


Associação entre polimorfismos no gene que codifica o receptor de vitamina D, perfil lipídico e parâmetros antropométricos em idosos brasileiros

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.016-010>

Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes

Doutora, Docente do Departamento de Nutrição/UFPI

Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho

Doutora, Docente do Departamento de Nutrição, Tutora do Programa de Educação Tutorial/UFPI.

Gabriella Magalhães Silva

Estudante do Curso de Nutrição, Bolsista do PIBIC/CNPq/UFPI

Gleyson Moura dos Santos

Doutor, Professor Professor do Centro Universitário Facid Wyden

Maria Eduarda Raielly da Silva

Estudantes do Curso de Nutrição, bolsistas dos Programa de Educação Tutorial/UFPI

Elane Natielly da Conceição Silva

Estudantes do Curso de Nutrição, bolsistas dos Programa de Educação Tutorial/UFPI

Nauale Lopes de Araújo

Estudantes do Curso de Nutrição, bolsistas dos Programa de Educação Tutorial/UFPI

Lynda Sthefanny Alves dos Santos

Estudantes do Curso de Nutrição, bolsistas dos Programa de Educação Tutorial/UFPI

Laura Beatriz Guimarães Sousa

Estudantes do Curso de Nutrição, bolsistas dos Programa de Educação Tutorial/UFPI

Gleicer Vívian da Silva Lodoro

Estudantes do Curso de Nutrição - Centro Universitário Facid Wyden

Ruth Hellen do Nascimento Gomes

Estudantes do Curso de Nutrição - Centro Universitário Facid Wyden

Sarah Celeste Rodrigues de Sousa Val

Estudantes do Curso de Nutrição - Centro Universitário Facid Wyden

RESUMO

Polimorfismos no gene do receptor de vitamina D estão associados com as gravidades de várias doenças, incluindo excesso de peso e doenças cardiovasculares. Além disso, a vitamina D é um determinante importante para a saúde e apresenta diversas funções na homeostase óssea e em vários mecanismos fisiológicos e metabólicos. Nessa perspectiva, este estudo teve como objetivo avaliar se há associação entre as variantes genéticas FokI (rs2228570) e BsmI (rs1544410) com marcadores metabólicos circulantes do perfil lipídico e medidas antropométricas em idosos. Trata-se de um estudo transversal realizado com 173 idosos de Teresina, Piauí, Brasil, cuja caracterização sociodemográfica e de saúde ocorreu por entrevista. A 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] foi dosada por quimiluminescência. Os valores de corte utilizados como referência para os lipídios séricos foram da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. A genotipagem se deu pela técnica do polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição. Os resultados demonstraram que não houve diferenças significativas estatisticamente entre a associação dos polimorfismos do gene VDR FokI e BsmI com o IMC, pressão arterial e concentrações de vitamina D. No entanto, os idosos portadores do genótipo BsmI, especificamente os heterozigotos Bb foram associados com valores mais baixos de triglicerídeos e HDL-colesterol.

Palavras-chave: Dislipidemias, Vitamina D, Polimorfismo, Receptor de Vitamina D.

1 INTRODUÇÃO

A maioria das funções biológicas da forma ativa da vitamina D são mediadas pelo receptor nuclear VDR que regula a transcrição de genes alvo. Esse receptor é encontrado em vários órgãos, o que implica numa ação ampla da vitamina D, na regulação de muitos processos fisiológicos e metabólicos, com importante repercussão na saúde humana.

O gene VDR está localizado no cromossomo 12q12-q14 e compreende 11 exons e 11 íntrons, com mais de 600 polimorfismos de nucleotídeo único identificados (SNPs) em sua região codificadora, no entanto, o FokI (rs2228570) e o BsmI (rs1544410), localizados no íntron 8, são indiscutivelmente, os SNPs mais estudados. Variantes do gene VDR tem o potencial de influenciar resultados biológicos (Abouzid et al., 2018; Jolliffe et al., 2016), como demonstrado seu efeito nos músculos esqueléticos independente da vitamina D, e a diminuição da expressão da proteína VDR é relacionada ao desenvolvimento de várias doenças e ao envelhecimento (Manuel et al., 2018).

Estudos tem relacionado a deficiência de vitamina D com a maior prevalência de obesidade abdominal e/ou dislipidemias em diversas populações, onde as concentrações sanguíneas dessa vitamina apresentaram-se inversamente associadas ao perfil lipídico aterogênico (Cheng et al 2010; Jorde et al., 2010; Skaaby et al., 2012; Ponda et al., 2012; Wang et al., 2016). Esse tipo de associação tem sido motivo de preocupação, uma vez que, a expressão de alguns genes relacionados ao metabolismo dos lipídeos é regulada pelo calcitriol (Ramagopalan et al., 2010) e, alguns são ativados pelo VDR (Martínez-Sena et al., 2020), demonstrando que tanto o estado de vitamina D quanto a função do VDR tem o potencial para afetar as expressões genéticas associadas ao metabolismo lipídico (Mei et al., 2022).

No entanto, para cada um dos parâmetros lipídicos, como os triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL), os resultados são inconsistentes, como sugerido por Dibaba 2019; Wang et al., 2012 em estudo com humanos e meta-análises.

Ao se verificar o efeito dos polimorfismos no Índice de Massa Corporal (IMC), os genótipos ff/FF (FokI) e Bb/BB (BsmI) e os alelos F e B se relacionaram com maior IMC (De Oliveira, 2018; Swapna et al., 2011). Outro trabalho revelou associação entre as concentrações séricas de 25(OH)D, SNPs do VDR (FokI e BsmI) com estado nutricional (Bienertová-Vasku et al., 2017).

