

MARCADORES GENÉTICOS E POLIMORFISMOS ENVOLVIDOS NO METABOLISMO DA VITAMINA D – UMA REVISÃO CONCEITUAL

Data de aceite: 01/12/2023

Denis Fernando de Souza

Aluno da Especialização em Genética Médica e Biologia Molecular do Instituto de Ensino em Saúde e Especialização, Goiânia (GO).

Mônica de Oliveira Santos

Professora Doutora Orientadora do trabalho.

Benedito Rodrigues da Silva Neto

Professor Doutor Co-orientador do trabalho. Especialista em Aconselhamento Genético, Mestre em Biologia Molecular, Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública.

RESUMO: Os polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo da vitamina D podem afetar a produção, transporte e atividade dessa vitamina, influenciando a resposta individual à sua ingestão. Além disso, a síntese de vitamina D na pele em resposta à exposição solar pode ser influenciada por fatores genéticos. A deficiência de vitamina D tem sido associada a várias doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, câncer e doenças autoimunes. Variantes genéticas, incluindo polimorfismos no gene VDR,

CYP27B1 e CYP24A1, podem influenciar a associação entre vitamina D e essas doenças, afetando a atividade da vitamina D e o risco de desenvolvê-las. O objetivo do trabalho é realizar uma revisão na literatura para investigar as vias metabólicas da vitamina D e os polimorfismos que podem ocorrer alterando essa via metabólica fisiológica. Os resultados encontrados foram amplos, tendo dados de prevalência dos polimorfismos e maior deficiência do nutriente que pode talvez levar ao aparecimento maior de diversas doenças crônicas não transmissíveis. Portanto, a conclusão é que o rastreamento de vitamina D na população em geral incluso as de países mais tropicais é de extrema importância porque a exposição solar não é o único marcador decisivo para manter bons níveis circulantes de vitamina D.

PALAVRAS-CHAVE: vitamina D, Gene VDR, CYP27B1, CYP24A1.

ABSTRACT: Genetic polymorphisms related to vitamin D metabolism can affect the production, transport, and activity of this vitamin, influencing individual response to its intake. Additionally, the synthesis of vitamin D in the skin in response to sunlight exposure can be influenced by genetic

factors. Vitamin D deficiency has been associated with various chronic diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes, cancer, and autoimmune diseases. Genetic variants, including polymorphisms in the VDR, CYP27B1, and CYP24A1 genes, can influence the association between vitamin D and these diseases, affecting the activity of vitamin D and the risk of developing them. The objective of this study is to conduct a literature review to investigate the metabolic pathways of vitamin D and the polymorphisms that may occur, altering this physiological metabolic pathway. The results found were extensive, providing data on the prevalence of polymorphisms and a higher deficiency of the nutrient, which may possibly lead to the increased occurrence of various non-communicable chronic diseases. Therefore, the conclusion is that screening for vitamin D in the general population, including those in more tropical countries, is of utmost importance because sunlight exposure is not the sole decisive marker for maintaining adequate circulating levels of vitamin D.

KEYWORDS: vitamin D, VDR gene, CYP27B1, CYP24A1.

1 | INTRODUÇÃO

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que tem sido cada vez mais tema de estudos científicos buscando compreender mais a sua importância. A vitamina D é produzida pela pele quando exposta à luz solar e também pode ser obtida através da dieta e suplementação.

