

ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ, ПОЛИЯВАЩИ НИВАТА НА СЕРУМНИЯ ВИТАМИН Д.

Живка Цокева, Елина Александрова*, Мария Ганева

*Катедра „Физиология, патофизиология и фармакология”, Медицински Факултет,
Тракийски Университет, 6000 Стара Загора, България*

**Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина, деонтология и
дерматовенерология“, Медицински Факултет, Тракийски Университет,
6000 Стара Загора, България*

Автор за кореспонденция

д-р Живка Цокева

Медицински Факултет, Тракийски Университет,

Ул. „Армейска“ 11

6000 Стара Загора, България

e-mail: zhivka_tsokeva@trakia-uni.bg

GENETIC FACTORS AFFECTING SERUM VITAMIN D LEVELS.

Zhivka Tsokeva, Elina Aleksandrova*, Maria Ganeva

*Department of Pharmacology and Clinical pharmacology, Faculty of Medicine,
Trakia University, 6000 Stara Zagora, Bulgaria*

**Department of General and Clinical pathology, Faculty of Medicine,
Trakia University, 6000 Stara Zagora, Bulgaria*

Corresponding author

Dr. Zhivka Tsokeva

Faculty of Medicine, Trakia University

6000 Stara Zagora, Bulgaria

e-mail: zhivka_tsokeva@trakia-uni.bg

Abstract

Vitamin D is a prohormone involved in many biological processes. In addition to the main effect of vitamin D on calcium-phosphorus metabolism there is growing evidence of its immunomodulatory effect, as well as effects on cell proliferation, differentiation and apoptosis. A link has been established between serum vitamin D levels and the development of some systemic diseases. Vitamin D deficiency has been established in autoimmune diseases, malignancies, cardiovascular and metabolic disorders. The serum concentration of vitamin D depends largely on some external factors such as diet, skin type, geographical latitude, which partly explain the interindividual differences in vitamin D status. Genetic polymorphisms, mainly related to its metabolism, are important for the concentration of vitamin D. Polymorphic variants of genes involved in cholesterol synthesis (DHCR7), hydroxylation (CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1), vitamin D transport (GC) and vitamin D receptor (VDR) have been described. Polymorphisms of CYP2R1 and GC genes appear to be the most important. The polymorphisms rs10741657 and rs10766197 of the CYP2R1 as well as rs7041 and rs4588 of the GC genes are functional and the genotype may determine a low concentration of vitamin D. Knowledge of genetic determinants of human vitamin D status contributes to the elucidation of the pathogenesis of a number of diseases and to the identification of at-risk population. Genetic polymorphisms can explain both population differences in vitamin D levels and variations in the individual response to vitamin D supplementation.

Key words: *vitamin D deficiency, genetic polymorphisms*

Въведение

Витамин Д е секостероиден прохормон, участващ в множество биологични процеси. Витамин Д съществува като две изоформи - ергокалциферол (витамин Д₂) и холекациферол

(витамин Д₃). Сравнително малко количество витамин Д постъпва чрез храната (под формата на витамин Д₂ и/или Д₃). Физиологично, човешкият организъм си набавя основната част витамин Д чрез ендогенен синтез на холекациферол в кожата под влияние на слънчевата UVB светлина ($\lambda=270-300$ nm). Както ендогенно синтезираният, така и постъпилият с храната витамин Д се подлагат на двустъпална 25-хидроксилация, при която се получават активни метаболити. Първото метаболитно стъпало се осъществява от чернодробната 25-хидроксилаза (CYP2R1), която превръща витамин Д в 25-хидроксивитамин Д (25(OH)D, калцидиол). 25(OH)D е основната циркулаторна форма на витамин Д в кръвта и се използва като клиничен маркер за човешкия витамин Д-статус. Следващото метаболитно стъпало се катализира от 25(OH)D-1 α -хидроксилаза (CYP27B1), която превръща 25(OH)D в 1,25-дихидроксивитамин Д (1,25(OH)2D, калцитриол). Този метаболитен процес се осъществява основно в бъбреците, но и в други тъкани, притежаващи α -хидроксилазна активност. 1,25(OH)2D е биологично активната форма на витамин Д. Той изпълнява своите биологични функции взаимодействайки със специфичен нуклеарен витамин Д-рецептор (VDR) с последващо регулиране на генната транскрипция.

