



CAPÍTULO 5

METABOLISMO DA VITAMINA D E POLIMORFISMOS DO GENE RECEPTOR DA VITAMINA D

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.9832516095>

Laura Smolski dos Santos

Farmacêutica, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7787259736067752>

Gênifer Erminda Schreiner

Licenciada em Ciências Biológicas, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4063695224854057>

Silvia Muller de Moura Sarmento

Biomédica, Doutora em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil. <https://lattes.cnpq.br/6978359527952267>

Geovana Vieira Jacques

Biotecnologista, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2181940707563560>

Mohammad Prudêncio Mustafá

Fisioterapeuta, Doutorando em Ciências Fisiológicas pela Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/6251635568085080>

Gabriela Escalante Brites

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8380109160433969>

Eduarda de Moura Ferreira

Fisioterapeuta, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2668102273867303>

Glaura Paulo Fagundes Olivier

Nutricionista, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6379045836167823>

Fernanda Comarú da Silva de Mello

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4291486754737054>

Carolina Pereira de Oliveira

Acadêmica de Enfermagem na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4681237585269363>

Camila Berny Pereira

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3048475599964049>

Alice Garcia Braum

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/6786209198957058>

Jaciara Esteveni Cunha Acosta

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0571388285147195>

Danielle de Menezes Amaral

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7969092131053966>

Raiane Feiffer Grohe

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/1799611512828842>

Emanuelle Malvassora

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0854342008349440>

Erick Trindade Lopes

Acadêmico de Fisioterapia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3183165465201867>

Vanusa Manfredini

Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Ciências pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Docente do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7062274179396656>

RESUMO: A vitamina D trata-se de um nutriente lipofílico de extrema importância para a homeostase do cálcio e ferro, saúde óssea, imunidade, controle do estresse oxidativo e resposta a tratamento de câncer. As principais formas da vitamina D são a D3, presente em alimentos animais, e a D2, derivada de plantas e fungos. Ambas são inativas e necessitam de hidroxilações hepática e renal para formar calcitrol, que interage com o receptor de vitamina D (VDR), modulando mais de 900 genes e processos fisiológicos importantes. Polimorfismos como Apal, Bsm1, FokI e TaqI podem alterar a função do VDR, impactando na sua tradução, estrutura e atividade biológica. Essas variações, podem atenuar a sensibilidade celular à vitamina D e interferir na regulação gênica, afetando o cálcio, a imunidade e no risco de doenças crônicas. Avaliar tais polimorfismos permite personalizar a suplementação, identificar biomarcadores de riscos e orientar estratégias preventivas e terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D; Polimorfismos; Gene VDR.

VITAMIN D METABOLISM AND VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS

ABSTRACT: Vitamin D is a lipophilic nutrient of extreme importance for calcium and iron homeostasis, bone health, immunity, oxidative stress control, and response to cancer treatment. The main forms of vitamin D are D3, present in animal foods, and D2, derived from plants and fungi. Both are inactive and require hepatic and renal hydroxylation to form calcitrol, which interacts with the vitamin D receptor (VDR), modulating more than 900 genes and important physiological processes. Polymorphisms such as Apal, Bsm1, FokI, and TaqI can alter VDR function, impacting its translation, structure, and biological activity. These variations can attenuate cellular sensitivity to vitamin D and interfere with gene regulation, affecting calcium, immunity, and the risk of chronic diseases. Assessing these polymorphisms allows for personalized supplementation, identification of risk biomarkers, and guidance for preventive and therapeutic strategies.

KEYWORDS: Vitamin D; Polymorphisms, VDR Gene.

