

## REVISÃO DE LITERATURA

## POLIMORFISMOS GENÉTICOS NO RECEPTOR DA VITAMINA D E A SUSCETIBILIDADE A DOENÇAS NO BRASIL

## GENETIC POLYMORPHISMS IN THE VITAMIN D RECEPTOR AND SUSCEPTIBILITY TO DISEASES IN BRAZIL

Gabriela Loureiro De Bonis Almeida Simões<sup>1</sup>, Roziclea Estevão do Nascimento<sup>1</sup>, Adalberto Pacheco<sup>1</sup>, Patrícia Camera<sup>2</sup>.

## RESUMO

A vitamina D é um hormônio fundamental, não apenas para o metabolismo ósseo, mas também para o bom funcionamento da resposta imunológica e para a regulação da proliferação celular. A ação da vitamina D só é possível se houver a ligação desta ao seu receptor VDR, que é expresso em diferentes tecidos humanos. VDR é polimórfico e estudos mostram que a presença de suas variantes (Bsm1, Apal, Taq1 e Fok1) pode modificar a concentração sérica da vitamina D e pode influenciar no desenvolvimento e na severidade de diferentes patologias. No Brasil, a consequência da presença dos polimorfismos foi avaliada na osteoporose, na degeneração do disco intervertebral, em doenças infecciosas, em doenças autoimunes e na síndrome do ovário policístico. Os resultados são, por vezes, controversos, o que pode estar associado à profunda miscigenação e diversidade étnica da população brasileira. Entretanto, alguns estudos já apontam, de maneira mais clara, a importância destas variantes. Portanto, é de extrema importância que mais estudos sejam realizados, com grupos maiores de pacientes para que o papel das variantes de VDR seja desvendado, o que pode auxiliar, futuramente, no prognóstico e no tratamento dos pacientes.

**Palavras-chave:** Vitamina D; Polimorfismo genético; Doenças.

 ACESSO LIVRE

**Citação:** Simões GLBA, Do Nascimento RE, Pacheco A, Camera P. (2020) Polimorfismos genéticos no receptor da vitamina D e a suscetibilidade a doenças no Brasil. Revista de Patologia do Tocantins, 7(2):.

**Instituição:** <sup>1</sup>Acadêmico Medicina Faculdade Bezerra de Araújo, Rio de Janeiro, RJ. <sup>2</sup>Acadêmico de Medicina Escola de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Rio de Janeiro, RJ.

**Autor correspondente:** Gabriela Loureiro De Bonis Almeida Simões; e-mail: gabrieladebonis@hotmail.com

**Editor:** Carvalho A. A. B. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 27 de julho de 2020.

**Direitos Autorais:** © 2020 Simões et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## ABSTRACT

Vitamin D is a key hormone not only for bone metabolism, but also for the proper functioning of the immune response and for the regulation of cell proliferation. The action of vitamin D is only possible if it is bound to its receptor called VDR, which is expressed in different human tissues. VDR is polymorphic and studies show that the presence of its variants (Bsm1, Apal, Taq1 and Fok1) can modify the serum concentration of vitamin D and may influence the development and severity of different pathologies. In Brazil, the presence of polymorphisms was evaluated in osteoporosis, degeneration of the intervertebral disc, infectious diseases, autoimmune diseases and polycystic ovarian syndrome. The results are sometimes controversial, which may be associated with the deep miscegenation and ethnic diversity of the Brazilian population. However, some studies point out, more clearly, the importance of these variants. Therefore, it is of extreme importance that more studies be performed with larger groups of patients, in order to elucidate the role of VDR variants in the different pathologies, which may help, in the future, the prognosis and treatment of patients.

**Keywords:** D vitamin; Genetic polymorphism; Diseases.

## INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio oriundo da dieta ou produzido a partir do 7-deidrocolesterol presente na pele. Ligada à proteína plasmática DBP (*D binding protein*), a vitamina D circula até as células alvo, as quais atuam na resposta imunológica, no metabolismo ósseo, no controle da proliferação celular, entre outros processos. No citoplasma celular a vitamina D se liga ao seu receptor (VDR – *vitamin D receptor*), alterando a conformação deste, passo necessário para que ocorra a ligação ao receptor X do ácido retinoico (RXR). O complexo VDR-RXR-hormônio atravessa a membrana nuclear, se liga a regiões do DNA onde estiverem presentes os elementos responsivos à vitamina D (VDRE – *Vitamin D response element*) e ativa a transcrição gênica.<sup>1,2</sup>

