



FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS À HIPOVITAMINOSE D: UM ESTUDO DE REVISÃO

LAURA CRISTINA CERVELIN; ÁGATHA DUARTE MARQUESI; TAYNÁ PAULO DO NASCIMENTO; ALEXANDRE BRASIL; BERNARDO MATTIELLO CAZELLA

RESUMO

A hipovitaminose D é um estado considerado comum e que afeta a saúde óssea e o sistema imunológico de indivíduos de todas as idades. Ainda que os fatores ambientais, como a exposição ao sol e alimentação, influenciem os níveis séricos dessa vitamina, os estudos mais recentes apontam que a genética possui um papel vultoso na variação destes níveis. Este estudo tem como objetivo revisar os principais genes envolvidos no metabolismo da vitamina D e como as variações genéticas podem estar associadas à hipovitaminose D. Esta revisão compreende artigos publicados entre 2004 e 2025, coletados a partir das bases de dados PubMed, Scopus, sciELO e Google Scholar, com foco nos genes CYP2R1, CYP27B1 e VDR. Os resultados apresentaram que o gene CYP2R1, essencial para a conversão da vitamina D em sua forma 25-hidroxivitamina D, possui variantes genéticas que podem prejudicar essa conversão, assim, levando aos baixos níveis de vitamina D do indivíduo. O gene CYP27B1, responsável pela codificação da enzima 1-alfa-hidroxilase também está enredado, pois mutações podem interferir na conversão de 25-hidroxivitamina D na forma ativa 1,25-diidroxivitamina D. Além disso, o gene VDR, que codifica o receptor da vitamina D, está associado à resistência à vitamina D, o que afeta a resposta ao calcitriol. Variações no gene GC, que codifica a proteína ligadora da vitamina D (DBP), também foram relacionadas à modulação dos níveis de vitamina D, afetando sua biodisponibilidade nos tecidos-alvo. A variabilidade genética é um fator importante em todas as fases do metabolismo da vitamina D, desde a síntese até a resposta celular. Conclui-se que a hipovitaminose D é uma condição multifatorial, com a genética sendo crucial para os níveis de vitamina D. A identificação dessas variações genéticas pode proporcionar uma abordagem personalizada e ajudar na compreensão dos mecanismos da hipovitaminose D. Estudos futuros devem investigar essas variações em diferentes populações.

Palavras-chave: Vitamina D; Genética; CYP2R1.

1 INTRODUÇÃO

A hipovitaminose D é uma condição amplamente prevalente, com impactos significativos na saúde óssea e no sistema imunológico. Além dos fatores ambientais como a exposição solar e a dieta, estudos recentes sugerem que a genética também desempenha um papel crucial na variação dos níveis de vitamina D entre os indivíduos. A variabilidade genética pode influenciar a síntese de vitamina D, a sua conversão em formas ativas e a resposta biológica aos seus efeitos (Laaksi *et al.*, 2012; Carlberg *et al.*, 2023). Este estudo visa revisar os principais genes envolvidos na regulação da vitamina D e como suas variações genéticas podem contribuir para a hipovitaminose D.

A hipovitaminose D afeta diretamente na saúde óssea do portador dessa condição, gerando doenças como raquitismo, que afeta crianças, e osteoporose que afeta adultos, podendo também acarretar outros problemas de saúde, afetando o sistema imunológico (Premeaux *et al.*, 2005).

Segundo Puche (2024), a hipovitaminose D, definida por baixos níveis séricos de

25(OH)D, é um problema de saúde pública mundial reconhecido. A definição mais aceita considera que a deficiência ocorre quando os níveis séricos caem abaixo de 12 ng/ml de 25(OH)D. Estudos genéticos mostraram que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) estão ligados a baixas concentrações séricas de 25(OH)D por meio de alterações na atividade das enzimas da via metabólica 1 α ,25(OH) $_2$ D.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão foi realizada com base em artigos publicados entre 2005 e 2025, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus, SciELO e Google Scholar. Foram incluídos estudos experimentais, coortes, caso-controle e revisões sistemáticas que abordassem a influência de polimorfismos genéticos nos níveis séricos de vitamina D, excluindo relatos de caso e revisões narrativas.

A estratégia de busca utilizou descritores como "Vitamin D metabolism genes", "CYP2R1 polymorphisms" e "VDR gene variations", aplicando operadores booleanos (AND, OR) para refinar os resultados. A triagem inicial dos artigos foi feita por meio da leitura de títulos e resumos, e os estudos mais relevantes passaram pela análise integral. A avaliação da qualidade metodológica foi feita utilizando a escala Newcastle-Ottawa para estudos observacionais e a ferramenta Cochrane para revisões sistemáticas. Foram extraídas informações sobre o tipo de estudo, características da população, genes analisados e a associação entre variações genéticas e hipovitaminose D. Os resultados foram organizados para identificar padrões e associações relevantes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura aponta que o gene CYP2R1, que codifica a enzima 25-hidroxilase, responsável pela conversão de vitamina D em 25-hidroxivitamina D, desempenha um papel significativo na hipovitaminose D. Além da simples exposição solar ou ingestão alimentar, mesmo que indivíduos com hábitos de vida semelhantes podem apresentar diferenças significantes, variantes genéticas nesse gene podem resultar em conversões inadequadas, levando a baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (Laaksi *et al.*, 2012). O gene CYP27B1, que codifica a enzima 1- α -hidroxilase, também foi associado à hipovitaminose D, uma vez que mutações nesse gene podem prejudicar a conversão de 25-hidroxivitamina D na forma ativa 1,25-di-hidroxivitamina D (Ruiz-Ballesteros *et al.*, 2020). Além disso, o gene VDR, que codifica o receptor de vitamina D, tem sido associado à resistência à vitamina D, onde variações genéticas podem afetar a resposta biológica da vitamina D, mesmo quando seus níveis circulantes estão dentro da faixa considerada normal (Maestro *et al.*, 2016).