VITAMINA D E O RECEPTOR DE VITAMINA D: METABOLISMO E FUNÇÃO BIOLÓGICA

A vitamina D (VD) é um nutriente de extrema importância metabólica, estando envolvida em diversos processos, sendo o mais conhecido, a sua ação sobre o controle e metabolismo do ferro e cálcio, muito associado à saúde óssea. Porém, atualmente pesquisas interessantes têm sido feitas quanto a melhora de fatores da imunidade (Sherman et al., 2014), no controle do estresse oxidativo (Khan et al., 2022), auxiliando na resposta de tratamentos para câncer (Sherman et al. 2014), aumentando a sobrevida dos pacientes (Yang et al., 2025), diminuindo as chances de desenvolvimento de doenças coronarianas (Rivero et al., 2024), ou a mortalidade e a morbidade cardiovascular (Sofianopoulou et al., 2024), entre tantos outros.

São duas as principais isoformas de vitamina D, a D2 e D3, que diferem quanto a suas estruturas de cadeias laterais, com a vitamina D3 tendo a cadeia lateral mais simples, de 5 carbonos, um grupo metil em C20 e dois grupos metil em C25 (fig. 1A). Já a vitamina D2 conta com uma ligação dupla entre C22 e C23 e um grupo metil extra em C24 (fig. 1B) (Fleet, 2025).

A vitamina D3, ou colecalciferol, é sintetizada na pele, sua produção é induzida e controlada pela radiação ultravioleta (UV), de 230 a 313 nanômetros (nm), que promove a conversão de 7-desidrocolesterol, uma molécula lipídica, em pré-vitamina D, que, espontaneamente, se isomeriza em D3 (Rivero et al., 2024). Também pode ser adquirida por meio da alimentação com peixes gordurosos, ovos, leite e seus derivados e carne vermelha (Lips, 2006). Já a vitamina D2, ou ergocalciferol, é produzida pela irradiação de matérias vegetais, podendo ser obtida pela alimentação de tais, como a partir de plantas da família *Solanaceae*, cereais e cogumelos. Ambas são absorvidas tanto de forma passiva como ativa, no intestino (Khan et al., 2022; Rivero et al., 2024).

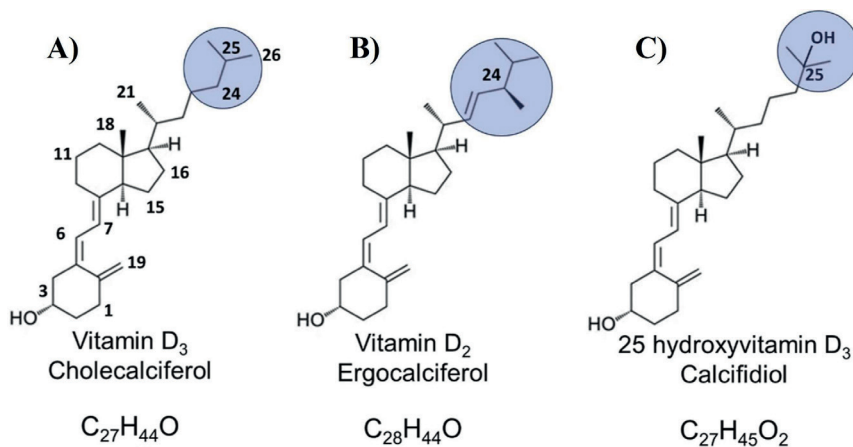


Figura 1 – Estrutura química das principais formas de vitamina D.

Legenda: Estrutura química da (A) vitamina D₃, ou coilecalciferol; (B) vitamina D₂, ou ergocalciferol e (C) 25-hidroxivitamina D₃, ou calcidiol ou 25(OH)D. Destaque para as cadeias laterais diferentes.

Fonte: Fleet, 2025.

Ambas as moléculas de vitamina D são biologicamente inativas, devendo passar por dois processos de hidroxilação. O primeiro ocorre no fígado, onde ocorre a formação de calcidiol (25-hidroxivitamina D₃ ou 25(OH)D), tal reação pode ser mediada por diversas enzimas da família do citocromo P450 (CYP), principalmente a CYP2R1, CYP27A1 e CYP3A4. No rim, o calcidiol, por meio da enzima 1 alfa hidroxilase, codificada pelo gene CYP27B1, sofre a segunda hidroxilação à calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D₃ ou 1,25(OH)₂D), que é a forma ativa da vitamina D, capaz de interagir com o seu receptor de vitamina D (VDR) (Lips, 2006; Jones, Prosser e Kaufmann, 2018; Ayer, Dominguez e Rodriguez, 2025).