Embora, pesquisas indiquem interações genéticas entre o VDR e o perfil lipídico, alterações antropométricas, desenvolvimento do excesso de peso e doenças associadas os resultados não são consistentes. Nesse cenário, o objetivo desse trabalho foi avaliar se há associação entre as variantes genéticas FokI (rs2228570) e BsmI (rs1544410) com marcadores metabólicos circulantes do perfil lipídico e medidas antropométricas em idosos.

2 METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo é um recorte da tese de doutorado intitulada “Estado nutricional global da pessoa idosa: Associação com fatores sociodemográficos, Status de Vitamina D, hipertensão arterial e polimorfismos genéticos” do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição (PPGAN) da Universidade Federal do Piauí(UFPI).

2.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Para este estudo os dados correspondem a uma amostra composta por 173 (cento e setenta e três) idosos de ambos os sexos, residentes na cidade de Teresina, Piauí, Brasil, onde estão incluídas apenas as variáveis definidas para atender aos objetivos desta pesquisa.

2.3 SELEÇÃO DE AMOSTRA

Os idosos com idade igual ou superior a 60 anos foram selecionados por meio de amostra aleatória a partir do banco de dados de identificação dos idosos. O cálculo da amostra foi baseado na estimativa do desvio padrão de 9,3 ng/mL de 25(OH)D, do estudo de base populacional com idosos de São Paulo, adotando-se o intervalo de confiança de 95% e erro de 1,39 ng/mL. A distribuição do número de indivíduos foi calculada de acordo com a proporção dos idosos cadastrados em cada zona de atendimento de saúde, ficando assim distribuídos: Centro-Norte (32,6%; n=59), Leste-Sudeste (32,1%; n=58) e Sul (35,1%; n=64). A coleta de dados ocorreu entre o ano de 2017 e 2018, no domicílio, dos idosos selecionados aleatoriamente a partir da listagem fornecida pelas unidades de saúde.

2.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

Para avaliação antropométrica foram aferidos peso (kg) e altura (cm) de acordo com as recomendações de Chumlea; Roche; Steinbaugh (1985). A circunferência da cintura (CC), foi obtida através da medição da região abdominal, em seu menor perímetro e foi classificada conforme recomendado pela Organização Mundial de Saúde (2000): sem risco (< 94 cm para homens e < 80cm para mulheres); risco aumentado (> 94 cm para homens e > 80cm para mulheres) e risco muito aumentado (> 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres).

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado pela divisão do peso em quilogramas pela estatura em metros elevada ao quadrado. A classificação do estado nutricional foi de acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (2002) para a pessoa idosa, que considera os seguintes valores e classificação: baixo peso ($\leq 23 \text{ kg/m}^2$), eutrofia (> 23 e $< 28 \text{ kg/m}^2$), excesso de peso (≥ 28 e $< 30 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

2.5 AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Inicialmente, a hipertensão arterial foi definida com base no diagnóstico médico e uso de medicamentos anti-hipertensivos referidos pelos pacientes. Em complemento, foi realizada a aferição em triplicata da medida da pressão sanguínea diastólica e sistólica (mmHg), conforme preconizado pela Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC (2021), utilizando-se um estetoscópio e um esfigmomanômetro aneróide da marca Premium[®].

2.6 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

A coleta de sangue foi realizada por uma técnica de enfermagem com experiência na área, nas dependências da Unidade Básica de Saúde (UBS) ao qual o idoso era cadastrado ou no domicílio do participante. O agendamento foi feito por ligação telefônica, com antecedência de uma semana. Os indivíduos receberam orientações, seguindo um roteiro padronizado, incluindo: jejum de 8 horas de alimentos e bebidas não alcólicas, jejum de 72 horas para bebidas alcólicas e não realização de atividades físicas ou esforços físicos no dia agendado para a coleta.

Para a avaliação bioquímica foram coletados uma amostra de 10 mL de sangue por punção venosa, em tubos de ensaio de plástico com tampa de polietileno a vácuo (tipo *vacutainer*), com gel separador, utilizando seringas plásticas descartáveis, agulhas de aço inoxidável e estéreis. Foram utilizados tubos sem anticoagulante para determinação do perfil lipídico e com EDTA para avaliar a vitamina D e os polimorfismos genéticos. O transporte para o laboratório ocorreu imediatamente após a colheita, sob refrigeração, em caixa de isopor fechada com gelo. As análises das amostras ocorreram no dia da coleta, em laboratório privado especializado de acordo com os métodos padronizados pelo laboratório, utilizando-se um analisador de imunoensaios (Architect c8000).

As concentrações séricas de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicérides (TG) foram determinadas por meio do método enzimático colorimétrico, utilizando os kits Labtest[®]. A fração de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculada de acordo com a fórmula de Friedwald, Levy & Fredrickson (1972): $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$.

A vitamina D foi dosada pelo método Diasorin LIAISON TM (USA). O ensaio padronizado é fundamentado no reconhecimento das proteínas de ligação da vitamina D por meio da quimioluminescência. A hipovitaminose D foi definida quando as concentrações de 25(OH)D foram < 30 ng/mL e a suficiência ocorreu quando foi ≥ 30 ng/mL, tomando-se como base os intervalos de referência estratificado para o público idoso segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2018).