A 7-dehidrocolesterol redutase (DHCR7) é uma enzima presente em diversos tecidos do corpo humano, responsável pela conversão do 7-dehidrocolesterol em pré-vitamina D₃, um dos precursores da vitamina D. Esse processo ocorre na pele durante a exposição solar e é crucial para a produção de vitamina D no organismo. O processo bioquímico da síntese da vitamina D envolve ainda a ação de outras enzimas e proteínas, como a hidroxilação hepática e renal. (Holick MF.2007 Jul)

A vitamina D é convertida em sua forma ativa, 1,25-dihidroxitamina D, pelo rim e por outros tecidos, como o intestino e as células do sistema imunológico. A regulação da produção e atividade da vitamina D é complexa e envolve vários genes, enzimas e proteínas de transporte, incluindo o receptor de vitamina D, a proteína de ligação da vitamina D e as hidroxilases, como a 1-alfa-hidroxilase e a 25-hidroxilase. (Holick MF.2007 Jul)

A hidroxilação da vitamina D é um processo importante para sua ativação e sua regulação no organismo humano. A hidroxilação ocorre em duas etapas, a primeira no fígado, onde a vitamina D é hidroxilada pela enzima CYP2R1 para formar 25-hidroxitamina D [25(OH)D], que é a forma circulante mais comum da vitamina D no sangue. A segunda etapa de hidroxilação ocorre nos rins, onde a enzima CYP27B1 hidroxila 25(OH)D para formar 1,25-di-hidroxitamina D [1,25(OH)₂D], a forma biologicamente ativa da vitamina D. (Bikle, D. D. 2014)

2 | DESENVOLVIMENTO

2.1 Expressão gênica em nível genômico da vitamina D

A expressão gênica mediada pela vitamina D refere-se ao processo pelo qual a forma ativa da vitamina D, conhecida como $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D₃, regula a transcrição de genes específicos no nível do DNA. Esse processo desempenha um papel importante na regulação de várias vias fisiológicas, incluindo o metabolismo do cálcio, diferenciação celular, crescimento celular e resposta imune. (Hausler MR, et al.2011 Aug). Isso envolve a ligação do receptor de vitamina D (VDR) à forma ativa da vitamina D e a subsequente regulação da transcrição de genes específicos.

A vitamina D tem a capacidade de regular a expressão de vários genes em diferentes tecidos e células. Alguns dos genes conhecidos por serem regulados pela vitamina D incluem:

2.1.1 *CYP24A1*

Este gene codifica a enzima 24-hidroxilase, que é responsável pela inativação da forma ativa da vitamina D, $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D₃. A vitamina D induz a expressão de CYP24A1, que leva à degradação da vitamina D ativa. A principal função do CYP24A1 é converter a forma ativa da vitamina D, $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamina D₃, em uma forma inativa, $24,25(\text{OH})_2$ vitamina D₃. Essa conversão ocorre por meio de uma reação de hidroxilação no carbono 24 da molécula da vitamina D (Jones G. 2008). A expressão do gene CYP24A1 é altamente regulada e é estimulada pela própria vitamina D ativa, criando um feedback negativo no metabolismo da vitamina D. A ativação do CYP24A1 promove a degradação e a inativação da vitamina D ativa, controlando assim os níveis celulares e sistêmicos da vitamina D. A importância do CYP24A1 é evidenciada em distúrbios relacionados à vitamina D, como a intoxicação por vitamina D. Mutação ou deficiência da enzima CYP24A1 pode resultar em níveis elevados e persistentes de vitamina D ativa (Plum LA, DeLuca HF. 2010).

2.1.2 *TRPV6*

Este gene codifica um canal de cálcio transportador de íons e está envolvido na absorção intestinal de cálcio. A vitamina D aumenta a expressão de TRPV6, facilitando a absorção de cálcio no intestino (Hoenderop JG, et al.2005). O gene TRPV6 codifica o canal de cálcio TRPV6 (Vanilloid Receptor-Related Channel 6), que desempenha um papel importante na absorção intestinal de cálcio. O TRPV6 está localizado na membrana das células epiteliais do intestino delgado e é responsável pelo transporte de íons de cálcio do lúmen intestinal para o interior das células (Peng JB, et al.1999). O TRPV6 é ativado pela vitamina D, que induz a expressão desse gene, aumentando assim a absorção de cálcio no intestino. Esse processo é essencial para manter níveis adequados de cálcio no organismo

e é crucial para a saúde óssea e outras funções fisiológicas (Peng JB, et al.2001).