O receptor VDR está localizado no braço longo do cromossomo 12, na região 12q13.11 Este gene possui nove exons distribuídos por 100kb. Diversos polimorfismos foram descritos em VDR, alguns dos quais associados a condições clínicas relevantes, dentre eles o BsmI, Apal, TaqI e FokI.<sup>3</sup>

Os polimorfismos são variantes genéticas que podem implicar em modificações fenotípicas que, por sua vez, podem aumentar a suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças. Aproximadamente dez milhões de variantes já foram identificadas no genoma humano sendo, em sua maioria, SNPs (*single nucleotide polymorphisms*).<sup>4</sup>

## METODOLOGIA

Para este trabalho foi realizada uma revisão narrativa através da busca de periódicos na base de dados Medline PubMed (US. National Library of Medicine National Institutes of Health, USA). Foram encontrados 30 artigos sobre polimorfismos de VDR no Brasil, sendo a maior parte referente às variantes BsmI, Apal, TaqI e FokI. Destes, três tratavam de miscigenação e grupos étnicos. Particularmente sobre doenças e condições de saúde, havia 27 periódicos, os quais foram utilizados como referência, conforme consta no **Anexo 1**.

## DISCUSSÃO

Os polimorfismos BsmI e Apal estabelecem trocas de A>G (rs1544410) e A>C (rs7975232), respectivamente, ambos no intron 8 de VDR. TaqI localizada no exon 9, promove uma troca de T>C (rs731236). A importância destes polimorfismos não está relacionada à mudança estrutural da proteína, uma vez que ela não foi observada, entretanto foi verificado desequilíbrio de ligação que, em genética populacional, significa a associação não aleatória de alelos e a não-observância ao equilíbrio de Hardy-Weinberg, o que pode modificar a suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças.<sup>5</sup> Em contraste com as demais variantes, FokI, representada pela substituição de C>T (rs2228570) cria um novo códon de iniciação a partir do exon 2, onde está localizada. Desta forma, pode ser gerada uma proteína três aminoácidos mais curta, o que parece implicar na redução da concentração sérica de vitamina D.<sup>6</sup> A seguir serão descritas as principais patologias nas quais vem sendo levantada a importância da vitamina D e dos polimorfismos de VDR no Brasil.

## Densidade óssea e osteoporose

A osteoporose é uma patologia caracterizada pela desmineralização óssea e maior propensão às fraturas. Esta doença afeta principalmente as mulheres, embora os homens também possam ser acometidos. A hipovitaminose D tem reconhecido papel na gênese das deficiências na mineralização óssea e osteoporose. Em função disto, estudos vêm sendo realizados visando à compreensão do papel dos polimorfismos de VDR nas patologias relacionadas a este quadro, em diferentes grupos étnicos. Entretanto, esses resultados ainda são controversos.<sup>7</sup> No Brasil aspectos relacionados a estas doenças foram avaliados, levando-se em consideração a presença das variantes BsmI, Apal, TaqI e FokI (Anexo 1).

Hauache e colaboradores (1998) estudaram a presença da variante BsmI e sua influência no desenvolvimento de osteoporose em 78 pacientes com diabetes mellitus insulino-dependentes, uma vez que insuficiência de insulina é um fator importante para o desenvolvimento de osteopenia diabética. Os resultados sugeriram uma possível correlação, entretanto, os autores observaram a necessidade da análise de grupos maiores de pacientes para que se comprove a associação na população estudada.<sup>8</sup> A avaliação do mesmo polimorfismo foi realizado por outro grupo, em 127 mulheres em pré-menopausa, em paralelo com exames de imagem do colo femoral e espinha lombar, no intuito de analisar o papel das variantes (B, selvagem/b, polimórfica) no desgaste ósseo, fator reconhecidamente ligado à menor densidade, maior fragilidade e aumento na propensão ao desenvolvimento de lesões. Os resultados mostraram a associação entre os genótipos bb, Bb e BB e níveis altos, intermediários e baixos de densidade óssea, respectivamente.<sup>9</sup>