2.7 GENOTIPAGEM

O DNA genômico do sangue periférico foi extraído por meio do kit QIAGEN. Avaliação da pureza e qualidade, foram definidas após quantificação no espectrofotômetro NanoDrop 2000, cuja razão 260/280 deveria ser $\geq 1,8$ e ter banda definida em gel de agarose a 1,5%. As amostras de DNA foram normalizadas para 20ng e a reação em cadeia da polimerase (PCR) convencional foi realizada em termociclador Bioer Gene Pro[®]. e para a PCR utilizou-se 5 μ L de master mix Solis BioDyne 5xFIREPol[®] e 0,8 μ L de iniciadores Forward e Reward, para cada os SPNs. Em todas as amostras testou-se o gene endógeno (GADPH) e nas reações incluiu-se controle negativo.

Os produtos amplificados na PCR do BsmI (825 pb) e FokI (265 pb) foram visualizados em gel de agarose a 1,5% em luz UV em fotodocumentador MiniBIS Pro. Para determinação dos genótipos dos SNPs, as amostras foram submetidas à restrição, pelo método Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), com uso de 1 μ L da fast digest enzyme para o FokI, e para o BsmI. Os produtos da digestão do FokI foram submetidos a eletroforese em gel de poliacrilamida a 8% (80 v) e os do BsmI em gel de agarose a 1,5% (100v). Para coloração dos géis e posterior visualização dos fragmentos de DNA usou-se o brometo de etídio.

2.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados e calculados pelo software aplicativo *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* na versão 22.0, que fez a apuração dos dados com apresentação dos resultados em tabelas expressas em números e percentuais para as variáveis categóricas. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado pelo qui-quadrado, sendo considerado desequilíbrio quando $p < 0,05$.

Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas de tendência central (médias) e de dispersão (desvio-padrão). Para comparação da média de uma variável contínua em dois grupos independentes, foi realizado o Teste t-Student. Utilizou-se o teste qui-quadrado Pearson para avaliar diferenças entre as variáveis. Nos casos em que mais de 25% das células apresentaram valores inferiores a 5, aplicou-se o Teste Exato de Fisher. Assim, na seção de resultados, são especificados os métodos estatísticos utilizados para cada uma das variáveis apresentadas. Para os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi 5% ou $p < 0,05$.

2.9 ASPECTOS ÉTICOS

A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI foi obtida no projeto original (parecer no. 2.216.538).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E ANTROPOMÉTRICAS DOS IDOSOS

A amostra estudada foi formada por 173 idosos, de ambos os sexos, com idade entre 60 e 93 anos, faixa etária predominante 60 a 70 anos (52,6%). Dentre os idosos, a maioria era do sexo feminino (68,2%), refletindo o fenômeno da feminização da velhice, ou seja, uma maior proporção de mulheres que de homens, principalmente em idades mais avançadas. Em todas as regiões do mundo, a proporção de mulheres ultrapassa a metade da população idosa (Cortez et al., 2019; Ferreira et al., 2018) e isso precisa ser considerado nos estudos sobre envelhecimento.

Os dados referentes às variáveis do estudo estão descritos na tabela 1. A média de idade foi de aproximadamente 72 e 70 anos para homens e mulheres, respectivamente. Em relação ao IMC verificou-se que a média se manteve parecida para ambos os sexos, em torno de 24 kg/m², observando-se uma predominância de valores adequados. Vale ressaltar que o excesso de peso e obesidade esteve presente em 20,2% dos idosos (Dados não mostrados em tabela).

A medida da circunferência cintura foi maior no sexo masculino assim como no estudo de Alves et al. (2021), estando dentro da categoria de risco aumentado (97,99 cm), já o valor médio das mulheres apresentou risco muito aumentado (93,67 cm), de acordo com a classificação da OMS (2000).

Tabela 1. Média e desvio padrão das variáveis estudadas no grupo de idosos. Teresina, PI, 2020-2021.

Variáveis	Sexo	N	Média	Desvio Padrão	Valor de p*
Idade	Mas	55	72,35	8,44	0,296
	Fem	118	70,95	7,44	
IMC	Mas	55	24,90	4,24	
	Fem	118	24,30	4,95	0,421
Circunferência Abdominal	Mas	55	97,99	9,09	
	Fem	118	93,67	12,11	0,020
Pressão Arterial Sistólica	Mas	55	135,85	14,95	
	Fem	118	136,16	20,98	0,91
Pressão Arterial Diastólica	Mas	55	84,05	9,92	
	Fem	118	82,91	8,22	0,426
HDL	Mas	55	47,80	8,20	
	Fem	118	49,75	10,74	0,234
Colesterol Total	Mas	55	224,61	36,84	
	Fem	118	191,27	38,53	<0,001
Triglicerídeos	Mas	55	173,61	40,12	
	Fem	118	147,28	56,11	0,001
LDL	Mas	55	141,88	32,92	
	Fem	118	112,19	33,35	<0,001
25-Hidroxivitamina D	Mas	55	35,02	15,64	
	Fem	118	23,84	10,97	<0,001

Legenda: Mas: Masculino; Fem: Feminino; IMC: Índice de Massa Corporal; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; * Teste t de Student. Fonte: Dados da pesquisa.

Ademais, a categorização dos dados de CC apontaram que 41,8% dos homens apresentaram, risco aumentado e 30,9% de risco muito aumentado. Já paraas idosas, os valores foram de 9,3% e 75,4%, respectivamente (Dados não mostrados em tabela). Jansen et al. (2020) e Souza et al. (2013) explicam que além do aumento do tecido adiposo, no envelhecimento também ocorre uma redistribuição da gordura abdominal, assim, com o aumento da idade, a gordura subcutânea torna-se mais centralizada, levando ao aumento na gordura abdominal, fato observado na população em questão.