Ефектите на витамин Д върху калциево-фосфорната обмяна и костната хомеостаза са известни отдавна. Нарастват доказателствата за значението на витамин Д в множество други физиологични процеси, свързани с потенциалната му имуномодулаторна роля, както и с влиянието му върху клетъчната пролиферация, диференциация и апоптоза (1,6,17,25).

Ниското серумно ниво на 25(OH)D, дефинирано като дефицит (< 20 ng/ml) или недостатъчност (< 30 ng/ml), е широко разпространен проблем в световен мащаб (16, 26, 41). Установена е връзка между серумното ниво на витамин Д и развитието на някои системни заболявания. Дефицит на витамин Д е установен при редица автоимунни заболявания като ревматоиден артрит, множествена склероза и болест на Крон (4, 11, 17, 20). Ниски нива на витамин Д се установяват по-често при пациенти с артериална хипертония, захарен диабет и други сърдечно съдови и метаболитни увреждания (5, 14, 29). Данните за връзката между недостига на витамин Д и риска от злокачествени заболявания са противоречиви. Публични са доказателствата за ролята на витамин Д при злокачествени заболявания на колон, простата и млечна жлеза (17, 37, 38). Установена е асоциация между дефицита на витамин Д и развитието на дихателни и други инфекциозни заболявания, вкл. и ковид 19 (2, 13).

Серумната концентрация на 25(OH)D зависи до голяма степен от външни фактори като начин на хранене (диета), тип кожа, географска ширина, слънцеизлагане и др. Влиянието на външните фактори обяснява само частично интериндивидуалните различия в човешкия витамин Д статус (34). Редица генетични полиморфизми, касаещи предимно метаболизма на витамин Д имат значение за концентрацията на витамин Д, независимо от влиянието на външни фактори (26). Генетичните полиморфизми са унаследени изменения в геномната секвенция в повече от 1% от популацията, които могат да променят експресията или функцията на гените и следователно да въздействуват върху някои биологични процеси и върху предразположението към различни болести. Проучвания сред близнаци и семейства установяват, че унаследяването на нивата на витамин Д варира между 23% и 80% (8, 40). В научната литература е описана потенциалната роля на повече от 30 гена, повлияващи серумните нива на витамин Д при хора. Касае се обикновено за single nucleotide polymorphisms (SNPs), асоциирани с ниски нива на серумен 25(OH)D (32, 33).

Установено е значението на полиморфните варианти на гени, участващи в синтеза на холестерол (DHCR7 ген), хидроксилирането (CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1 гени) и транспорта на витамин Д (GC ген). Множество проучвания се фокусират върху полиморфизмите на VDR гена (6, 24, 26, 34, 39). Според мащабното геномно проучване GWAS (Genome-Wide

Association Study), включващо приблизително 30 000 европейци, разпределени в 15 кохорти основно значение за човешкия витамин Д-статус имат генетични полиморфизми на GC и CYP2R1 гените (39).

Генетични полиморфизми, повлияващи транспорта и метаболизма на витамин Д

GC генът (group-specific component gene), локализиран върху хромозома 4 (4q13.3) кодира синтеза на витамин Д-свързващия протеин (vitamin D binding protein, DBP). DBP се синтезира в черния дроб и е основният преносител на витамин Д, свързващ около 90% от циркулиращия 25(OH)D. Най-добре проучени са полиморфизмите rs7041 и rs4588. Според GWAS полиморфните варианти rs7041 и rs4588 са асоциирани с по-ниски нива на DBP и ниски серумни концентрации на витамин Д (39). Нивото на DBP има значение, както за доставката на 25-OHD и 1,25(OH)2D до таргетните тъкани, така и за клирънса на витамин Д. Намаленото количество на DBP води до увеличаване на свободна фракция на 25(OH)D, която е скорост-лимитиращ фактор за образуването на активен 1,25(OH)2D. (39)