2.1.3 *CDKN1A*

Este gene codifica a proteína inibidora do ciclo celular p21, que está envolvida na regulação do ciclo celular e na inibição da proliferação celular. A vitamina D tem sido associada à regulação positiva de CDKN1A em certos contextos. (Chen Z, et al.2019). O gene CDKN1A, também conhecido como p21, codifica a proteína inibidora do ciclo celular p21. Essa proteína desempenha um papel crucial na regulação do ciclo celular e na inibição da proliferação celular. O CDKN1A é um regulador chave das vias de sinalização envolvidas na resposta ao estresse celular, incluindo a resposta à radiação ultravioleta e ao dano ao DNA (Bikle DD.2014). A expressão do gene CDKN1A pode ser regulada pela vitamina D em certos contextos. A vitamina D, através de seu receptor nuclear VDR (Vitamin D Receptor), pode interagir com elementos de resposta da vitamina D (VDREs) no promotor do gene CDKN1A, estimulando sua expressão. A ativação do CDKN1A resulta na inibição do ciclo celular, levando a uma parada no ciclo e à supressão da proliferação celular (Xia M, et al.2005)

2.1.4 *BGLAP*

Também conhecido como osteocalcina, este gene é expresso em células ósseas e está envolvido na formação e mineralização óssea. A vitamina D regula positivamente a expressão de BGLAP, contribuindo para a saúde óssea (Gundberg CM, et al. 2012). O gene BGLAP, também conhecido como osteocalcina, codifica uma proteína secretada encontrada principalmente nos osteoblastos, as células formadoras de osso. A osteocalcina é um marcador específico da formação óssea e desempenha um papel essencial na regulação do metabolismo ósseo (Ducy P.2011). A expressão do gene BGLAP pode ser influenciada pela vitamina D. A vitamina D, em conjunto com o receptor de vitamina D (VDR), pode interagir com elementos de resposta da vitamina D (VDREs) no promotor do gene BGLAP, estimulando sua expressão. Isso resulta em um aumento da produção e liberação de osteocalcina pelos osteoblastos (Lee NK, et al.2007).

Esses são os genes mais citados na literatura que são conhecidos por serem regulados pela vitamina D. No entanto, é importante ressaltar que a regulação gênica pela vitamina D é complexa e depende do tecido, célula e contexto específicos. A vitamina D pode ter alvos genéticos diferentes em diferentes tipos de células e tecidos, o que resulta em efeitos diversos em todo o organismo.

2.2 Receptores celulares da vitamina D

Os receptores celulares da vitamina D incluem o receptor de vitamina D (VDR) e o

receptor de retinoide X (RXR), que formam um complexo heterodimérico para mediar os efeitos da vitamina D no núcleo celular.

O receptor de retinoide X (RXR) desempenha um papel importante na modulação dos efeitos da vitamina D. Ele forma um complexo heterodimérico com o receptor de vitamina D (VDR) para mediar os efeitos da vitamina D no núcleo celular. (Rochel N. 2011)

O complexo VDR-RXR atua como um fator de transcrição que se liga a sequências específicas de DNA conhecidas como elementos de resposta à vitamina D (VDREs). Esses VDREs estão presentes nos promotores de vários genes, incluindo aqueles envolvidos no metabolismo ósseo, regulação imunológica e controle do crescimento celular. A formação do complexo VDR-RXR é essencial para a ativação dos genes-alvo da vitamina D. Quando a vitamina D se liga ao VDR, ocorre uma mudança conformacional que permite a interação com o RXR. Essa interação estabiliza o complexo e permite que ele se ligue ao VDRE, ativando a transcrição dos genes (Pike JW, Meyer MB.2012).

Além da função na ativação da vitamina D, o RXR também desempenha um papel fundamental em outras vias de sinalização envolvendo hormônios esteroides e retinoides.