O acúmulo de gordura na região abdominal é um importante fator de risco para diversas doenças, sendo esse diferenciado quando comparado a outras formas de distribuição de gordura corporal (Da Silva et al., 2017; Rocha, 2013). Existe uma correlação da medida da circunferência da cintura com o desenvolvimento de dislipidemia, hipertensão arterial e resistência insulínica, além de associação com alteração em exames bioquímicos (Bueno et al., 2017; Rossi; Caruso; Galante, 2015).

Valores semelhantes foram verificados por Oliveira et al. (2014), em um estudo com 359 idosos de Teresina-PI, assistidos por equipes da estratégia Saúde da Família (ESF), onde a média do IMC dos idosos foi 25,2 para ambos os sexos, e uma maior porcentagem de homens com peso elevado se comparado com as mulheres, 33,8% e 29,5%, respectivamente. E valores semelhantes de circunferência abdominal foram observados nos homens, sendo a média 96,8 cm. Mas, ao contrário do presente estudo, as mulheres idosas apresentaram maior média nos valores de circunferência abdominal, sendo 98,5 cm.

Ainda em relação a tabela 1 observa-se que a média dos valores de Pressão Sistólica e Diastólica (mm Hg) se mostraram normais em ambos os sexos, e não houve diferença estatística entre homens e mulheres. A hipertensão arterial ocorreu em mais da metade dos idosos (56,1%). Bento, Mambrini e Peixoto (2020) avaliaram fatores associados com hipertensão arterial em adultos mais velhos e relatam que não existe diferença significativa entre homens e mulheres. Contudo, afirmam que geralmente existam maiores índices de hipertensão entre as mulheres e isso pode ser explicado pela maior tendência ao autocuidado e uma maior percepção do seu estado de saúde, ou seja, as mulheres tendem a realizar visitas médicas com uma maior frequência que os homens.

Medeiros (2018) em um estudo realizado com 179 idosos da Paraíba identificou alta prevalência de hipertensão arterial (HA), e observou que os principais fatores associados à HA foram raça/cor não branca e níveis elevados de triglicérides. Em um estudo com 273 idosos em Teresina-PI, Rocha et al. (2020), observaram alterações bioquímicas principalmente em níveis aumentados de triglicérides e PAS, entre ambos os sexos.

Também são mostrados na tabela 1 as médias e desvios padrão do perfil lipídico dos idosos, onde se evidencia que as concentrações de colesterol, triglicérides e LDL-c para o sexo masculino foi significativamente maior, e de HDL-c foi menor. Conforme a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, de 2017, os valores referenciais do perfil lipídico desejáveis para

indivíduos acima de 20 anos (incluindo os idosos) são: CT: < 200; TG: < 150; HDL-c: > 40 e LDL-c: < 100. Portanto, ambos os sexos apresentaram concentrações de HDL desejáveis, os homens apresentaram concentrações de Colesterol Total e Triglicerídeos acima do desejado, em contrapartida aos dados das mulheres, e os dois grupos obtiveram concentrações de LDL-c acima do desejado. Resultados diferentes foram verificados no estudo de Neves-Souza et al. (2015), sendo identificados valores no perfil lipídico acima dos desejáveis mais prevalentes no grupo do sexo feminino.

Alterações nas concentrações séricas de colesterol, triglicérides, LDL-c e HDL-c, estão entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, incluindo a Hipertensão Arterial e aterosclerose (SANTOS; CHIACHIO, 2020; BASIC et al., 2019; GUEDES et al., 2016). Além disso, baixas concentrações de vitamina D está relacionada com o aumento do risco de hiperlipidemia. Uma correlação foi encontrada entre a deficiência de vitamina D e o aumento do colesterol total e da LDL-c.

Por outro lado, foi observado uma diminuição na concentração da HDL-c. No entanto, o mecanismo do efeito hipolipemiante da vitamina D permanece desconhecido. Provavelmente, a vitamina D aumenta o cálcio sérico, aumentando a absorção intestinal de cálcio, que por sua vez, reduz os triglicerídeos séricos por supressão na formação e secreção de triglicerídeos hepáticos. Outra explicação, poder ser através do efeito inibidor da vitamina D nas concentrações séricas de PTH. A baixa concentração desse hormônio pode reduzir os TG aumentando sua absorção periférica.

3.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS E AS VARIÁVEIS ANALISADAS

A distribuição da frequência de características dos genótipos e alelos dos polimorfismos verificados no presente estudo estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição da frequência de características dos genótipos e alelos do SNP do gene VDR.

Característica	N	%
GENÓTIPO		
FF	80	46,2
Ff	79	45,7
ff	14	8,1
ALELO		
F		
f		
GENÓTIPO		
BB	34	19,7
Bb	95	54,9
bb	44	25,4
ALELO		
B		
b		

Fonte: Dados da pesquisa.

A associação entre os genótipos na amostra e as variáveis analisadas: IMC, concentração sérica de vitamina D, valores de pressão arterial e alteração no perfil lipídico dos idosos estão dispostos nas tabelas 3 e 4.

Dos 173 idosos analisados, 20,2% apresentaram excesso de peso ou obesidade, de acordo com o IMC. Desses, pode-se observar uma maior frequência de excesso de peso/obesidade em relação com o genótipo FF (12,7%) (Tabela 3) e o genótipo Bb (10,4%) (tabela 4). No entanto, não foi verificada uma associação estatística significativa (Tabela 3).