Outros estudos demonstraram que variações no GC, gene que codifica a vitamina D-binding protein (DBP), podem influenciar os níveis de vitamina D, já que a DBP é responsável pelo transporte de vitamina D no sangue e pode afetar a biodisponibilidade da vitamina D nos tecidos-alvo (Langer-Gould *et al.*, 2018).

Outro gene, o NADSYN1/DHCR7, está envolvido na síntese de vitamina D na pele e afeta a conversão do 7-deidrocolesterol (7-DHC) em colesterol. Esse processo é crucial porque o 7-DHC é o precursor que, quando exposto à radiação UVB do sol, se converte em pré-vitamina D $_3$, a primeira etapa da produção de vitamina D no organismo. O gene DHCR7 que codifica a 7-deidrocolesterol redutase, que participa da síntese da vitamina D na pele a partir da exposição solar (Prabhu *et al.*, 2016).

A hipovitaminose D em crianças leva ao retardo do crescimento e ao raquitismo. Em adultos, a hipovitaminose D leva a diversos problemas ósseos, além de fraquezas musculares, contribuindo o risco de quedas e fraturas ósseas em pacientes. Observamos também que a absorção de cálcio pelo intestino é dependente da ação da vitamina D, no estudo de Heaney e cols., indivíduos com 25(OH)D de 35 ng/mL tiveram uma absorção maior que aqueles com

25 ng/mL (Maeda *et al.*, 2014).

Dessa maneira, concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL como insuficiência e de 30 e 100 ng/mL como suficiência. O valor abaixo de 30 ng/mL foi reconhecido como hipovitaminose D pela diretriz da Endocrine Society, porém diferem daqueles aceitos (20 ng/mL) pelo Institute of Medicine (IOM) (Maeda *et al.*, 2014).

4 CONCLUSÃO

A hipovitaminose D é uma condição multifatorial e que constitui um problema de saúde pública em todo o mundo, na qual a genética desempenha um papel fundamental na determinação dos níveis de vitamina D. As variantes genéticas nos genes CYP2R1, CYP27B1 e VDR são particularmente relevantes, pois impactam diretamente a conversão e a resposta biológica da vitamina D no organismo, além de possuir implicações clínicas relevantes. No entanto, fatores ambientais, como a exposição solar e a dieta, continuam a desempenhar um papel crucial, e a interação entre genética e ambiente pode ser determinante para o risco de hipovitaminose D. A identificação dessas variações genéticas abre caminho para intervenções terapêuticas personalizadas e contribui para um entendimento mais profundo dos mecanismos subjacentes à condição. Além disso, o conhecimento desses mecanismos pode ser essencial para a prevenção precoce de doenças associadas à hipovitaminose D, como osteoporose e doenças autoimunes. A partir desses achados, estudos futuros devem focar na exploração dessas variações genéticas em diferentes populações, com o objetivo de avaliar suas implicações clínicas e aprimorar as estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS

CARLBERG, C.; RACZYK, M.; ZAWROTNA, N. **Vitamin D: A master example of nutrigenomics**. Redox Biology, v. 62, p. 102695, jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102695>.

LAASKI, I.; RUOHOLA, J.; YLIKOMI, T.; *et al.* **The role of vitamin D in the immune system**. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 97, n. 7, p. 2555-2562, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2714>.

MAESTRO, M. A.; MOLNÁR, F.; MOURIÑO, A.; CARLBERG, C. **Vitamin D receptor 2016: novel ligands and structural insights**. Expert Opinion on Therapeutic Patents, v. 26, n. 11, p. 1291-1306, nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1216547>.

PUCHE, R. C. **On the genetic determinants of hypovitaminosis D**. Medicina (Buenos Aires), v. 79, n. 3, p. 217-224, 2019.

RUIZ-BALLESTEROS, A. I.; MEZA-MEZA, M. R.; VIZMANOS-LAMOTTE, B.; PARRA-ROJAS, I.; DE LA CRUZ-MOSSO, U. **Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies**. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 24, p. 9626, 17 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21249626>.

PRABHU, A. V.; LUU, W.; LI, D.; SHARPE, L. J.; BROWN, A. J. **DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production**. Progress in Lipid Research, v. 64, p. 138-151, out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.09.003>.

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; DA SILVA, D. M. W.; BORGES, J. L. C.; BANDEIRA, F.; LAZARETTI-CASTRO, M. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D.** Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia, v. 58, n. 5, pag. 411 – 433, jul. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>.