

EDITORIAL / *Editorial*

INFLUENCIA DE LAS VARIACIONES GENÉTICAS EN LOS NIVELES DE 25-HIDROXIVITAMINA D

Beatriz Oliveri*

Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas-INIGEM (UBA-CONICET).
Hospital de Clínicas José de San Martín.

A nivel mundial, y también en nuestro país, se ha documentado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D (VD),¹ lo que ha llevado a establecer recomendaciones y guías sobre dos temas controvertidos: cuáles son los niveles óptimos del marcador nutricional, la 25-hidroxitamina D (25OHD), y las dosis de VD requeridas.¹⁻⁴ Diferentes factores influyen en el estado nutricional de VD: edad, color de piel, variación estacional, latitud, índice de masa corporal (IMC), exposición solar, ingesta de VD, y solo un 25% de la variabilidad de los niveles de 25OHD interindividual se atribuyen a la latitud o la estación del año o la ingesta de VD.⁵ Estudios en familias y en mellizos monocigóticos y dicigóticos sugieren que los factores genéticos pueden influir sustancialmente, estimando la herencia entre 50-70%.⁵

Paralelamente se observa una gran variabilidad en los niveles de 25OHD luego de administrar VD, asociada a diferencias en el tipo VD (D2 o D3), dosis, esquema de administración, índice de masa corporal (IMC), niveles basales de 25OHD, etc. En los últimos años se investigó si las variaciones de genes, implicados en la síntesis en piel de VD (a partir del 7-dehidrocolesterol [7DHC] por estímulo de la radiación ultravioleta B [UVB]), su transporte plasmático (por *vitamin D binding protein* [VDBP]), las hidroxilaciones sucesivas para su activación (25-hidroxilasa [CYP2R1] y 1 α ,25-hidroxilasa [CYP27B1]) o su degradación (24-hidroxilasa [CYP24R]), entre otros genes investigados, pueden influir en los niveles de 25OHD.⁵⁻¹³

Los estudios de asociación del genoma completo (*Genome-wide association study* [GWAS]) analizan todo el genoma, centrados en la búsqueda de asociación entre polimorfismos de nucleótido único (SNPs) con rasgos o enfermedades y estimación estadística del riesgo para desarrollarlos. El estudio SUNLIGHT (n=33.966)⁶ observó una asociación significativa, en individuos de origen europeo, de los niveles de 25OHD con los SNP en los *loci* de los genes que codifican para la VDBP (GC) o cercanos a ellos, para la 7DHC reductasa (que transforma el 7DHC en colesterol [DHCR7]) y para la CYP2R1. Otra variante casi significativa fue el *locus* de la CYP24A1. Luego de ajustar por factores ambientales, la presencia de los tres alelos deletéreos validados duplicaba el riesgo de insuficiencia VD (25OHD <30 ng/ml) y aumentaba el riesgo de deficiencia severa (25OHD <10 ng/ml) (OR=1,43).

En el GWAS realizado por Ahn y col.⁷ (n=6.722 sujetos de origen europeo), se encontraron asociaciones significativas con el gen GC y comprobaron niveles promedio de 25OHD meno-

* Correo electrónico: osteologia@hospitaldeclinicas.uba.ar



res (-18,3%) en los portadores de dos copias de dicho alelo, comparados con los individuos con ninguna. La presencia de un alelo de riesgo casi duplicaba el riesgo de deficiencia severa de VD.

Algunos estudios efectuados en menor escala que los dos anteriores, en poblaciones asiáticas, americanas de origen africano e hispánicas, mostraron resultados controvertidos de las asociaciones de estos genes involucrados con la VD y los niveles 25OHD atribuyéndolos al número escaso de sujetos estudiados o a diferencias raciales.⁷⁻¹⁰ En la población hispánica (*IRAS Family Study*)¹⁰ se halló asociación significativa de 3 SNPs con los niveles de 1,25(OH)₂D y no de 25OHD. El estudio de Batai y col. fue muy interesante,¹¹ pues incluyó adultos americanos de ascendencia africana (AA) y de ascendencia europea (AE). Comprobaron que los polimorfismos en los genes GC y en CYP2R1 fueron los que más contribuyeron a la varianza en los niveles de 25OHD. Sin embargo, los SNPs asociados con mayor fortaleza variaron por etnia. Diseñaron un score de riesgo de deficiencia de VD, utilizando los polimorfismos específicos por etnia, y comprobaron un riesgo en AA del 28,6% con un alelo de riesgo, que se incrementaba a 76% si poseían los 4 alelos. En cambio, los AE presentaban un riesgo de deficiencia menor: 9,1% sin alelos de riesgo y 42,9% con 4 alelos.