A densidade óssea em adolescentes pode ser afetada por diversos fatores, dentre os quais as questões ambientais e a baixa ingestão de cálcio. Se, neste período, ocorrer uma gestação, interferem também fatores fisiológicos ligados a própria gravidez e lactação.<sup>10</sup> O estudo realizado por Bezerra e colaboradores (2008) sugeriu, após ajuste quanto à idade da menarca, tempo pós-parto e ingestão habitual de cálcio, que o polimorfismo Apal influencia na densidade óssea das lactantes.<sup>11</sup> Ainda buscando compreender o papel destas variantes na mineralização óssea nesta faixa etária, Diógenes e colaboradores (2010), estudaram um grupo de adolescentes do sexo masculino, com idades que variaram de 11 a 14 anos, praticantes de futebol. Os autores observaram que o polimorfismo FokI estava associado a maior densidade óssea e que o efeito desta variante genética ocorreu no período de maturação óssea, possivelmente nos estágios iniciais da puberdade.<sup>10</sup>

## Degeneração do disco intervertebral (DI)

Interesse no que diz respeito à influência genética e aos polimorfismos de VDR também vem sendo observado quanto à degeneração do disco intervertebral (DI), que é a estrutura fibrocartilaginosa que absorve os impactos mecânicos que incidem sobre a coluna vertebral. Já é consenso que com o processo de envelhecimento, DI perde sua característica higroscópica, o que pode ocasionar degeneração e dor. A etiologia deste quadro é multifatorial, sendo a genética um destes fatores.<sup>12</sup> Particularmente em relação aos

polimorfismos de VDR, os resultados são conflitantes, o que pode ser explicado em razão da distribuição alélica ser dependente da origem étnica da população estudada. No Brasil, dois estudos avaliaram a degeneração do DI e polimorfismos de VDR e apresentaram resultados distintos. No primeiro trabalho, realizado em 2014, observou-se diferença significativa entre pacientes com degeneração do DI e controles, no que diz respeito à presença do polimorfismo FokI.<sup>13</sup> Em outro estudo, realizado quatro anos depois, não foi possível verificar diferença na distribuição do alelo isoladamente, entretanto houve uma redução do risco de degradação de DI em indivíduos que apresentavam o haplótipo TGT dos polimorfismos TaqI, Apal e FokI.<sup>14</sup>

### Doenças infecciosas

A observação do papel imunomodulador da vitamina D através de VDR, promovendo uma resposta imune inata apropriada, tem levado a diversos estudos sobre a influência deste receptor em doenças infecciosas, dentre as quais a hanseníase, uma patologia causada pelo *Mycobacterium leprae*. Os resultados quanto à importância dos polimorfismos de VDR neste contexto são controversos. Entretanto, estudos com populações do México, da Índia e de alguns países africanos já mostraram possíveis associações das variantes TaqI com a suscetibilidade ao desenvolvimento da doença, bem como à severidade da mesma.<sup>15</sup> No Brasil, Goulart e colaboradores (2006) avaliaram este polimorfismo em pacientes com hanseníase, residentes no estado de Minas Gerais. Os autores separaram os indivíduos quanto à positividade ou negatividade no teste de intradermoreação de Mitsuda, e verificaram que o genótipo tt de TaqI, associado ao teste de Mitsuda negativo, ocorreu com frequência 13 vezes maior em pacientes do que no grupo controle, sugerindo que esta combinação pode estar relacionada à maior suscetibilidade à doença.<sup>16</sup>

### Doenças autoimunes

Atualmente existe uma forte percepção acerca da importância da vitamina D na regulação da autoimunidade. Alterações moleculares em genes envolvidos no transporte e no metabolismo desta molécula, bem como à atividade transcricional de VDR, com consequente redução dos níveis séricos da vitamina D, tem sido relacionadas à maior incidência e severidade de algumas patologias.<sup>17</sup> No estado de São Paulo, Mory e colaboradores (2009) estudaram os polimorfismos BsmI e FokI em pacientes com diabetes do tipo I, observando aspectos relacionados à autoimunidade mediada por células  $\beta$ , bem como à função destas células. Os resultados não mostraram participação de FokI nos aspectos avaliados, mas sugeriram que a presença do polimorfismo BsmI, em homocigose ou heterocigose, apesar de não influenciar no funcionamento das células  $\beta$ , retardaram o aparecimento da doença.<sup>18</sup> Outra associação que vem sendo observada é com o lúpus eritematoso sistêmico. Reduzidos níveis séricos de vitamina D têm sido observados nos pacientes. Objetivando compreender a importância dos polimorfismos BsmI e FokI neste contexto, Monticeli e colaboradores (2012), avaliaram 195 pacientes brasileiros afrodescendentes ou descendentes de europeus, residentes em Porto Alegre – RS. Paralelamente ao estudo genético, os

autores dosaram a 25(OH)D nestes pacientes. Não houve correlação entre a deficiência de vitamina D e aspectos clínicos, laboratoriais ou demográficos dos pacientes. Entretanto, os níveis de 25(OH)D foram significativamente maiores nos pacientes que apresentaram genótipo TT quando comparado a CC do gene FokI.<sup>19</sup>