Tabela 3. Associação entre os genótipos FokI (rs2228570) e as variáveis antropométricas e clínicas de idosos. Teresina, PI, 2020-2021.

Variáveis	FF n = 80		Ff n = 79		ff n = 14		Totaln=173		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
IMC									
Não obeso	58	33,5%	69	39,9%	11	6,4%	138	79,8%	0,053
Excesso de peso/obesidade	22	12,7%	10	5,8%	3	1,7%	35	20,2%	
Vitamina D									
Insuficiência	57	32,9%	48	27,7%	10	5,8%	115	66,5%	0,381
Suficiência	23	13,3%	31	17,9%	4	2,3%	58	33,5%	
Hipertensão									
Não	37	21,4%	36	20,8%	4	2,3%	77	44,5%	0,484
Sim	43	24,9%	43	24,9%	10	5,8%	96	55,5%	
Dislipidemia									
Não	39	22,5%	46	26,6%	5	2,9%	90	52,0%	0,221
Sim	41	23,7%	33	19,1%	9	5,2%	83	48,0%	

Exato de Fisher. Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 4. Associação entre os genótipos BsmI (rs1544410) e as variáveis antropométricas e clínicas de idosos. Teresina, PI, 2020-2021.

Variáveis	BB n=34		Bb n=95		bb n=44		Totaln=173		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
IMC									
Não obeso	26	15,0%	77	44,5%	35	20,2%	138	79,8%	0,849
Excesso de peso/obesidade	8	4,6%	18	10,4%	9	5,2%	35	20,2%	
Vitamina D									
Insuficiência	24	13,9%	63	36,4%	28	16,2%	115	66,5%	0,811
Suficiência	10	5,8%	32	18,5%	16	9,2%	58	33,5%	
Hipertensão									
Não	14	8,1%	45	26,0%	18	10,4%	77	44,5%	0,705
Sim	20	11,6%	50	28,9%	26	15,0%	96	55,5%	
Dislipidemia									
Não	15	8,7%	49	28,3%	26	15,0%	90	52,0%	0,419
Sim	19	11,0%	46	26,6%	18	10,4%	83	48,0%	

Qui-quadrado. Fonte: Dados da pesquisa.

Alguns estudos mostraram que o FokI e BsmI são variantes genéticas associadas a marcadores de adiposidade (Al-Daghri et al., 2014; Ochs-Balcom, 2011). Enquanto, outros relataram falta de associação (Khan et al., 2016; Maria et al., 2018). Embora algumas variantes do VDR estejam associadas com o IMC e CC elevados, contudo, em relação ao VDR BsmI e FokI também não estiveram relacionados com o IMC e CC nos estudos de Dorjgochoo et al. (2012), Walsh et al. (2016) e Pramono et al. (2021).

Assim, a evidência da relação entre variantes genéticas do VDR e obesidade permanece inconclusiva. Ressalta-se que a adiposidade baseada apenas no IMC não leva em consideração a determinação mais precisa da composição corporal.

Em relação a associação com a concentração plasmática de vitamina D, dos 66,5% que apresentaram insuficiência de vitamina D, observou-se uma maior relação também com os genótipos FF (32,9%) e Bb (36,4%), porém sem associação significativa. Uma não associação desses polimorfismos com concentrações circulantes de vitamina D também foi verificado por Al-Ghafari, Balamash e Al Doghaither (2019). Além disso, Rai et al. (2017) mencionam que pouco se sabe sobre como esses polimorfismos afetam os níveis circulantes de vitamina D.

A associação dos genótipos com os valores de pressão arterial mostrou maior relação dos genótipos FF e Ff, ambos com 24,9%, e dos genótipos Bb (28,9%) com os idosos que apresentaram Hipertensão Arterial. Com a análise da alteração no perfil lipídico, verificou-se que a dislipidemia esteve presente em 48% dos idosos analisados, e desses houve uma maior relação com o genótipo FF (23,7%). A relação da dislipidemia com o polimorfismo BsmI esteve com maior frequência no genótipo Bb (26,6%).

Em todas as variáveis analisadas, a relação com o genótipo avaliado, esteve maior nos genótipos mais frequentes, genótipos “FF” e “Bb”, porém em nenhuma das associações analisadas foi encontrada diferença significativa estatisticamente. Os resultados encontrados diferem de outros estudos que; encontraram associação dos polimorfismos com alterações do perfil lipídico (Jin et al., 2021; Kazemian et al., 2019) e associação entre FokI e o risco de hipertensão (Wang et al., 2013).

A tabela 5 apresenta a relação do perfil lipídico e os genótipos do FokI (rs2228570) e do BsmI (rs1544410). Identificou-se uma relação significativa estatisticamente de triglicerídeos e HDL-c baixo com o genótipo Bb do polimorfismo BsmI. Não houve relação significativa do perfil lipídico com os genótipos do polimorfismo FokI. A literatura ainda é escassa no estudo das variações genéticas relacionadas à via da vitamina D, portanto, a evidência dos achados da presente pesquisa fortalece essa relação. Embora o mecanismo fisiológico responsável pela relação entre vitamina D e o colesterol não está bem esclarecido é importante mencionar que ambas as moléculas têm o mesmo precursor, 7-desidrocolesterol (Grave et al., 2016).

Tabela 5. Perfil lipídico em relação aos genótipos do VDR. Teresina, PI, 2020-2021.