O armazenamento endógeno da vitamina D está relacionado, principalmente, à gorduras, uma vez que ela se trata de uma molécula lipofílica, sendo muito encontrada no tecido adiposo, porém, depósitos no tecido muscular também ocorrem. Sua degradação e eliminação ocorrem pela atividade da enzima CYP24A1, encontrada em tecidos alvo da vitamina D, e os metabólitos finais resultantes são excretados juntamente com a bile (Fleet, 2025).

A ação da vitamina D está estreitamente relacionada com o VDR, uma vez que ele é a base para sua ação no metabolismo. O VDR se configura como um fator de transcrição nuclear, membro da superfamília dos receptores hormonais nucleares (NHR), relacionado com a regulação da expressão de mais de 900 genes, com as

mais diversas ações fisiológicas. Sua ativação depende de um ligante, que pode ser a vitamina D na sua forma biologicamente ativa, porém, o VDR também é capaz de interagir com ácidos biliares, como o ácido litocólico (LCA) e seus derivados. A partir da interação com seu ligante, o VDR forma um complexo de ação, agindo diretamente sobre o DNA nuclear, modulando a expressão de genes, responsáveis pelos seus efeitos (Ding et al., 2013; Kongsbak et al. 2013).

Como já comentado, uma das ações conhecidas da vitamina D no organismo é referente à absorção de cálcio. No intestino, o VDR, quando ativado pelo calcitriol, estimula a produção do transportados de cálcio, facilitando a sua absorção. É interessante ressaltar que a produção de calcitriol é estimulada pelo hormônio da paratireóide, que possui um sistema de feedback negativo com os níveis de cálcio (Lips, 2006), ou seja, pode-se dizer que a forma ativa da vitamina D e os níveis de cálcio possuem, em parte, um sistema de autorregulação.

A suplementação pode ser feita utilizando 3 moléculas diferentes, que diferem em algumas características responsáveis por mudanças sutis na sua forma de absorção, metabolização e ação. A suplementação pode ser feita utilizando a própria molécula de vitamina D3, produzida em vertebrados, ou de vitamina D2, produzida em fungos, como leveduras e cogumelos irradiados com UV. Outra forma utilizada para a suplementação é a 25 hidroxivitamina D3 (fig. 1C), a qual ainda deve passar pela última hidroxilação no rim, antes de se converter na forma ativa, porém é mais facilmente absorvida (Fleet, 2025).

Hoje, a importância da vitamina D em diversos processos fisiológicos é clara. Contudo, discussões acerca de dose mínima e segura de uso, ainda ocorrem. Segundo um levantamento feito por Ramasamy (2020), os valores de referência para níveis suficientes variam de ≥ 20 ng/mL (Scientific Advisory Committee on Nutrition; Institute of Medicine; European Food Safety Authority) à 30–100 ng/mL (Endocrine Society Practice Guideline). Em 2017 a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial anunciou que valores a partir de 20 ng/mL são desejáveis para a população em geral, e que valores acima de 100 ng/mL são potencialmente tóxicos. A preocupação quando à sua dose segura está relacionada com o metabolismo da mesma, a hidroxilação que ocorre no fígado e no rim, pode passar por saturação, além do efeito sobre as enzimas CYP, responsáveis ainda por outros processos metabólitos (Ramasamy, 2020).

POLIMORFISMOS DO GENE VDR

O gene do VDR encontra-se no braço longo do cromossomo 12 (12q13.11), composto de 9 éxons, e é alvo de diversos polimorfismos. (Bueno et al., 2015; Usategui-Martín et al., 2022). Um polimorfismo consiste em uma mudança que ocorre na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA), quando a sua frequência for encontrada em mais de 1% da população (Rocha et al., 2007).