CYP2R1-генът е локализиран върху хромозома 11 (11p15.2). Генетичните полиморфизми на CYP2R1 гена са свързани с влияние върху експресията на микрозомалната 25-хидроксилаза (CYP2R1) (23). CYP2R1 катализира превръщането на екзогенно приетия с храната и на синтезирания в кожата витамин Д до 25(OH)D. При оценка на генетичния риск в няколко проучвания е установено, че полиморфизмите rs10741657 и rs10766197 на CYP2R1 са функционални и генотипът може да определя по-ниска концентрация на витамин Д (7, 16, 26, 30, 39) Генетични полиморфизми, свързани с витамин Д могат да доведат до вариации в отговора на организма при суплементация с витамин Д (3). Khayyat-zadeh et al. установяват, че генетични полиморфизми на CYP2R1 имат значение за индивидуалния отговор на здрави индивиди към суплементация с високи дози холекациферол (19).

CYP27B1-генът, локализиран върху хромозома 12 (12q14.1) кодира експресията на 1- α -хидроксилазата, необходима за превръщането на 25(OH)D в активен 1,25(OH)2D. Според няколко популационни проучвания rs10877012 полиморфизъм е асоцииран с ниски серумни концентрации на витамин Д (6, 30, 35). Все още не е ясно по какъв начин този полиморфизъм повлиява серумните нива на витамин Д (6).

CYP24A1 генът е локализиран върху хромозома 20 (20q13.2). CYP24A1 генът е отговорен за синтеза на ензима 24-хидроксилаза, катализиращ инактивацията на 25(OH)D и 1,25(OH)2D. Проведените генетични проучвания не установяват връзка между полиморфни вариации на CYP24A1 и концентрацията на витамин Д при здрави хора (9, 26). Съществуват данни, че полиморфизмите на CYP24A1-гена имат отношение към нарушения в метаболизма и статуса на витамин Д при пациенти с хронични бъбречни заболявания (28).

DHCR7- генът, позициониран върху хромозома 11 (11q13.4) кодира синтеза на ензима 7-дехидрохолестерол редуктаза (DHCR7), катализираща превръщането на 7-дехидрохолестерол (7-DHC) в холестерол. 7 DHC (провитамин Д₃) е прекурсор за синтеза на витамин Д₃ в кожата. Рядка мутация на DHCR7 ген води до синдрома на Smith-Lemli-Opitz (SLOS), за който е характерна намалена активност DHCR7, натрупване на 7-DHC, нисък холестерол, множество вродени аномалии, забавен растеж и развитие (36). Данните за витамин Д статуса при пациенти със SLOS все още са недостатъчни, но се предполага, че DHCR7 е тясно свързан с циркулиращия 25-OH D. Според Rossi et al., при пациенти със SLOS метаболизмът на витамин Д е своеобразен и ги предпазва от витамин Д интоксикация. Обсъжда се възможността намалената трансформация на 7DHC във витамин Д₃ да се дължи на намалено слънцеизлагане вследствие фоточувствителността, характерна за пациентите със SLOS (31).

Генетични полиморфизми, повлияващи VDR

VDR принадлежи към нуклеарните рецептори за стероидни хормони. VDR рецепторите са широко разпространени в различните тъкани на човешкия организъм. Свързвайки 1,25(OH)₂D, VDR функционира като транскрипционен модулатор. Експресията на VDR се кодира от VDR ген, локализиран върху хромозома 12 (12q.13.11). Описани са повече от 14 полиморфизма на VDR гена. Най-добре проучени са полиморфизми FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) и TaqI (rs731236) (12), за които съществуват данни, че са асоциирани с определени витамин Д-зависими злокачествени (15, 18), метаболитни (10, 27, 41) и автоимунни заболявания (12, 32). Установено е връзка между FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232), и TaqI (rs731236) и риска от развитие на псориазис вулгарис (21, 22).

Заклучение

Натрупването на познания за генетичните детерминанти на човешкия витамин Д статус би допринесло за изясняване патогенезата на редица заболявания, както и за идентификацията на рисковите популации. Полиморфизмите на гени, свързани с витамин Д, могат да обяснят не само популационни разлики във витамин Д статуса, но и вариации в отговора на организма при суплементация с витамин Д. Необходими са допълнителни проучвания за намесата на генетичната предиспозиция и индивидуалния отговор както към витамин Д суплементацията.

Благодарности

Публикацията е реализирана с помощта на НИП8/2019, МФ, ТрУ.