Genótipos	TG N / %	p	CT N / %	p	LDL-c altoN / %	p	HDL-c baixoN / %	p
FokI (rs2228570)								
FF	18 / 22,5		15 / 18,8		9 / 11,3		22 / 27,5	
Ff	13 / 16,5	0,13	14 / 17,7	0,89	11 / 13,9	0,57	18 / 22,8	0,94
ff	7 / 50,0		4 / 28,6		2 / 14,3		3 / 21,4	
BsmI (rs1544410)								
BB	9 / 26,5		7 / 20,6		4 / 11,7		9 / 26,5	
Bb	15 / 15,8	0,01*	14 / 14,7	0,15	10 / 10,6	0,48	30 / 31,6	0,02*
bb	14 / 31,8		12 / 27,3		8 / 18,1		4 / 9,1	

Teste Exato de Fischer. Legenda: TG: Triglicérides; CT: Colesterol total; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Dados da pesquisa

O estudo de Gussago et al. (2016) revelou um impacto significativo dos polimorfismos do gene VDR em uma população mais velha em algumas variáveis medidas no estudo, incluindo o HDL-c. Além disso, os polimorfismos do VDR são conhecidos por ter um impacto no IMC, triglicérides e HDL-c (Carvalho, 2015).

Evidências demonstraram que o polimorfismo BsmI do gene VDR pode estar intimamente associado à dislipidemia. Karonova et al. (2018) e Sangkaew, Nuinoon, Jeenduang (2018) observaram a relação do BsmI com a hipertrigliceridemia. Jin et al. (2021) verificaram que os níveis de HDL-c foram menores nos indivíduos em genótipos de BsmI. Um estudo anterior revelou o achado semelhante de que os genótipos de BsmI estavam associados a menor HDL-c e obesidade, respectivamente (Al-Daghri et al., 2014).

Do ponto de vista biológico, a forma ativa da vitamina D (1,25-diidroxitaminaD) contribui para obesidade e alterações no metabolismo dos lipídeos por vários caminhos, incluindo o aumento de apoptose dos adipócitos; ativação da oxidação do ácido graxo; regulação positiva da expressão da proteína desacopladora e redução da lipólise (Beydoun et al., 2018; Morrison et al., 2005).

O BsmI, posicionado na região 3' do VDR afeta a estabilidade do RNA-m do VDR e sua atividade transcricional. Portanto, qualquer mudança neste eixo, incluindo as concentrações de vitamina D ou na variação dos genes do VDR pode modificar a produção de energia, o metabolismo dos lipídeos e ocasionar o aumento da expressão do VDR nos adipócitos. Além disso, o gene BsmI mais longo e com repetições representam menos estabilidade do RNA-m e redução da tração da proteína VDT, resultando em respostas reduzidas da vitamina como inibição dos adipócitos e diferenciação da massa muscular (Kazemian et al., 2019; Al-Daghri et al., 2014).

Ademais, de acordo com Wang et al (2016) e Sharif-Askari et al (2020) a deficiência de 25(OH)D está associada ao perfil lipídico desfavorável, particularmente HDL-c, sobretudo em pessoas com fatores de risco associados a doenças cardiovasculares, como obesidade, por exemplo. Por outro



lado, o estudo de Gendy et al. (2019) não demonstrou associação entre concentrações de lipídios e polimorfismos VDR. No entanto, a vitamina D está associada a regulação do metabolismo lipídico, oxidação de ácidos graxos e inibição da síntese lipídica (San et al., 2004).

Nesse contexto, Alquaiz et al. (2020) encontrou forte relação entre deficiência de vitamina D e dislipidemia e propôs diversos mecanismos que provavelmente funcionam simultaneamente como o papel da vitamina D em alterar a função das células pancreáticas causando distúrbios metabólicos nas lipoproteínas, eventualmente com maior alteração nos TG e menor nas concentrações de HDL-c. Ademais, a vitamina pode ainda desempenhar um papel na síntese de ácidos biliares no fígado com impacto direto no metabolismo dos lipídios. Essas descobertas sugerem que baixas concentrações de 25(OH)D funcionam como preditor de aumento de lipoproteínas aterogênicas.

Esses desencontros nos resultados dos estudos muitas vezes são totalmente descompreendidos por várias razões tais como: variações de características genéticas, diferentes etnias e áreas geográficas e diferentes indivíduos podem ser expostos a diferentes fatores ambientais, além do desenho dos estudos que pode apresentar limitações ou ser insatisfatório em relação a amostragem e os vieses apresentados. Futuras pesquisas sobre o sequenciamento profundo são necessárias

4 CONCLUSÃO

Observou-se que não houve diferenças significativas estatisticamente entre a associação dos polimorfismos do gene VDR FokI e BsmI com o IMC, pressão arterial e concentrações de vitamina D. No entanto, os idosos portadores do genótipo BsmI, especificamente os heterozigotos Bb foram associados com valores mais baixos de triglicérides e HDL-colesterol. Compreende-se que os resultados desse estudo trazem informações importantes sobre a relação dos polimorfismos no perfil lipídico e sugerem que a presença do alelo Bb pode prever o risco de associação, contudo, mais estudos abordando a mesma temática são necessários para verificar esses resultados em diferentes grupos étnicos.



REFERÊNCIAS

AL-DAGHRI, N. M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity and inflammome activity. *PloS one*, v. 9, n. 7, p. e102141, 2014.