Os principais polimorfismos do gene VDR são os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), que baseiam-se em alterações individuais de bases nitrogenadas na cadeia de DNA (Adenina, Citosina, Timina e Guanina), sendo os mais estudados e discutidos, os polimorfismos Apal (rs7975232), Bmsl (rs1544410), FokI (rs2228570) e o TaqI (rs731236) (Caetano, 2009; Guo et al., 2023).

O polimorfismo Apal (rs7975232) encontra-se no íntron 8 do gene VDR, e a alteração causada por ele é a troca do nucleotídeo Adenina pela Citosina. Intrônica, ela pode induzir a alterações que podem, conseqüentemente, prejudicar a tradução do VDR (Hussain et al., 2019). O polimorfismo Bmsl (rs1544410) encontra-se no íntron 8 também, e resulta de uma modificação de Adenina por Guanina (Retamoso et al., 2023). Esses dois polimorfismos geram variações chamadas de silenciosas, ou seja, que não irão alterar a sequência da proteína do gene VDR, pois os íntrons são regiões não codificantes (Usategui-Martín et al., 2022).

Já o polimorfismo FokI (rs2228570), encontrado no éxon 2, não é considerado silencioso, pois ele modifica a sequência de nucleotídeos, transformando em ACG (Adenina-Citosina-Guanina), levando a uma proteína mais curta, considerada mais ativa, pois os éxons são partes que codificam a proteína (Zemunik et al., 2005). O polimorfismo TaqI (rs731236) encontra-se no éxon 9, e a alteração causada por ele é a troca do Timina pela Citosina, levando a uma alteração silenciosa, pois os dois nucleotídeos formam o aminoácido isoleucina, porém, podem levar a modificação de características funcionais da proteína (Freitas et al., 2020).

Os principais métodos para detecção e caracterização desses polimorfismos são: Reação em Cadeia da Polimerase-Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição (PCR-RFLP), onde o DNA amplificado por PCR é cortado por uma enzima de restrição onde há o polimorfismo, o que ocasiona fragmentos de comprimentos variados, que são detectado por eletroforese em gel (Chauhan, Pandey e Jain, 2021), e métodos como a PCR em tempo real, que vêm sendo cada vez mais empregados, como o PCR TaqMan®, que utilizam sondas (Hubacek et al., 2015). Essa técnica se baseia na liberação de um sinal fluorescente, que indica qual alelo variante do gene se encontra no DNA (De La Vega et al., 2005).

IMPACTO DOS POLIMORFISMOS NA ATIVIDADE DO VDR E NO METABOLISMO DA VITAMINA D

Os polimorfismos no gene do VDR podem influenciar diretamente a expressão gênica e funcionalidade da proteína codificada, afetando a eficácia da sinalização da vitamina D no organismo, impactando sua capacidade de se ligar à vitamina D e aos elementos responsivos nos genes-alvo, tornando-os mais ativos funcionalmente e interferindo na estabilidade do mRNA e à regulação pós-transcricional (Usategui-

Martín et al. 2022; Bikle, 2025). Esses efeitos moleculares podem modular a resposta biológica à vitamina D, influenciando processos como a homeostase do cálcio, imunomodulação, proliferação celular e risco de doenças crônicas (Usategui-Martín et al. 2022; Bikle, 2025).

Essas variações podem afetar a biodisponibilidade e a eficiência metabólica da vitamina D de forma independente dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), seu principal marcador (Cheng, 2024; Bikle, 2025). Indivíduos com certos polimorfismos podem apresentar menor sensibilidade celular, devido à menor afinidade do VDR pela vitamina D, dificuldade na formação de complexos ou baixa eficiência de ligação ao DNA nos genes-alvo, modulando a expressão gênica e desta forma, ainda que os níveis circulantes de 25(OH)D estejam adequados, a resposta biológica à vitamina D pode estar comprometida, resultando em um estado funcional de deficiência em indivíduos com variantes menos funcionais (Jorge et al., 2018; Santos et al., 2018). Além disso, esses polimorfismos podem afetar a expressão de proteínas envolvidas no transporte, metabolismo e resposta à vitamina D, como a proteína de ligação a vitamina D (DBP) e enzimas como CYP27B1 e CYP24A1, responsáveis pela ativação e degradação da vitamina D, respectivamente (Castro, 2011; Bikle, 2025).

