíbrio pode começar em diferentes idades e varia em diferentes regiões ósseas, mas geralmente é elevado em mulheres menopausadas e com idade avançada - o que exacerba a taxa de remodelação óssea. Tal condição acomete muitas mulheres devido à redução da capacidade funcional do sistema ósseo feminino, uma vez que nessa fase da vida, ocorrem alterações hormonais, com destaque para o hipostrogenismo. A queda dos níveis de estrogênio geram uma elevação na reabsorção, levando a uma redução da massa óssea e, conseqüentemente, à osteoporose (ROJAS JMP.; FERNANDEZ, KEM., 2018).

A osteoporose já é considerada um problema de saúde pública, principalmente, devido ao aumento da idade da população. Associado a isso, a vitamina D ganhou destaque no cenário da saúde atual, uma vez que mulheres com osteoporose geralmente apresentam deficiência dessa vitamina, por sua conhecida importância na saúde e função musculoesquelética (BRECH, G. C. et al., 2017). A insuficiência de vitamina D é um problema mundial com conseqüências desfavoráveis, principalmente em mulheres idosas. Evidências globais mostraram uma prevalência considerável de deficiência de vitamina D entre as populações norte-americana, europeia e asiática. Demais estudos

já avaliam a deficiência de vitamina na população mundial e os seus possíveis impactos na saúde (XIE Z, et al., 2019).

A vitamina D, envolvida em diversos processos metabólicos orgânicos e sinalizadores moleculares, tem efeitos benéficos esqueléticos e extra-esqueléticos, apresentando destaque na formação e remodelação óssea. As diretrizes de tratamento para o manejo da osteoporose pós-menopáusia recomendam manter a ingestão adequada de vitamina D, com manutenção de níveis séricos adequados, para evitar a perda óssea e prevenir fraturas em pacientes com osteoporose (AGOSTINI, D, et al., 2018; SUZUKI, T, NAKAMURA, Y e KATO, H, 2018; CHUNG YS et al., 2016).

Vale ressaltar que a maior parte da vitamina D é sintetizada cutaneamente após exposição à luz B ultravioleta, de modo que a alimentação supre cerca de 10 a 20% da necessidade diária de vitamina D. Nesse sentido, a hipovitaminose D pode ser explicada pela menor exposição de determinadas populações à radiação UVB, dieta pobre em alimentos fonte ou redução de sua biodisponibilidade (AGOSTINI, D, et al., 2018).

Baixos níveis de vitamina D estão associados ao aumento da renovação óssea, perda óssea e com possíveis defeitos de mineralização e resultados piores para fragilidade, fratura de quadril e mortalidade por todas as causas (AGOSTINI, D, et al., 2018).

Evidências apontam que mulheres na pós-menopausa, com osteoporose e níveis insuficientes de vitamina D, apresentam redução da fixação de cálcio nos ossos e no transporte de cálcio no retículo sarcoplasmático, o que prejudica a força muscular, a preservação da capacidade funcional e do equilíbrio postural, aumentando, por consequência, o risco de queda (BRECH, GC et al., 2017). Associado ao fator menopausa, a idade caracteriza-se como fator agravante ao quadro. Conforme Hidalgo et al. (2019), quanto maior a idade, mais baixos são os níveis de vitamina D no organismo.

No cenário atual, estima-se que o efeito geral da menopausa seja uma perda óssea anual de cerca de 2% durante os primeiros seis anos e, a partir disso, de 0,5 a 1% (BACCARO, LF, et al., 2015). Já um estudo prospectivo realizado com 317 mulheres japonesas na pós-menopausa com fraturas osteoporóticas, demonstrou que 78% dessas mulheres tinham deficiência de vitamina D, contra apenas 12% com níveis suficientes. (YAMANAKA, Y, et al., 2019).

A metanálise produzida por Weaver, CM, et al. (2016) mostrou estatisticamente que a suplementação de cálcio em conjunto com a vitamina D (versus placebo) resultou em uma redução significativa do risco de fraturas totais e de quadril. Tendo isso em visto, sabe-se que o cálcio e a vitamina D trabalham sinergicamente no osso. Em contrapartida, outros estudos indicam que ainda é controverso se a insuficiência de vitamina D com ou sem baixa ingestão de cálcio na dieta pode

afetar adversamente a resposta da DMO em pacientes com osteoporose na pós-menopausa (LIAO, EY et al., 2018b).

Outras metanálises e ensaios produzidos falharam em demonstrar benefícios da suplementação de vitamina D isoladamente na DMO e nos desfechos de fraturas. No entanto, a dosagem de vitamina D administrada em alguns desses estudos (400 IU/dia) pode não ter sido suficiente para influenciar adequadamente nos resultados de pacientes com fraturas (WEAVER, CM, et al., 2016; MACDONALD, HL et al. 2018). Macdonald, HL, et al. (2018) buscou reproduzir os resultados obtidos em um ensaio controlado e randomizado com 305 mulheres pós-menopausadas. Essas mulheres foram recrutadas e randomizadas para receberem placebo, vitamina D 400 IU/dia ou vitamina D 1.000 UI/dia por um ano. O estudo pôde confirmar que a concentração de 25-hidroxivitaminaD, sua forma ativa, de 30 nmol/L representa um limiar para os efeitos benéficos dos suplementos de vitamina D na DMO. A suplementação de indivíduos abaixo desse nível resulta em ganhos na DMO, mas acima desse nível não há alterações significativas.