ALIMIRAH, F. et al. Significado funcional do polimorfismo FokI do receptor da vitamina D em células de câncer de mama humano. *PloS one*, v. 6, n. 1, pág. e16024, 2011.

ALVES, L. F. et al. Performance of adiposity indicators in predicting metabolic syndrome in older adults. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 2021.

BASIC, J. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism influences lipid profile in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumat*, v.38, p.117-124, 2019.

BENTO, I. C.; MAMBRINI, J. V. M.; PEIXOTO, S. V. Contextual and individual factors associated with arterial hypertension among Brazilian older adults (National Health Survey-2013). *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 23, 2020.

BEYDOUN, M. A. et al. Vitamin D metabolism-related gene haplotypes and their association with metabolic disturbances among African-American urban adults. *Scientific reports*, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2018.

BIENERTOVÁ -VAŠKŮ, J. et al. Variantes alélicas no gene do receptor de vitamina D associadas a medidas de adiposidade na população da Europa Central. *BMC medical genetics*, v. 18, n. 1, pág. 1-9, 2017.

BUENO, D. R. et al. Abdominal obesity and healthcare costs related to hypertension and diabetes in older adults. *Revista de Nutrição*, v. 30, p. 209-218, 2017.

CARVALHO, L. S. F., SPOSITO, A. C. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: are we ready for that? *Atherosclerosis*, v. 241, n. 2, p. 729-740, 2015.

CORTEZ, A. C. L. et al. Aspectos gerais sobre a transição demográfica e epidemiológica da população brasileira. *Enfermagem Brasil*, v. 18, n. 5, 2019.

DA SILVA, L. A. R. et al. Correlação entre índice de massa corporal e circunferência abdominal em adultos e idosos. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano*, v. 14, n. 3, 2017.

DE OLIVEIRA, G. B. V. P. et al. Relação dos índices antropométricos e Vitamina D com o desempenho funcional de idosos. *Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento*, v. 23, n. 1, 2018.

ELAMIN, M. B. et al. Vitamina D e desfechos cardiovasculares: uma revisão sistemática e meta-análise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 96, n. 7, pág. 1931-1942, 2011.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose—2017. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

FERREIRA, C. E. S. et al. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalo de referência de vitamina D – 25(OH)D. Atualização, 2018.

FERREIRA, N. et al. Envelhecimento ativo: prevalência e diferenças de gênero e idade em estudo de base populacional. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 11, p. 1–16, 2018.



GRAVE, N. et al. "A vitamin D pathway gene-gene interaction affects low-density lipoprotein cholesterol levels." *The Journal of nutritional biochemistry* v. 16, n.9, p.1-21, 2016.

GUEDES, R. F. et al. Análise do perfil lipídico e dos fatores de risco associados a doenças cardiovasculares em acadêmicos da área da saúde. *HU Revista*, v. 42, n. 2, 2016.

GUSSAGO, C. et al. Impact of vitamin D receptor polymorphisms in centenarians. *Endocrine*, v. 53, n. 2, p. 558-564, 2016.

ISSA, C. T. M. I. et al. Relationship between cardiometabolic profile, vitamin D status and BsmI polymorphism of the VDR gene in non-institutionalized elderly subjects: Cardiometabolic profile, vitamin D status and BsmI polymorphism of the VDR gene in non-institutionalized elderly subjects. *Experimental gerontology*, v. 81, p. 56-64, 2016.

JANSEN, A. K. et al. Comparação da estatura aferida e estimada em idosos com diferentes classificações funcionais. *O Mundo da Saúde*, v. 1, n. 44, p. 445-453, 2020.

JIN, T. et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with metabolic syndrome-related components: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. v. 35, n. 1, p. e23829, 2021.

JORDE, R. et al. Rastreamento dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D durante 14 anos em um estudo de base populacional e durante 12 meses em um estudo de intervenção. *Jornal americano de epidemiologia*, v. 171, n. 8, pág. 903-908, 2010.

JORDE, R., GRIMNES, G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res*. 2011 Oct;50(4):303-12. doi: 10.1016/j.plipres.2011.05.001. Epub 2011 May 27. PMID: 21640757.

JORGE, A. J. L. et al. Deficiência da Vitamina D e doenças cardiovasculares. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 31, n. 4, p. 422-432, 2018.

KARONOVA, T. *et al.* Relationship between vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms with markers of metabolic syndrome among adults. *Frontiers in Endocrinology*. v. 9, n. 1, p. 1-7, 2018.

KAZEMIAN, E. *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms affecting changes in visceral fat, waist circumference and lipid profile in breast cancer survivors supplemented with vitamin D3. *Lipids in health and disease*, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2019.

MEDEIROS, J. B. Fatores associados à hipertensão arterial em idosos longevos residentes em um município do nordeste brasileiro. 2018. 50f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - PPGSP) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande.

MILANI, P. Correlação da vitamina D com o perfil lipídico e glicídico em indivíduos com síndrome metabólica. Dissertação. Universidade Federal da Fronteira do Sul, Chapecó: 2014.

MORRISON, N. A. *et al.* Vitamin D receptor genotypes influence the success of calcitriol therapy for recurrent vertebral fracture in osteoporosis. *Pharmacogenetics and genomics*, v. 15, n. 2, p. 127-135, 2005.



NAM, S.W.; CHOI, J. JEON, H.J.; OH, T.K.; LEE, D.H. The Associations Between Vitamin D Receptor BsmI and ApaI Polymorphisms and Obesity in Korean Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v.14, p.557–564, 2021.