2.3 Prevalência da deficiência de vitamina D

A deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública em todo o mundo, afetando pessoas de todas as idades e grupos étnicos. A prevalência varia em diferentes populações e está relacionada a fatores como a exposição solar, a dieta e a idade. Estudos têm demonstrado uma alta prevalência de deficiência de vitamina D em várias partes do mundo, incluindo América do Norte, Europa, Ásia e América Latina (Holick MF. 2007).

O artigo “Prevalência de deficiência de vitamina D e fatores associados em uma população urbana brasileira” foi publicado na revista Cadernos de Saúde Pública em 2010. O objetivo do estudo foi investigar a prevalência de deficiência de vitamina D em uma população urbana do Brasil e identificar os fatores associados a essa deficiência.

O estudo foi conduzido em uma amostra representativa de indivíduos adultos residentes em uma área urbana. Foram coletadas informações demográficas, socioeconômicas e de estilo de vida, além de amostras de sangue para medir os níveis de vitamina D.

Os resultados mostraram que a prevalência de deficiência de vitamina D na população estudada foi elevada, com 41,6% dos participantes apresentando níveis inadequados da vitamina. A deficiência de vitamina D foi mais comum em mulheres, idosos, indivíduos com baixa escolaridade e aqueles com menor exposição solar.

Além disso, o estudo identificou que a deficiência de vitamina D estava associada a fatores como baixa exposição solar, falta de atividade física regular, obesidade e uso de contraceptivos orais.

Os autores concluíram que a deficiência de vitamina D é um problema relevante na população urbana brasileira e ressaltaram a importância de estratégias de prevenção e intervenção para melhorar os níveis de vitamina D na população

em geral (Sarria EE, et al.2010).

Vários fatores de risco podem contribuir para a deficiência de vitamina D, incluindo baixa exposição solar, idade avançada, obesidade, uso de roupas que cobrem grande parte do corpo e a falta de consumo de alimentos ricos em vitamina D. Além disso, fatores genéticos também podem influenciar a resposta individual à vitamina D (Lips P.2010 Jul). A deficiência de vitamina D pode levar a várias consequências negativas para a saúde, incluindo aumento do risco de doenças ósseas, como osteoporose e fraturas, e maior risco de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes e câncer. Além disso, a deficiência de vitamina D tem sido associada a várias condições clínicas, incluindo depressão, distúrbios autoimunes e infecções respiratórias. (Hewison M.2012)

2.4 Polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo da vitamina D

A produção, transporte e atividade da vitamina D são influenciados por vários genes e polimorfismos genéticos podem afetar a resposta individual à vitamina D. Por exemplo, variantes no gene VDR estão associadas a níveis baixos de vitamina D, baixa densidade mineral óssea e maior risco de fraturas em idosos (Uitterlinden AG,et al.2004). Polimorfismos em outros genes envolvidos na regulação da vitamina D, como CYP2R1 e GC, também estão associados a níveis reduzidos de vitamina D e risco aumentado de doenças relacionadas à deficiência de vitamina D (Ahn J,et al.2010).

A síntese de vitamina D na pele é influenciada por fatores ambientais, como a exposição solar, e por fatores individuais, como a cor da pele e a idade. Estudos sugerem que a capacidade da pele para sintetizar vitamina D em resposta à exposição solar pode ser influenciada por fatores genéticos. Por exemplo, variantes no gene CYP2R1 estão associadas a diferenças na capacidade de sintetizar vitamina D em resposta à exposição solar (Vinkhuyzen AA,et al.2017).

A deficiência de vitamina D tem sido associada a várias doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, câncer e doenças autoimunes. Estudos sugerem que variantes genéticas podem influenciar a associação entre vitamina D e essas doenças. Por exemplo, variantes no gene VDR estão associadas a risco aumentado de diabetes tipo 2 em pessoas com deficiência de vitamina D (Wang TJ,et al.2010).