Por fim, um estudo retrospectivo realizado por Lee, CJ et al. (2019) evidenciou que manter um nível adequado de vitamina D é importante para diminuir o risco de quedas e fraturas em mulheres na pós-menopausa. Dessa forma, o estudo concluiu que tanto a dieta equilibrada com boas fontes de vitamina D, quanto a sua suplementação, juntamente ao controle regular dos exames dessas pacientes são fundamentais para a diminuição dos agravos da osteoporose (LEE, CJ et al., 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou o potencial efeito terapêutico da suplementação de vitamina D em pacientes menopausadas como forma de prevenção da osteoporose e suas consequências, como as fraturas patológicas. O alto ou baixo *turn over* ósseo está diretamente ligado às concentrações de vitamina D e cálcio no organismo, fato que elucida a sua relação entre a osteoporose na pós-menopausa e seus déficits no organismo.

Diante disso, diversos foram os estudos encontrados, revisados e correlacionados com a suplementação de vitamina D e a prevenção da osteoporose nessa população selecionada, visto a elevada prevalência da doença. Entretanto, mais estudos se fazem necessários para comprovação dos resultados da suplementação isolada da vitamina D sem a suplementação associada de cálcio, uma vez que alguns estudos mostraram melhores resultados quando associados os dois suplementos. Um dos fatores limitantes em alguns estudos foi a dosagem utilizada de vitamina D suplementada, que pode ter sido insuficiente e não ter produzido os resultados esperados.

REFERÊNCIAS

- AGOSTINI D., et al. Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training. **Nutrients**. v. 10, n.8, p. 1103, 2018.
- BACCARO, L. F., et al. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. **Clin Interv Aging**. v. 10, p. 583-91, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Osteoporose**. Brasília, DF, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 192p., 2008.
- BRECH, G.C., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with functional capacity but not with postural balance in osteoporotic postmenopausal women. **Clinics**, São Paulo, v. 72, n. 1, p. 11-16, 2017.
- CHUNG, Y.S., et al. Vitamin D Repletion in Korean Postmenopausal Women with Osteoporosis. **Yonsei Med J**. v. 57, n. 4, p. 923–927, 2016.
- FINNERTY, F.; WALKER-BONE, K; TARIQ, S. Osteoporosis in postmenopausal women living with HIV. **Maturitas**, v. 95, p. 50–54, 2017.
- HIDALGO, A., et al. Características del metabolismo óseo en mujeres con osteoporosis posmenopáusica de un hospital de Lima. **An. Fac. med.**, Lima, v. 80, n. 3, p. 283-287, 2019.
- LEE, C.J., et al. The Effect of Education and Vitamin D Supplementation on the Achievement of Optimal Vitamin D Level in Korean Postmenopausal Women. **J Bone Metab**. v. 26, n.3, p. 193-199, 2019.
- LIAO, E.Y., et al. Calcifediol (25-hydroxyvitamin D) improvement and calcium-phosphate metabolism of alendronate sodium/vitamin D3 combination in Chinese women with postmenopausal osteoporosis: a post hoc efficacy analysis and safety reappraisal. **BMC Musculoskelet Disord**. v. 19, n. 1, p. 210, 2018.
- LIAO, E.Y., et al. Clinical characteristics associated with bone mineral density improvement after 1-year alendronate/vitamin d3 or calcitriol treatment Exploratory results from a phase 3, randomized, controlled trial on postmenopausal osteoporotic women in China. **Medicine (Baltimore)**. v. 97, n 31, 2018b.
- LIMIN TIAN, M.D, et.al. Prevalence of osteoporosis and related lifestyle and metabolic factors of postmenopausal women and elderly men. . **Medicina (Baltimore)**. v. 96, n. 43, 2017.
- MACDONALD, H.L, et al. 25-Hydroxyvitamin D Threshold for the Effects of Vitamin D Supplements on Bone Density: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. **J Bone Miner Res**. v. 33, n. 8, p. 1464-1469, 2018.

MARTÍNEZ-AGUILAR, M.M. et al. Serum proteomic analysis reveals vitamin d-binding protein (Vdbp) as a potential biomarker for low bone mineral density in mexican postmenopausal women. **Nutrients**, v. 11, n. 12, 2019.

NITTA K; YAJIMA A; TSUCHIVA K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. **Intern Med.** v. 56, n. 24, p. 3271-3276, 2017.

ROJAS, J.M.P; FERNANDEZ, K.E.M. Osteoporosis Primaria: Estratificación del Riesgo de Fractura en la Atención Primaria. **Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual**, [s. l.], v. 35, ed. 1, 2018.

SUZUKI T, NAKAMURA Y; KATO H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. **Ther Clin Risk Manag.** v. 15, p. 15-22, 2018.

WEAVER C.M., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. **Osteoporos Int.** v. 27, n. 8, p. 2643-6, 2016.

YAMANAKA, Y., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Japanese postmenopausal women with osteoporotic fractures. **Osteoporosis and Sarcopenia**. v. 5, n. 4, p. 116- 121, 2019.

XIE Z, et al. Prevalence of Vitamin D Inadequacy Among Chinese Postmenopausal Women: A Nationwide, Multicenter, Cross-Sectional Study. **Front Endocrinol (Lausanne)**. v 9, 2019.