NEVES-SOUZA, R. D. et al. Associação entre perfil lipídico, estado nutricional e consumo alimentar em idosos atendidos em unidades de saúde, Londrina, Pr. *Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento*, v. 20, n. 1, 2015.

NEYESTANI, T. R. et al. O polimorfismo Fok-I do receptor de vitamina D modula a resposta do hospedeiro diabético à ingestão de vitamina D: necessidade de uma abordagem nutrigenética. *Cuidados com a diabetes*, v. 36, n. 3, pág. 550-556, 2013.

NORMAN, P.E; POWELL, J.T. Vitamina D e doenças cardiovasculares. *Circulation research*, v. 114, n. 2, pág. 379-393, 2014.

OLIVEIRA, G. B. V. P. et al., Perfil antropométrico e níveis séricos de vitamina D de idosos participantes do programa saúde da família de Teresina. *Rev. Interd. Ciên. Saúde*, v.1, n. 1, p. 48-55, 2014.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. *Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde*. Brasília, 2003.

PETERS, B. S. E.; GIUDICI, K. V.; MARTINI, L. A. *Vitamina D e doenças crônicas não transmissíveis*. [S.l: s.n.], 2017.

ROCHA, F. L. et al. Correlação entre indicadores de obesidade abdominal e lipídeos séricos em idosos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 59, n. 1, p. 48-55, 2013.

ROCHA, M. S. et al. Síndrome metabólica e estado nutricional de idosos residentes em capital do nordeste brasileiro. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 10, p. e8029109161-e8029109161, 2020.

ROSSI, L., CARUSO, L., GALANTE, A.P. *Avaliação Nutricional: novas perspectivas*. 2nd ed. Guanabara Koogan; 2015. 810 p.

RODRÍGUEZ-CARRIO, J. et al. O polimorfismo do receptor da vitamina D e o DHCR7 contribuem para a interação anormal entre a vitamina D e o perfil lipídico na artrite reumatóide. *Relatórios científicos*, v. 9, n. 1, pág. 1-11, 2019.

SANGKAEW, B.; NUINOON, M.; JEENDUANG, N. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with serum 25(OH)D levels and metabolic syndrome in Thai population. *Gene*. v. 659, n. 1, p. 59-66, 2018.

SANTOS, T. O., CHIACHIO, N. C. F. Fatores de Risco Associados a Dislipidemia entre os Funcionários Atendidos no SESI–Serviço Social da Indústria de Vitória da Conquista, Bahia/Risk Factors Associated with Dyslipidemia among Employees Served at SESI-Social Service of the Victory Industry of Conquista, Bahia. *ID on line Revista de Psicologia*, v. 14, n. 51, p. 191-201, 2020.

SOUZA, R. et al. Avaliação antropométrica em idosos: estimativas de peso e altura e concordância entre classificações de IMC. *Revista brasileira de geriatria e gerontologia*, v. 16, p. 81-90, 2013.

SWAPNA, N. et al. Risco conferido pelo polimorfismo FokI do gene do receptor da vitamina D (VDR) para hipertensão essencial. *Jornal indiano de genética humana*, v. 17, n. 3, pág. 201, 2011.



WANG, L. et al. Um estudo prospectivo dos metabólitos da vitamina D no plasma, polimorfismos do gene do receptor da vitamina D e risco de hipertensão em homens. *Eur. J. Nutr.*, v.52, p.1771-1779, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series, Geneva, 1995. 452 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000; n. 284: p. 256.

AL-GHAFARI, A.B; BALAMASH, K.S.A.L; DOGHAITHER, H.A. Relationship between Serum Vitamin D and Calcium Levels and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Colorectal Cancer. *Biomed Res Int.* 2019 Aug 26;2019:8571541. doi: 10.1155/2019/8571541. PMID: 31534963; PMCID: PMC6732607.

RAI, V; ABDO, J; AGRAWAL, S; AGRAWAL, D.K. Vitamin D Receptor Polymorphism and Cancer: An Update. *Anticancer Res.* 2017 Aug;37(8):3991-4003. doi: 10.21873/anticancer.11784. PMID: 28739681.

SUN, X.; ZEMEL, M.B. Role of Uncoupling Protein 2 (UCP2) Expression and 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ in Modulating Adipocyte Apoptosis. *FASEB J.* 2004, 18, 1430–1432.

GENDY, H.I.; SADIK, N.A.; HELMY, M.Y.; RASHED, L.A. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and 25(OH) Vitamin D: Lack of Association to Glycemic Control and Metabolic Parameters in Type 2 Diabetic Egyptian Patients. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2019, 15, 25.

WANG, Y; SI, S; LIU, J; WANG, Z; JIA, H; FENG, K; SUN, L; SONG, S.J: The associations of serum lipids with vitamin D status. *PLoS One* 11(10): e0165157, 2016.

ALQUAIZ, A.M; KAZI, A; YOUSSEF, R.M; ALSHEHRI, N; ALDURAYWISH. S.A: Association between standardized vitamin 25(OH)D and dyslipidemia: a community- based study in Riyadh, Saudi Arabia. *Environ Health Prev Med* 25(1): 4, 2020.

SAHEB SHARIF-ASKARI, F; SAHEB SHARIF-ASKARI, N; HALWANI, R; ABUSNANA, S.; HAMOUDI, R; SULAIMAN, N: Low vitamin D serum level is associated with HDL-C dyslipidemia and increased serum thrombomodulin levels of insulin-resistant individuals. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13: 1599-1607, 2020.