### Síndrome do ovário policístico (SOP)

Apal, FokI, TaqI e BsmI foram estudados em pacientes com a síndrome do ovário policístico (SOP), uma doença endócrina complexa que acomete 5 a 10% da população feminina em idade fértil, representando uma das desordens reprodutivas mais comuns.<sup>20</sup> A associação dos polimorfismos com SOP foi divergente em trabalhos realizados em Minas Gerais e no Rio Grande do Sul. No primeiro, foi observada uma frequência estatisticamente maior do polimorfismo CC de Apal entre os pacientes, quando comparado ao grupo controle. Por outro lado, o polimorfismo AA de BsmI foi mais frequente no grupo controle.<sup>21</sup> O estudo realizado no sul do Brasil não evidenciou diferença entre pacientes e controles quanto à frequência dos polimorfismos de VDR, entretanto, os autores observaram que o polimorfismo CC de Apal esteve relacionado ao aumento do risco do desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres com SOP.<sup>22</sup>

### CONCLUSÃO

Apesar do papel dos polimorfismos de VDR ainda ser controverso, muito já se conhece acerca da expressão desta proteína em diferentes tecidos, com destaque para intestino, rim, pele e glândula tireóide, onde são observadas as maiores taxas de expressão, seguido de expressão moderada em quase todos os outros tecidos. Esta onipresença explica, de certa forma, a diversidade de patologias que vêm sendo estudadas à luz destas variantes. Da mesma forma, muitos genes alvo, que têm em comum o fato de possuírem uma região conhecida como VDRE, já foram descritos. Através da ligação a VDR, a vitamina D pode exercer seu papel não apenas na homeostasia mineral óssea, mas também no controle da proliferação e diferenciação celular, o que vem se mostrando de grande relevância nos estudos com células tumorais e do sistema imunológico.<sup>23,24</sup>

Mesmo com os avanços alcançados no que diz respeito às análises das variantes de VDR, muitos estudos ainda serão necessários para uma melhor compreensão do papel destes polimorfismos em diferentes patologias no Brasil. Isto se deve, em grande parte, à profunda miscigenação e diversidade étnica da população brasileira, fatores que influenciam na presença e na distribuição alélica das variantes de VDR.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haussler M, Whitfield G, Haussler C, Hsieh J, Thompson P, Selznick S et al. The Nuclear Vitamin D Receptor: Biological and Molecular Regulatory Properties Revealed. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(3):325-349.
2. Klopot A, Hance K, Peleg S, Barsony J, Fleet J. Nucleocytoplasmic cycling of the vitamin D receptor in the