Ademais, os efeitos dos polimorfismos do gene VDR na saúde humana são diversos. A literatura associa certas variantes a uma resposta diminuída à suplementação de vitamina D, bem como a maior suscetibilidade a doenças como osteoporose, diabetes tipo 2, doenças autoimunes, infecções respiratórias e até mesmo alguns tipos de câncer (Junior et al., 2024; Kaur et al., 2025). Esses achados reforçam a necessidade de abordagens personalizadas na avaliação e suplementação da vitamina D, especialmente em populações com risco genético de hiporresponsividade.

Além disso, há interações importantes entre esses polimorfismos e fatores ambientais. A exposição solar é essencial para a síntese cutânea de vitamina D, mas pode ser menos eficaz em indivíduos com variantes menos responsivas do VDR (Clark e Mach, 2016). A eficácia da ingestão dietética ou suplementar também varia conforme o genótipo (Wang et al., 2022; Korndorfer, 2023). Adicionalmente, as interações entre os polimorfismos e fatores ambientais desempenham um papel crucial. O envelhecimento, por sua vez, reduz a capacidade de síntese cutânea, o que, aliado a variantes genéticas desfavoráveis, pode aumentar o risco de deficiência funcional (Giustina et al., 2022). Essas interações gene-ambiente sugerem que a avaliação do status de vitamina D deve considerar não apenas fatores exógenos, mas também a constituição genética individual.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS, APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

As características multifuncionais da vitamina D com diferentes tecidos, é dependente tanto da proteína de ligação a vitamina D (DBP), quanto a expressão e presença do seu receptor específico (VDR); polimorfismos encontrados no gene do VDR tem sido estudados e mostram que são uma via de prognóstico para inúmeras doenças. El-Attar et al. (2022), mostrou que o polimorfismo VDR Apal é uma via de prognóstico e diagnóstico para o câncer de próstata, uma vez que a divisão e proliferação das células prostáticas são influenciadas por hormônios como a testosterona e a VD, e alterações genéticas pontuais no receptor específico pode gerar desregulação genica.

A VD é um elemento chave no equilíbrio osteomineral do organismo, portanto se acredita que polimorfismos únicos no seu receptor específico pode gerar um aumento das patologias ósseas, em especial a fratura e a osteoporose. Contudo, inúmeros estudos trazem que não há uma evidência fidedigna desta associação, polimorfismo de VDR e patologias ósseas, embora a presença de meta-análises sobre o assunto, limitações são apontadas por Mu e colaboradores (2022), como resultados inconsistentes, tamanho amostral, etnia e métodos de amostragem utilizados. Semelhantemente é observado por Wang e colaboradores (2023) que ao avaliar em meta-análise o genótipo Apal no gene VDR em mulheres com risco de osteoporose na pós-menopausa asiáticas, não encontrou correlação.

Já estudos mostram que as alterações em SNPs, em especial os polimorfismos presentes no VDR podem regular a expressão de genes chaves envolvidos tanto em células esqueléticas como não esqueléticas, em especial nas células imunológicas, onde a falha na expressão do VDR desequilibra o eixo VD/VDR no sistema imune, se tornando fatores de risco para o acometimento de doenças auto-imunes (Daryabor et al., 2017). Já em doenças infectocontagiosas como a tuberculose é apontado que genótipos homozigotos como T/T do gene Bsm1 e o A/A do gene TLR8 aumenta a susceptibilidade de acometimento da doença em população asiática, indicando possíveis biomarcadores para a doença (Yerezhpov et al., 2024).