Otro interrogante es si estas variantes genéticas modifican los cambios de niveles de 25OHD ante diferentes ingestas de VD y/o exposición a la radiación ultravioleta (natural o artificial).

Engelman y col.¹² estudiaron un grupo de 1204 mujeres de origen caucásico y comprobaron la asociación de 2 SNPs del gen GC y 4 SNPs del gen CYP2R1 con los niveles de 25OHD. Observaron que en aquellas con ingesta de VD en el cuartilo mayor (≥ 670 UID/día), el porcentaje de mujeres con niveles >20 ng/ml de 25OHD variaba entre 100% y 62% de acuerdo con la presencia de 1 a 4 alelos de riesgo, respectivamente. Si poseían 3-4 alelos de riesgo, solo el 66% de las mujeres <70 años y el 50% de las >70 años alcanzaban niveles suficientes de 25OHD, con las ingestas recomendadas por el *Institute of Medicine*.³ En conclusión, los individuos con más copias de los alelos de riesgo requerirían mayor ingesta de VD para alcanzar niveles suficientes de 25OHD.

El estudio "*vitamin D in genes*"¹³ analizó el aumento de los niveles de 25OHD luego de una dosis artificial de UVB (4 sesiones de cuerpo entero en 10 días en invierno) y su asociación con SNPs de genes asociados a VD. Los individuos con 4 alelos de riesgo significativos de los genes CYP2R1 y GC versus aquellos sin ningún alelo, presentaban las menores concentraciones basales y el menor incremento de 25OHD luego de las sesiones de RUV (20% y 60%, respectivamente).

Conclusiones

La presencia de determinados polimorfismos en los *loci* cercanos o en los genes que influyen en la síntesis de colesterol y VD, su metabolización y transporte se ha asociado con la variabilidad de los niveles de 25OHD. La composición de los SNPs puede ser diferente según la etnia y se requiere profundizar y ampliar el número de sujetos estudiados para su confirmación.

El riesgo de deficiencia de vitamina D aumentaría cuanto mayor es el número de alelos de riesgo validados que posee el individuo.

Esta variabilidad genética puede implicar incrementos diferentes de 25OHD, a la ingesta por dieta, suplementos de VD y/o a la exposición a radiación UVB. Esto sugiere que algunos individuos requerirían recomendaciones diferentes para un adecuado estado nutricional de VD.

La utilización de una dosis fija no asegura alcanzar determinados niveles de 25OHD, de allí la importancia de su determinación en la práctica clínica.

Estos estudios tendrían implicaciones en las recomendaciones de Salud Pública y en las guías de la práctica clínica, y en el futuro pueden dar origen, incluso, a potenciales *targets* para fármacos.

Conflicto de intereses: La autora declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: julio 2016.
Aceptado: agosto 2016)

Referencias

1. Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E. Guía práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2013; 50:140-56.
2. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-8.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
4. Mastaglia SR, Watson DZ, Oliveri B. Controversia sobre los niveles de vitamina D para la salud ósea propuestos por el Instituto de Medicina de Estados Unidos y la Comunidad Médica Internacional. *Actual Osteol* 2013; 9:207-16.
5. Berlanga Taylor AJ, Knight JC. An integrated approach to defining genetic and environmental determinants for major clinical outcomes involving vitamin D. *Mol Diagn Ther* 2014; 18:261-71.
6. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetics determinants of vitamin D insufficiency; a genome wide association study. *Lancet* 2010; 376:180-8.
7. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet* 2010; 19:2739-45.
8. Lu L, Sheng H, Li H, et al. Associations between common variants in GC and DHCR7/NADSYN1 and vitamin D concentration in Chinese. *Hans Hum Gen* 2012; 131:505-12.
9. Hansen JG, Tang W, Hootman KC, et al. Genetic and environmental factors are associated with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older african americans. *J Nutr* 2015; 799-805.
10. Engelman CD, Meyers KJ, Ziegler JT, et al. Genome-wide association study on vitamin D concentrations in hispanic americans: the IRAS family study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122:186-92.
11. Batai K, Murphy AB, Shah E, et al. Common vitamin D pathway gene variants reveal contrasting effects in african americans and European americans. *Hum Genet* 2014; 133: 1395-405.
12. Engelman CD, Meyers KJ, Iyengar SK, et al. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J Nutr* 2013; 143:17-26.
13. Nissen J, Vogel U, Ravn-Haren G, et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes are both determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations after UVB irradiation and after consumption of vitaminD₃-fortified bread and milk during winter in Denmark. *Am J Clin Nutr* 2015; 101:218-27.