Използвана литература

1. Al Dhubaibi M. Association between vitamin D deficiency and psoriasis: An exploratory study. *International Journal of Health Sciences*, 12(1): 33 - 39, 2018.
2. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health*, 13: 1373 - 1380, 2020.
3. Barry E, Rees J, Peacock J, Mott L, Amos C, Bostick R, Figueiredo J, Ahnen D, Bresalier R, Burke C, Baron J. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D₃ supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(10): E2133 - 137, 2014.
4. Bischoff - Ferrari H, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis International*, 21(7):1121 - 1132, 2010.
5. Brandenburg V, Vervloet M, Marx N. The role of vitamin D in cardiovascular disease: from present evidence to future perspectives. *Atherosclerosis*, 225(2): 253-263, 2012.
6. Dastani Z, Li R, Richards B. Genetic regulation of vitamin D levels. *Calcified Tissue International*, 92(2): 106 - 117, 2013.
7. Duan L, Xue Z, Ji H, Zhang D, Wang Y. Effects of CYP2R1 gene variants on vitamin D levels and status: A systematic review and meta-analysis. *Gene*, 678; 361 - 369, 2018.
8. Engelman C, Fingerlin T, Langefeld C, Hicks P, Rich S, Wagenknecht L, Bowden D, Norris J. Genetic and environmental determinants of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels in Hispanic and African Americans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 3:3381 - 3388, 2008.
9. Engelman C, Meyers K, Iyengar S, Liu Z, Karki C, Igo R, Truitt B, Robinson J, Sarto G, Wallace R, Blodi B, Klein M, Tinker L, LeBlanc E, Jackson R, Song Y, Manson J, Mares J, Millen

- A. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Journal of Nutrition*, 143: 17 - 26, 2013.
10. Filus A, Trzmiel A, Kuliczowska-Płaksej J, Tworowska U, Ledrzejuk D, Milewicz A, Medras M. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. *Aging Male*, 11(3): 134 - 139, 2008.
 11. Forouhi N, Ye Z, Rickard A, Khaw K, Luben R, Langenberg C, Wareham N. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)- Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*, 55(8): 2173 - 2182, 2012.
 12. Gado K, Gado T; Samie R, Khalil N, Emam S, Fouad H. Clinical significance of vitamin D deficiency and receptor gene polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. *Egyptian Rheumatologist*, 39: 159 – 164, 2017.
 13. Ginde A, Mansbach J, Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, 169: 384 - 390, 2009.
 14. Harinarayan C. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones*, 13: 163 - 181, 2014.
 15. Holick C, Stanford J, Kwon E, Ostrander E, Nejentsev S, Peters U. Comprehensive Association Analysis of the Vitamin D Pathway Genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers*, 16(10): 1990 – 1999, 2007.
 16. Holick M, Chen T. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87:1080S - 1086S, 2008.
 17. Hossein-nezhad A, Holick M. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clinic Proceedings*;88(7): 720 - 55, 2013.
 18. Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita H, Van Duijnhoven F, Ferrari P, Slimani N, Jansen E, Pischon T, Rinaldi S, Tjonneland A, Overvad K, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, Engel P, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Fisher E, Trichopoulou A. Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiology Biomarkers*, 18: 2485 - 2491, 2009.
 19. Khayyat-zadeh S, Mehramiz M, Esmaeily H, Mirmousavi S, Khajavi L, Salehkhani F, Hanachi P, Bahrami-Taghanaki H, Eslami S, Vatanparast H, Gordon A, Avan A, Ghayour-Mobarhan M. A variant in CYP2R1 predicts circulating vitamin D levels after supplementation with high-dose of vitamin D in healthy adolescent girls. *Journal of Cellular Physiology*, 234: 13977 - 13983, 2019.
 20. Khazai N, Judd S, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Current Rheumatology Reports*, 10(2): 110 - 117, 2008.
 21. Li J, Sun L, Sun J, Yan M. Pooling analysis regarding the impact of human vitamin D receptor variants on the odds of psoriasis. *BMC Medical Genetics*, 20(161): 1 – 15, 2019.
 22. Liu J, Wang W, Liu K, Wan D, Wu Z, Cao Z, Luo Y, Xiao C, Yin M. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with psoriasis susceptibility and the clinical response to calcipotriol in psoriatic patients. *Experimental Dermatology*, 29(12): 1186 – 1190, 2020.