Fatores patológicos apresentam em geral deficiência dos níveis de VD no sangue, acreditando-se que tanto a presença de polimorfismo no VDR quanto na DPB pode agravar a morbidade e a progressão das doenças, tornando potenciais biomarcadores. Assim, estudos demonstram associações entre o gene Fok1 da VDR e o metabolismo mineral ósseo ou o risco levado de câncer colorretal pela falha na absorção de cálcio (Kazemian et al., 2021).

Em adição ao exposto, acredita-se que o VDR intermedia vários tipos de ações com relação aos níveis de VD no organismo, sendo destacadas duas vias, uma via não genômica e outra via genômica (Holick et al., 2023). Na primeira, a ação do

eixo VD-VDR desencadeia uma ação pleiotrópica no organismo com cascata de sinalização levando a respostas independentes da transcrição genica, contudo esta ação pode contribuir a expressão do gene alvo, e na segunda, a via genômica onde há formação de um heterodímero entre a VDR e a 1,25(OH)2D promovendo a modulação transcricional positiva e negativamente (Battistini et al., 2020). Sendo assim a grande capacidade da VD de modular a expressão e do VDR de atuar na transcrição dos genes, demonstra que a presença de polimorfismos nos agentes envolvidos acarretam danos cruciais relacionados à progressão de diversas patologias.

Contudo variações genéticas possuem respostas divergentes, sendo influenciadas pelo microambiente celular que estão inseridas ou por hábitos do indivíduo em questão como dieta, estado nutricional, presença de doenças crônicas ou infectocontagiosas. Entender a inter-relação entre os níveis de VD no sangue e a presença ou não de polimorfismo no VDR ou na DPB, aliado ao entendimento dos polimorfismos pode futuramente identificar biomarcadores preditores de patologia e assim elucidar a presença e a progressão de doenças nos indivíduos.

REFERÊNCIAS

AYER, A.; DOMINGUEZ, A.; RODRIGUEZ, J.B.C. Effects of calcium and vitamin D supplementation on cardiovascular disease outcomes: A review of interventional studies. **Trends in Cardiovascular Medicine**, S1050-1738(25)00104-5, 2025. DOI: 10.1016/j.tcm.2025.07.012

BATTISTINI, C. et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, n. 362, 2021. DOI: 10.3390/ijms22010362

BIKLE, D. D. Vitamin D: **Production, Metabolism, and Mechanism of Action**. In: FEINGOLD, K. R. Endotext: Comprehensive free online endocrinology book. South Dartmouth (MA): MD Text, 2000. Atualizado em: 15 jun. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>. Acesso em: 23 jul. 2025.

BUENO, L. S. M. et al. Vitamin D Status and VDR Genotype in NF1 Patients: A Case-Control Study from Southern Brazil. **International Journal of Endocrinology**, v. 2015, 402838, 2015. DOI: 10.1155/2015/402838

CAETANO, A. R. Marcadores SNP: conceitos básicos, aplicações no manejo e no melhoramento animal e perspectivas para o futuro. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 38, p. 64-71, 2009. DOI: 10.1590/S1516-35982009001300008

CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566–575, 2011. DOI: 10.1590/S0004-27302011000800010

CHAUHAN, A.; PANDEY, N.; JAIN, N. A Review of Methods for Detecting Single-Nucleotide Polymorphisms in the Toll-Like Receptor Gene Family. **Biomarkers in medicine**, v. 15, n. 13, p. 1187-1198, 2021. DOI: 10.2217/bmm-2021-0077

CHENG, R. Z. **Compreendendo e abordando a resistência à vitamina D: uma abordagem abrangente que integra fatores genéticos, ambientais e nutricionais**. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 2024. Disponível em <http://www.doctoryourself.com/omns/prt/v20n13-prt.pdf>. Acesso em: 23 jul. 2025.