- enterocyte-like cell line, Caco-2. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2007;100(3):617-628.
3. de Jongh R, Lips P, Rijs K, van Schoor N, Kramer M, Vandenbroucke J et al. Associations between vitamin D receptor genotypes and mortality in a cohort of older Dutch individuals. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(1):75-82.
  4. The International HapMap 3 Consortium Integrating common and rare genetic variation in diverse human populations. *Nature*. 2010;467(7311):52-58.
  5. Carvalho C, Marinho A, Leal B, Bettencourt A, Boleixa D, Almeida I et al. Association between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in Portuguese patients. *Lupus*. 2015;24(8):846-853.
  6. Yang C, Leung P, Adamopoulos I, Gershwin M. The Implication of Vitamin D and Autoimmunity: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013;45(2):217-226.
  7. Wang Q, Zhao S, Zhou Y, Zhang C. Lack of association between vitamin D receptor genes Bsm1 as well as Apal polymorphisms and osteoporosis risk: A pooled analysis on Chinese individuals. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21(5):967-974.
  8. Hauache O, Lazaretti-Castro M, Andreoni S, Gimeno S, Brandão C, Ramalho A et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism: Correlation with Bone Mineral Density in a Brazilian Population with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Osteoporosis International*. 1998;8(3):204-210.
  9. Lazaretti-Castro M, Duarte-de-Oliveira M, Russo E, Vieira J. Vitamin D receptor alleles and bone mineral density in a normal premenopausal Brazilian female population. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1997;30(8):929-932.
  10. Normando P, Diogenes M, Cabello P, Cabello G, Donangelo C, Bezerra F. Calcium plus vitamin D supplementation during pregnancy interacts with polymorphisms in the promoter region of the VDR gene to affect postpartum bone mass of Brazilian adolescent mothers: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2016;32(10):1068-1074.p
  11. Bezerra F, Cabello G, Mendonça L, Donangelo C. Bone Mass and Breast Milk Calcium Concentration Are Associated with Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Adolescent Mothers. *The Journal of Nutrition*. 2008;138(2):277-281.
  12. Diogenes M, Bezerra F, Cabello G, Cabello P, Mendonça L, Oliveira Júnior A et al. Vitamin D receptor gene FokI polymorphisms influence bone mass in adolescent football (soccer) players. *European Journal of Applied Physiology*. 2009;108(1):31-38.
  13. Mameluque Caires L, Alves F. Degeneração do disco intervertebral: Revisando conceitos. *Revista NBC - Belo Horizonte*. 2018;6(16):46-59.
  14. Vieira L, De Marchi P, dos Santos A, Christofolini D, Barbosa C, Fonseca F et al. Analysis of FokI Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene in Intervertebral Disc Degeneration. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2014;18(9):625-629.
  15. Vieira L, dos Santos A, Peluso C, Barbosa C, Bianco B, Rodrigues L. Influence of lifestyle characteristics and VDR polymorphisms as risk factors for intervertebral disc degeneration: a case-control study. *European Journal of Medical Research*. 2018;23(1).
  16. Singh I, Lavania M, Pathak V, Ahuja M, Turankar R, Singh V et al. VDR polymorphism, gene expression and vitamin D levels in leprosy patients from North Indian population. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2018;12(11):e0006823.
  17. Goulart L, Ferreira F, Goulart I. Interaction of TaqI polymorphism at exon 9 of the vitamin D receptor gene with the negative lepromin response may favor the occurrence of leprosy. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2006;48(1):91-98.
  18. Yamamoto E, Jørgensen T. Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2019.
  19. Mory D, Rocco E, Miranda W, Kasamatsu T, Crispim F, Dib S. Prevalence of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI in Brazilian individuals with type 1 diabetes and their relation to  $\beta$ -cell autoimmunity and to remaining  $\beta$ -cell function. *Human Immunology*. 2009;70(6):447-451.
  20. Monticeli O, Brenol J, Chies J, Longo M, Rucatti G, Scalco R et al. The role of BsmI and FokI vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;21(1):43-52.
  21. Leão L. Obesidade e síndrome dos ovários policísticos: vínculo fisiopatológico e impacto no fenótipo das pacientes. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2014;13(1).
  22. Xavier L, Gontijo N, Rodrigues K, Cândido A, dos Reis F, de Sousa M et al. Polymorphisms in vitamin D receptor gene, but not vitamin D levels, are associated with polycystic ovary syndrome in Brazilian women. *Gynecological Endocrinology*. 2018:1-4.
  23. Santos B, Lecke S, Spritzer P. Apa-I polymorphism in VDR gene is related to metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1).
  24. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Central European Journal of Immunology*. 2018;43(3):331-334.
  25. Carlberg C, Seuter S. A Genomic Perspective on Vitamin D Signaling. *Anticancer Research*. 2009;29:3485-3494.
  26. Javorski N, Lima C, Silva L, Crovella S, de Azêvedo Silva J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018;642:58-63.
  27. Cavalcanti C, de Azevedo Silva J, de Barros Pita W, Veit T, Monticeli O, Xavier R et al. Vitamin D receptor polymorphisms and expression profile in rheumatoid arthritis Brazilian patients. *Molecular Biology Reports*. 2015;43(1):41-51.
  28. Cobayashi F, Lourenço B, Cardoso M. 25-Hydroxyvitamin D3 Levels, BsmI Polymorphism and Insulin Resistance in Brazilian Amazonian Children. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16(12):12531-12546.
  29. Sortica V, Cunha M, Ohnishi M, Souza J, Ribeiro-dos-Santos Â, Santos S et al. Role of IL6, IL12B and VDR gene polymorphisms in Plasmodium vivax malaria severity, parasitemia and gametocytemia levels in an Amazonian Brazilian population. *Cytokine*. 2014;65(1):42-47.
  30. de Azevedo Silva J, Monteiro Fernandes K, Tres Pancotto JA, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus clinical manifestations. *Lupus* 2013; 22: 1110–1117.
  31. Schuch N, Garcia V, Vívolo S, Martini L. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutrition Journal*. 2013;12(1).
  32. Bianco B, Verreschi I, Oliveira K, Guedes A, Barbosa C, Lipay M. Analysis of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms in Turner syndrome patients. *Gynecological Endocrinology*. 2011;28(4):326-329.
  33. Vilarino FL, Bianco B, Christofolini DM, Lerner TG, Barbosa CP. Analysis of VDR gene polymorphism Fok1 in infertile women with endometriosis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(2):65-9.
  34. Vilarino F, Bianco B, Lerner T, Teles J, Mafra F, Christofolini D et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in