23. Maodobra, M. The Role of Single Nucleotide Polymorphisms of Untranslated Regions (Utrs) in Insulin Resistance Pathogenesis in Patients with Type 2 Diabetes. In *Medical Complications of Type 2 Diabetes*; Croniger, C.; IntechOpen: London, UK, 2011.
24. McGrath J, Saha S, Burne T, Eyles D. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121: 471 - 477, 2010.
25. Momekov G, Voynikov Y, Peikov P. Cholecalciferol (vitamin d3) – pharmacological properties, therapeutic utility and potential new fields of clinical application. *Pharmacia*; 63(1): 29 - 66, 2016.
26. Nissen J, Rasmussen L, Ravn-Haren G, Andersen E, Hansen B, Andersen R, Mejborn H, Madsen K, Vogel U. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults. *PLoS One*, 9(2): e89907, 2014.
27. Ortlepp J, Lauscher J, Hoffmann R, Hanrath P, Joost H. The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetic Medicine*, 18(10): 842 - 845, 2001.
28. Petkovich M, Jones G. CYP24A1 and kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 20: 337 - 344, 2011.
29. Plum L, DeLuca H. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature Review Drug Discovery*, 9(12): 941 - 955, 2010.
30. Ramos-Lopez E, Kahles H, Weber S, Kukic A, Penna-Martinez M, Badenhoop K, Louwen F. Gestational diabetes mellitus and vitamin D deficiency: genetic contribution of CYP27B1 and CYP2R1 polymorphisms. *Diabetes Obesity Metabolism*, 10: 683 - 685, 2008.
31. Rossi M, Federico G, Corso G, Parenti G, Battagliese A, Frascogna AR, Della Casa R, Dello Russo A, Strisciuglio P, Saggese G, Andria G. Vitamin D status in patients affected by Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28:69 - 80, 2005.
32. Ruiz-Ballesteros A, Meza-Meza M, Vizmanos-Lamotte B, Isela Parra-Rojas I, Cruz-Mosso U. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21: 9626, 2020.
33. Sepulveda-Villegas, M.; Elizondo-Montemayor, L.; Trevino, V. Identification and analysis of 35 genes associated with vitamin D deficiency: A systematic review to identify genetic variants. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 196: 105516, 2020.
34. Shea M, Benjamin E, Dupuis J, Massaro J, Jacques P, D'Agostino R Sr, Ordovas J, O'Donnell C, Dawson-Hughes B, Vasan R, Booth S. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63: 458 - 464, 2009.
35. Signorello L, Shi J, Cai Q, Zheng W, Williams S, Long J, Cohen S, Li G, Hollis B, Smith J, Blot W. Common variation in vitamin D pathway genes predicts circulating 25-hydroxyvitamin. *PLoS One*, 6(12): e28623, 2011.
36. Tint G, Irons M, Elias E, Batta A, Frieden R, Chen T, Salen G. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *New England Journal of Medicine*, 330: 107 - 113, 1994.
37. Vanoirbeek E, Krishnan A, Eelen G, Verlinden L, Bouillon R, Feldman D, Verstuyf A. The anti-cancer and anti-inflammatory actions of 1,25(OH)2D3. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 25(4): 593-604, 2011.

Science & Technologies

38. Vieth R. Vitamin D nutrition and its potential health benefits for bone, cancer and other conditions. *Journal of Nutrition and Environmental Medicine*, 11: 275 - 291, 2001.
39. Wang T, Zhang F, Richards J, Kestenbaum B, van Meurs J, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*, 376(9736):180-188, 2010.
40. Wjst M, Altmuller J, Braig C, Bahnweg M, Andre E. A genome-wide linkage scan for 25-OH-D3 and 1,25-(OH)₂D₃ serum levels in asthma families. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 103: 799 - 802, 2007.
41. Zaki M, Kamal S, Basha W, YounessEzzat W, El-Bassyouni H, Amr K. Association of vitamin D receptor gene polymorphism (VDR) with vitamin D deficiency, metabolic and inflammatory markers in Egyptian obese women. *Genes and Diseases*, 4: 176 - 182, 2017.