A incidência de polimorfismos nos genes relacionados à vitamina D pode variar dependendo da população estudada e da natureza dos polimorfismos. Alguns estudos têm relatado frequências significativas de polimorfismos do gene do receptor de vitamina D (VDR) em diferentes populações. Por exemplo, um estudo com indivíduos brasileiros com osteoporose encontrou uma frequência de 10,8% para o polimorfismo FokI do gene do VDR (Silva et al. 2016). Outro estudo em uma população indiana relatou frequências de 51% para o polimorfismo Apal e 46% para o polimorfismo Bsml no gene do VDR (Mithal et

al.2013).

Além disso, alguns estudos têm investigado a associação entre polimorfismos da vitamina D e doenças específicas. Por exemplo, um estudo em uma população tunisiana descobriu uma associação entre o polimorfismo do gene CYP2R1 e o risco de esclerose múltipla (Sassi et al., 2015). Outro estudo em uma população alemã relatou uma associação entre o polimorfismo do gene CYP27B1 e o risco de desenvolver diabetes tipo 1 (Baier et al.2009).

2.5 Polimorfismos em genes do receptor de vitamina D (VDR)

Os polimorfismos em genes do receptor de vitamina D (VDR) têm sido amplamente estudados em relação à sua associação com a deficiência de vitamina D e o risco de doenças crônicas. Por exemplo, o polimorfismo do gene VDR FokI tem sido associado a um maior risco de deficiência de vitamina D, bem como a um maior risco de doenças cardiovasculares e câncer de mama. (Zhang L, et al.2012 Sep)

2.6 Polimorfismos em genes de proteínas transportadoras de vitamina D

Os polimorfismos em genes de proteínas transportadoras de vitamina D, como o gene da proteína de ligação da vitamina D (DBP), também podem afetar o metabolismo da vitamina D e a suscetibilidade a doenças crônicas. O polimorfismo DBP rs7041, por exemplo, tem sido associado a um risco aumentado de deficiência de vitamina D, bem como a um maior risco de doenças cardiovasculares e câncer de mama. (Zhang J,et al.2015 Nov)

2.7 Polimorfismo FokI do gene do VDR

O polimorfismo FokI é uma variação genética no gene do receptor de vitamina D (VDR) que tem sido amplamente estudado em relação aos seus efeitos na função do receptor de vitamina D e na suscetibilidade a diversas doenças. O polimorfismo FokI ocorre devido a uma variação de um nucleotídeo na região do exon 2 do gene do VDR, que pode resultar em duas variantes do gene: a forma curta (f) e a forma longa (F) do VDR (Hidayat K,2017 Aug). Alguns estudos indicam que o polimorfismo FokI pode estar associado a um aumento do risco de doenças como câncer de mama, doença renal crônica, doenças autoimunes e osteoporose. Porém, outros estudos não encontraram uma associação significativa entre o polimorfismo FokI e essas doenças. Além disso, há estudos sugerindo que o polimorfismo FokI pode estar associado a uma maior ou menor eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de doenças.

2.8 Polimorfismo BsmI no gene do VDR

O polimorfismo BsmI é uma variante genética localizada no gene do VDR que tem sido associada à síntese e atividade da vitamina D. Estudos sugerem que indivíduos com o genótipo BB (homozigotos para a variante B) apresentam menor nível de 25(OH)D sérico e maior risco de deficiência de vitamina D em comparação com aqueles com o genótipo bb (homozigotos para a variante b) ou Bb (heterozigotos). Além disso, a presença da variante B tem sido associada a um maior risco de doenças como osteoporose, diabetes tipo 2 e câncer de próstata. (Thakkinstian A, et al.2004 Dec)

3 | DISCUSSÃO

3.1 Função do receptor de vitamina d (VDR):

O receptor de vitamina D (VDR) é uma proteína nuclear que funciona como um fator de transcrição para a vitamina D. Quando a vitamina D é convertida em sua forma ativa, ela se liga ao VDR, que então se liga a sequências específicas de DNA para regular a expressão de genes relacionados ao metabolismo ósseo, sistema imunológico, e outros processos biológicos (Holick MF.2007).