women with and without endometriosis. *Human Immunology*. 2011;72(4):359-363.

35. Borges M, Figueiredo L, Brito Jr R, Faveri M, Feres M. Microbiological composition associated with vitamin D receptor gene polymorphism in chronic periodontitis. *Brazilian Oral Research*. 2009;23(2):203-208.

36. Mory D, Gabbay M, Rocco E, Kasamatsu T, Crispim F, Miranda W et al. High frequency of vitamin D receptor gene polymorphism FokI in Brazilian Type 1 diabetes mellitus patients with clinical autoimmune thyroid disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016;8(1).

37. Moreno Lima R, de Abreu B, Gentil P, de Lima Lins T, Grattapaglia D, Pereira R et al. Lack of Association Between Vitamin D Receptor Genotypes and Haplotypes With Fat-Free Mass in Postmenopausal Brazilian Women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(9):966-972.

38. Maistro S, Snitcovsky I, Sarkis A, da Silva I, Brentani M. Vitamin D Receptor Polymorphisms and Prostate Cancer Risk in Brazilian Men. *The International Journal of Biological Markers*. 2004;19(3):245-249.

39. de Brito Junior R, Scarel-Caminaga R, Trevilatto P, Souza A, Barros S. Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene Are Associated With Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*. 2004;75(8):1090-1095.

40. Ramalho A, Lazaretti-Castro M, Hauache O, Kasamatsu T, Brandão C, Reis A et al. Fractures of the proximal femur: correlation with vitamin D receptor gene polymorphism. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1998;31(7):921-927.