CLARK, A.; MACH, N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. **Frontiers in immunology**, v. 7, n. 627, 2016. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00627

DARYABOR, G.; GHOLIJANI, N.; KAHMINI, F. R. A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 132-133, 104866, 2023. DOI: 10.1016/j.yexmp.2023.104866

DE LA VEGA, F. M. et al. Assessment of two flexible and compatible SNP genotyping platforms: TaqMan® SNP Genotyping Assays and the SNPlex™ Genotyping System. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 573, p. 111-135, 2005. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2005.01.008

DING, N. et al. A Vitamin D Receptor/SMAD Genomic Circuit Gates Hepatic Fibrotic Response. **Cell**, v. 153, n. 3, p. 601–613, 25 abr. 2013. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.028.

EL-ATTAR, A. Z. et al. Vitamin D receptor polymorphism and prostate cancer prognosis. **Current Urology**, v. 16, n. 4, p. 246-255, 2022. DOI: 10.1097/CU9.0000000000000141.

FLEET, J. C. Differences in the absorption and metabolism of vitamin D2, vitamin D3, and 25 hydroxyvitamin D. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 249, p. 106718, 2025. DOI:10.1016/j.jsbmb.2025.106718

FREITAS, R. de S. et al. Association of Vitamin D with the TaqI Polymorphism of the VDR Gene in Older Women Attending the Basic Health Unit of the Federal District, DF (Brazil). **Journal of Aging Research**, v. 24, 7145193, 2020. DOI: 10.1155/2020/7145193

GIUSTINA, A. et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. **Endocrine**, v. 79, n. 1, p. 31–44, 2022. DOI: 10.1007/s12020-022-03208-3

GUO, Y. et al. Association between Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **PeerJ**, v. 25, n. 11, e15181, 2023. DOI: 10.7717/peerj.15181

HOLICK, M. F. et al. Genomic or Non-Genomic? A Question about the Pleiotropic Roles of Vitamin D in Inflammatory-Based Diseases. **Nutrients**, v. 15, n. 3, 2023. DOI: 10.3390/nu15030767

HUBÁČEK, J. A. et al. Nobody Is Perfect: Comparison of the Accuracy of PCR-RFLP and KASP™ Method for Genotyping. ADH1B and FTO Polymorphisms as Examples. **Folia Biologica (Praha)**, v. 61, n. 4, p. 156-160, 2015. DOI: 10.14712/fb2015061040156

HUSSAIN, T. et al. Association of vitamin D receptor TaqI and Apal genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: a meta-analysis. **BMC Medical Genetics**, v. 20, v. 1, 2019. DOI: 10.1186/s12881-019-0932-6

JONES, G.; PROSSER, D.E.; KAUFMANN, M. Chapter 5 - The Activating Enzymes of Vitamin D Metabolism (25- and 1 α -Hydroxylases). In: Feldman, D. Vitamin D: Biochemistry, Physiology and Diagnostics. **Academic Press**, v. 1, p. 57-79, 2018. DOI: 10.1016/B978-0-12-809965-0.00005-7

JORGE, A. J. L. et al. Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 4, p. 422–432, 2018. DOI: 10.5935/2359-4802.20180025

JUNIOR, W. P. C., et al. A relação entre vitamina d e doenças autoimunes: qual o papel desse pré-hormônio no organismo. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 8, p. 1675-1689, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p1675-1689

KAUR, J., et al. **Vitamin D Deficiency**. StatPearls. Treasure Island (FL), 2025. Atualizado em: 15 fev. 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>. Acesso em: 23 jul. 2025.

KAZEMIAN, E. et al. Assessment the effect of vitamin D supplementation on plasma vitamin D levels, inflammation, and oxidative stress biomarkers based on vitamin D receptor genetic variation in breast cancer survivors: a protocol for clinical trial. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 40, n. 1, 2021. DOI: 10.1186/s41043-021-00272-9

KHAN, M.U. et al. Vitamin D from Vegetable VV Sources: Hope for the Future. **Phytomedicine Plus**, v. 2, n. 2, 2022. DOI: 10.1016/j.phyplu.2022.100248.