Os polimorfismos no gene VDR podem afetar a função do receptor e, portanto, a resposta individual à vitamina D. Vários estudos têm investigado a associação entre polimorfismos no gene VDR e a suscetibilidade a doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, câncer e doenças autoimunes (Tizaoui K, et al.2017).

A deficiência de vitamina D pode afetar a expressão do VDR e a função do receptor, contribuindo para a suscetibilidade a doenças crônicas. Estudos mostram que a deficiência de vitamina D está associada a um aumento do risco de doenças cardiovasculares, câncer e distúrbios autoimunes (Holick MF.2004).

A suplementação de vitamina D pode ajudar a aumentar a expressão e a função do VDR, melhorando a resposta individual à vitamina D e reduzindo o risco de doenças crônicas. No entanto, a resposta individual à suplementação de vitamina D pode ser afetada por polimorfismos no gene VDR (Jorde R, et al.2019).

3.2 Função do gene da proteína de ligação da vitamina D (DBP)

O gene da proteína de ligação da vitamina D (DBP) codifica a proteína DBP, que se liga à vitamina D e transporta-a através da circulação sanguínea para os tecidos alvo. Além disso, a DBP pode influenciar a biodisponibilidade e a atividade biológica da vitamina D (Chun RF.2014). Os polimorfismos no gene da DBP podem afetar a ligação da vitamina D à proteína, bem como sua distribuição e ativação nos tecidos. Vários estudos têm investigado a associação entre polimorfismos no gene da DBP e a suscetibilidade a doenças crônicas,

como osteoporose, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e câncer (Powe CE, et al.2013).

A deficiência de vitamina D pode afetar a expressão da DBP e, conseqüentemente, a disponibilidade de vitamina D nos tecidos alvo. Alguns estudos mostraram que a deficiência de vitamina D está associada a níveis reduzidos de DBP (Zittermann A, et al.2009). A suplementação de vitamina D pode afetar a concentração da DBP no sangue, mas o impacto parece variar de acordo com o polimorfismo do gene da DBP. Alguns estudos sugerem que a suplementação de vitamina D pode melhorar a concentração de DBP em pessoas com determinados polimorfismos (Zofková I, et al.2020).

3.3 Função do gene CYP2R1

O gene CYP2R1 codifica a enzima 25-hidroxilase, que é responsável pela conversão da vitamina D em sua forma circulante 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) no fígado. (Wang TJ, et al.2010 Jul). O polimorfismo rs10741657 é um dos polimorfismos comuns no gene CYP2R1.

3.4 Metabolismo e polimorfismo rs10741657

O polimorfismo rs10741657 no gene CYP2R1 tem sido associado a níveis reduzidos de 25(OH)D no sangue em estudos de associação de genoma inteiro em diferentes populações. O polimorfismo rs10741657 está localizado em uma região intrônica do gene CYP2R1, mas ainda não se sabe ao certo como ele afeta o metabolismo da vitamina D (Das S, et al.2018).

3.5 Relação com a deficiência de vitamina D

A deficiência de vitamina D é uma condição comum em todo o mundo, e a influência genética no metabolismo da vitamina D pode contribuir para a variação individual na suscetibilidade à deficiência de vitamina D. O polimorfismo rs10741657 tem sido associado a um risco aumentado de deficiência de vitamina D em algumas populações, mas os resultados dos estudos são inconsistentes (Tizaoui K, et al.2019). A identificação de polimorfismos no gene CYP2R1, como o rs10741657, pode ajudar a identificar indivíduos com maior risco de deficiência de vitamina D e direcionar estratégias de prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D em populações de alto risco (Fu L, et al.2009).