**ANEXOS**

**Anexo 1 – Estudos sobre polimorfismos de VDR e a suscetibilidade a doenças no Brasil**

Doenças e condições de saúde estudadas	Número de participantes	Polimorfismos estudados	Principais conclusões	Referência
Ovário policístico	100 pacientes e 100 controles	Apal, TaqI, FokI, BsmI	Os genótipos GG de BsmI e CT de TaqI foram significativamente mais frequentes no grupo controle.	[22]
Ovário policístico	191 pacientes e 100 controles	Apal, TaqI, BsmI	O polimorfismo CC de ApaI parece estar relacionado ao aumento de risco de síndrome metabólica em pacientes com síndrome do ovário policístico.	[23]
Degeneração de disco intervertebral	119 pacientes e 112 controles	Apal, TaqI, FokI, BsmI	O fumo aumenta o risco de desenvolver a doença, enquanto a presença de haplótipo de TaqI, ApaI e FokI, CTTG, parece reduzir o risco.	[14]
Nascimento prematuro	104 mulheres (parto prematuro), 85 mulheres (parto a termo)	FokI e Cdx-2	Alguns os polimorfismos rs2228570 (FokI) e rs1156820 (Cdx-2) foram associados a partos prematuros.	[26]
Autoimunidade e disfunção tireoideana	108 pacientes	FokI	Associação do polimorfismo FokI com disfunção tireoideana.	[36]
Perda de massa óssea, pós parto, em adolescentes	84 gestantes	rs7139166 (1521 pG > C) e rs4516005 (1012 pA > G)	Adolescentes com genótipo 1521 GG+1012 AA parecem apresentar maior susceptibilidade para a perda de massa óssea durante a lactação.	[10]
Artrite reumatóide	428 pacientes e 616 controles	rs11168298, rs2248098, rs1540339, rs4760648, rs3890733	Associação dos polimorfismos com a doença. Os alelos T para ambos, rs4760648 e rs3890733, representariam fator de risco dose-dependente para a doença.	[27]
Avaliação de parâmetros metabólicos como níveis séricos de vitamina D, insulina, glicose, colesterol, folato, vitaminas E e A	974 crianças	Apal, Cdx2, BsmI, FokI, TaqI	A concentração de glicose e HOMA-IR apresentaram associação positiva com o polimorfismo BsmI.	[28]
Degeneração de disco intervertebral	121 pacientes e 131 controles	FokI	Associação do polimorfismo FokI com degeneração de disco intervertebral.	[14]
Malária: Relação de polimorfismos com severidade, parasitemia e gametocitemia	167 pacientes	FokI, TaqI, BsmI	Fatores do haplótipo TaqI/CsmIIA apresentaram maiores níveis de gametócitos.	[29]
Lúpus eritematoso sistêmico	158 pacientes e 190 controles	rs11168298, rs3890733, rs2248098, rs4760648	Não foi verificada associação entre os polimorfismos e a suscetibilidade ao lúpus.	[30]
Síndrome metabólica, secreção e resistência à insulina, colesterol sérico	243 pacientes	FokI, BsmI	Os polimorfismos parecem estar associados à modificação na secreção/resistência à insulina e aos níveis séricos de HDL.	[31]
Anormalidades tireoidianas em pacientes com Síndrome de Turner	101 pacientes e 133 controles	Apal, TaqI, FokI, BsmI	Não houve associação entre os polimorfismos e anormalidades tireoidianas.	[32]
Lúpus eritematoso sistêmico	195 pacientes e 201 controles	FokI, BsmI	Associação do polimorfismo FokI com aumento da concentração de 25(OH)D em pacientes.	[30]
Endometriose e infertilidade	147 pacientes e 154 controles	FokI	Não houve associação entre polimorfismo e endometriose.	[33]
Endometriose e infertilidade	132 pacientes com endometriose e infertilidade, 62 com infertilidade idiópática e 133 controles	Apal, TaqI, FokI, BsmI	Não houve associação entre polimorfismo e endometriose/infertilidade.	[34]
Densidade óssea em adolescentes	46 adolescentes	TaqI, FokI	O polimorfismo FokI foi associado ao aumento da densidade óssea.	[12]
Doença periodontal	30 pacientes e 30 controles	TaqI	O polimorfismo foi associado à doença periodontal.	[35]
Diabetes tipo I	189 pacientes e 194 controles	FokI, BsmI	O polimorfismo BsmI foi menos frequente entre os pacientes e esteve relacionado à idade de diagnóstico mais tardia.	[18]
Concentração de cálcio no leite e densidade óssea em adolescentes lactantes	40 adolescentes lactantes	Apal, TaqI, BsmI	Os polimorfismos ApaI e TaqI parecem estar associados à maior densidade óssea. O polimorfismo BsmI foi associado à maior concentração de cálcio no leite.	[11]
Perda de massa corporal magra em idosas	191 mulheres na pós-menopausa	Apal, Cdx2, BsmI, FokI, TaqI	Não foi observada associação entre os polimorfismos isoladamente ou como haplótipos com a perda de massa magra em mulheres na pós-menopausa.	[37]
Hanseníase	102 pacientes e 68 contatos domiciliares	TaqI	O polimorfismo de TaqI em homocigose, o que pode afetar a diferenciação e maturação de células T, juntamente com o teste de Mitsuda negativo parecem aumentar a susceptibilidade à hanseníase.	[17]
Câncer de próstata	165 pacientes e 200 controles	Apal, TaqI	Não foi observada associação entre a susceptibilidade ao câncer de próstata e os polimorfismos estudados.	[38]
Doença periodontal	69 pacientes e 44 controles	BsmI, TaqI	Os polimorfismos parecem ser um indicador de risco à susceptibilidade à doença periodontal.	[39]
Densidade óssea em pacientes com Diabetes melito	78 pacientes e 94 controles	BsmI	Parece haver associação do polimorfismo BB com uma menor densidade mineral óssea nos pacientes.	[8]
Osteoporose	Pacientes idosos, 75 com fratura de fêmur, 50 sem fratura de fêmur. Indivíduos jovens, 98 sem fratura de fêmur	BsmI	Não houve relação entre o polimorfismo e a susceptibilidade à fratura de fêmur.	[40]
Densidade óssea em mulheres	127 mulheres de 20 a 47 anos	BsmI	Houve correlação significativa do polimorfismo com a densidade óssea em mulheres na pré-menopausa.	[9]