KONGSBAK, M. et al. The Vitamin D Receptor and T Cell Function. **Frontiers in Immunobiology**, v. 4, 2013. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00148

KORNDORFER, F. **Epigenética e Nutrigenômica: A Influência da Nutrição na Expressão Gênica**. Biogenética, 2023. Disponível em: <https://blog.biogenetika.com.br/epigenetica-e-nutrigenomica-a-influencia-da-nutricao-na-expressao-genica/#:~:text=Por%20exemplo%2C%20se%20uma%20pessoa%20possui%20uma,vitamina%20por%20meio%20de%20alimentos%20ou%20suplementação>. Acesso em: 23 jul. 2025.

LIPS, P. Vitamin D physiology. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 92, n. 1, p. 4–8, 2006. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016

MU, Y. Y. et al. Evaluation of Association Studies and an Updated Meta-Analysis of VDR Polymorphisms in Osteoporotic Fracture Risk. **Frontiers in Genetics**, v. 12, 791368, 2022. DOI: 10.3389/fgene.2021.791368

RAMASAMY, I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. **Clinical Biochemist Reviews**, v. 41, n. 3, p. 103–126, 2020. DOI: 10.33176/AACB-20-00006

RETAMOSO, V. R. et al. VDR, SOD-2, and CYP24A1 Gene Expression in Different Genotypes of BsmI SNP of the Vitamin D Receptor Gene in Individuals with Hypovitaminosis. **Nutrients**, v. 15, n. 16, 2023. DOI: 10.3390/nu15163565

RIVERO, A. et al. Vitamin D, immune function, and atherosclerosis. Where are we now? **Nutrition Research**, v. 133, p. 148–160, 2024. DOI: 10.1016/j.nutres.2024.07.007

ROCHA, A. P. et al. Polimorfismos genéticos: implicações na patogênese do carcinoma medular de tireóide. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica**, v. 51, n. 5, 2007. DOI: 10.1590/S0004-27302007000500009

SANTOS, H. L. B. S. et al. Mutações do gene do receptor de vitamina de níveis séricos de vitamina d em crianças com asma. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 3, p. 269–274, 2018. DOI: 10.1590/1984-0462/;2018;36;3;00016

SHERMAN, M.H. et al. Vitamin D Receptor-Mediated Stromal Reprogramming Suppresses Pancreatitis and Enhances Pancreatic Cancer Therapy. **Cell**, v. 159, n. 1, p. 80–93, 2014. DOI: 10.1016/j.cell.2014.08.007

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL. **Vitamina D: Novos Valores de Referência**. Disponível em: <<https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>>. Acesso em: 11 ago. 2025.

SOFIANOPOULOU, E. et al. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 12, n. 1, e2 - e11, 2024. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00287-5

USATEGUI-MARTÍN, R. et al. Vitamin D Receptor (*VDR*) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 14, n. 2, 2022. DOI: 10.3390/nu14020360

WANG, B. et al. *VDR* gene Apal polymorphism and risk of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis from 22 studies. **Climacteric**, v. 26, n. 6, p. 583-593, 2023. DOI: 10.1080/13697137.2023.2233421

WANG, F., et al. Personalized nutrition: A review of genotype-based nutritional supplementation. **Frontiers in nutrition**, v.9, n.992986, 2022. DOI:10.3389/fnut.2022.992986

YANG, Q. et al. Higher serum vitamin D concentration and supplementation were associated with improved survival outcomes and treatment response in cancer patients receiving immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. **Nutrition Research**, v. 141, p. 82-95, 2025. DOI: 10.1016/j.nutres.2025.08.003

YEREZHEPOV, D. et al. Vitamin D Status, *VDR*, and TLR Polymorphisms and Pulmonary Tuberculosis Epidemiology in Kazakhstan. **Nutrients**, v. 16, n. 4, 2024. DOI: 10.3390/nu16040558

ZEMUNIK, T. et al. FokI polymorphism, vitamin D receptor, and interleukin-1 receptor haplotypes are associated with type 1 diabetes in the Dalmatian population. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 7, n. 5, 2005. DOI: 10.1016/S1525-1578(10)60593-4