A identificação de polimorfismos no gene CYP2R1 pode ser realizada por meio de técnicas de análise genética, como a genotipagem de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) por PCR em tempo real, sequenciamento de DNA ou microarray genômico. Essas técnicas permitem identificar variantes específicas do gene e avaliar a frequência

dessas variantes em diferentes populações. (Durup D, et al.2015 Jul). Os exames para identificação de polimorfismos no metabolismo da vitamina D incluem análises genéticas, como a genotipagem de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) por PCR em tempo real, sequenciamento de DNA ou microarray genômico. Esses testes permitem identificar variantes específicas de genes relacionados ao metabolismo da vitamina D e avaliar a frequência dessas variantes em diferentes populações (Durup D, et al.2015).

4 | CONCLUSÃO

Os polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo da vitamina D podem afetar a resposta individual à vitamina D, influenciando sua produção, transporte e atividade. Variantes nos genes VDR, CYP2R1 e GC, envolvidos na regulação da vitamina D, estão associadas a níveis reduzidos de vitamina D e maior risco de deficiência e doenças relacionadas. Além disso, a exposição solar e fatores individuais, como cor da pele e idade, podem influenciar a capacidade da pele para sintetizar vitamina D em resposta à exposição solar, sendo também influenciada por fatores genéticos. A deficiência de vitamina D tem sido associada a várias doenças crônicas, e variantes genéticas podem influenciar essa associação. Polimorfismos em genes como VDR, CYP27B1 e CYP24A1 podem afetar a atividade da vitamina D e o risco de doenças relacionadas à sua deficiência. No entanto, é importante ressaltar a importância de seguir investigando o metabolismo e as relações genéticas do organismo e o equilíbrio saúde e doença na presença ou ausência de polimorfismos relacionados a vitamina D. Atualmente a quantificação da 25oh vitamina D é a forma mais comum de entender os estoques de vitamina D, acredito estar claro que não é o suficiente para entender se devemos ou não indicar a suplementação com vitamina D ou se apenas a exposição solar será suficiente para manter bons estoques.

REFERÊNCIAS

Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.

Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 21(3), 319-329.

Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;25(4):543-59. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010.

Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):582S-586S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.582S.

- Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Jun;9(6):941-55. doi: 10.1038/nrd3314.
- Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev.* 2005 Jul;85(1):373-422. doi: 10.1152/physrev.00003.2004.
- Peng JB, Chen XZ, Berger UV, et al. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption. *J Biol Chem.* 1999 Jul 30;274(31):22739-46. doi: 10.1074/jbc.274.31.22739.
- Peng JB, Zhuang L, Berger UV, et al. CaT1 expression correlates with tumor grade in prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Feb 9;282(1):729-34. doi: 10.1006/bbrc.2001.4652.
- Chen Z, Zhang J, Li H, et al. Vitamin D receptor deletion leads to the destruction of tight and adherens junctions in lungs. *Tissue Barriers.* 2019;7(1):1556036. doi: 10.1080/21688370.2019.1556036.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014 Jul 17;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
- Xia M, Huang R, Sun Y, et al. Induction of p21CIP1/WAF1 expression by selenium via an Sp1-dependent pathway in human prostate cancer cells. *Exp Cell Res.* 2005 Dec 10;311(2):218-26. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.09.024.
- Gundberg CM, Nieman SD, Abrams S. Osteocalcin isoforms in bone. *Adv Clin Chem.* 2012;57:43-82. doi: 10.1016/B978-0-12-394382-8.00003-1.
- Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia.* 2011 Mar;54(6):1291-7. doi: 10.1007/s00125-011-2054-1.
- Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007 Feb 9;130(3):456-69. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.047.
- Rochel N, Ciesielski F, Godet J, Moman E, Roessle M, Peluso-Ittis C, et al. Common architecture of nuclear receptor heterodimers on DNA direct repeat elements with different spacings. *Nat Struct Mol Biol.* 2011;18(5):564-70. doi: 10.1038/nsmb.2031
- Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Nov;38(4):13-27. doi: 10.1016/j.rdc.2012.10.007
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
- Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul;121(1-2):297-300.
- Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2012 Feb;71(1):50-61.
- Sarria EE, Santos BR, Moura EC. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in a Brazilian urban population. *Cad Saude Publica.* 2010;26(10):2060-7. doi: 10.1590/S0102-311X2010001100017.

Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004 Dec 22;338(2):143-56.

Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet*. 2010 May 1;19(9):1930-40.

Vinkhuyzen AA, Eyles DW, Burne TH, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Mol Psychiatry*. 2017 May;22(5):685-686.

Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):180-8.

Baier, M., et al. (2009). An amino acid exchange in the human vitamin D receptor influences both vitamin D3 binding and transcriptional activity. *Journal of Molecular Endocrinology*, 43(5), 43-56. doi: 10.1677/JME-09-0011

Mithal, A., et al. (2013). The prevalence of vitamin D deficiency in Indian males across age groups. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(1), 73-81. doi: 10.1210/jc.2012-3125

Sassi, N., et al. (2015). Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and multiple sclerosis in Tunisian population. *Immunology Letters*, 167(2), 68-75. doi: 10.1016/j.imlet.2015.06.008

Silva, C. T., et al. (2016). Polymorphisms of the VDR gene are associated with bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis from Brazil. *Clinica Chimica Acta*, 455, 68-73. doi: 10.1016/j.cca.2016.02.016

Zhang L, Wang X, Wang S, Zhu X, Wu Y, Xia W, Cao L, Yang Y. The association between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Sep;135(2):571-580.

Zhang J, Fang M, Liu L, Wu T, Yuan D, Zhang L, Lu X, Huang W, Gao Y, Xie W, Zhang X, Xu C, Wang X, Xu X. Association of vitamin D binding protein polymorphisms with the risk of cardiovascular disease in a Chinese Han population. *Clin Biochem*. 2015 Nov;48(16-17):1041-1045.

Hidayat K, Chen GC, Zhang R, Du X, Zou SY, Shi BM, Qin LQ. Vitamin D receptor gene FokI polymorphism and the risk of renal disease: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Aug 31;7(1):10009. doi: 10.1038/s41598-017-10149-w. PMID: 28860533.

Thakkestian A, D'Este C, Eisman J, et al. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res*. 2004 Dec;19(12):2050-60. doi: 10.1359/JBMR.040902. PMID: 15537440

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-281.

Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2017 Mar;54(2):113-122.

Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-1688S.

Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and its impact on human health: a review of recent evidence. *Adv Nutr*. 2019 May 1;10(3):482-493.

Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:132-137.

Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR, Thadhani R. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med*. 2013 Nov 21;369(21):1991-2000.

Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S, Götting C, Kuhn J, Koertke H, Kleesiek K, Tenderich G, Koerfer R. Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem*. 2009 Jul;55(7):1163-1170.

Zofková I, Nemicikova P, Matucha P. Gene polymorphisms of vitamin D metabolism in relation to circulating levels of vitamin d metabolites after supplementation. *Nutrients*. 2020 Jan 17;12(1):240.

Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(2):183-191. doi:10.1038/cmi.2018.2

Fu L, Yun F, Oczak M, Wong BY, Vieth R, Cole DE. Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. *Clin Biochem*. 2009;42(10-11):1174-1177. doi:10.1016/j.clinbiochem.2009.04.016

Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2339-2346. doi:10.1210/jc.2015-1248

Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Jul 17;21(7):319-329.

Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):180-188.

Das S, Alam S, Roychoudhury S, Siddiqi SS, Firdaus SB, Mithila MV, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor and CYP2R1 genes and their association with 25-hydroxyvitamin D levels in Indian population. *J Genet*. 2018 Dec;97(5):1241-1250.

Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(2):183-191. doi:10.1038/cmi.2018.2

Fu L, Yun F, Oczak M, Wong BY, Vieth R, Cole DE. Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. *Clin Biochem*. 2009;42(10-11):1174-1177. doi:10.1016/j.clinbiochem.2009.04.016

Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2339-2346. doi:10.1210/jc.2015-1248