

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E  
SAÚDE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**DÉBORA GOUVEIA DE FIGUEIREDO**

**RELAÇÃO SOBRE OS POLIMORFISMOS DOS RECEPTORES DA  
VITAMINA D (VDR) E A SUSCETIBILIDADE AO DIABETES MELLITUS DO  
TIPO 1 (DM1)**

Trabalho de conclusão de curso apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina sob orientação da Profa. Dra. Kelly Cristina Rodrigues Simi.

BRASILIA  
2019

# Relação sobre os polimorfismos dos receptores da vitamina D e a suscetibilidade ao Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1)

Débora Gouveia de Figueiredo<sup>1</sup>  
Kelly Rodrigues Simi<sup>2</sup>

## RESUMO

Diabetes Mellitus configura-se como um dos principais problemas da saúde pública, dividida em quatro classes: Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1), DM2, gestacional e outros tipos específicos. A DM1 configura-se como a destruição autoimune seletiva das células  $\beta$  pancreáticas, estas respostas contra os antígenos pancreáticos, são caracterizadas com presença de linfócitos autorreativos ou autoanticorpos e genes de histocompatibilidade (HLA). Diversos estudos surgiram para analisar uma possível relação entre DM1 e polimorfismos na região do gene do receptor de vitamina D (VDR). A vitamina D e seus pró hormônios têm sido alvo de inúmeras pesquisas demonstrando outras funções além do metabolismo de cálcio e a sua interação com o sistema imunológico. Acredita-se que os polimorfismos de VDR possuem uma relação com a suscetibilidade a DM1, porém ainda faltam estudos que indicam o papel e a função biológica do gene em relação a sua suscetibilidade.

**Palavras-chave:** Imunogenética, Diabetes tipo 1, biomarcadores, vitamina D, receptor de vitamina D, polimorfismo e DM1

## Relationship between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to Type 1 Diabetes Mellitus (DM1)

Débora Gouveia de Figueiredo<sup>1</sup>  
Kelly Rodrigues Simi<sup>2</sup>

## ABSTRACT

Diabetes Mellitus is one of the main problems of public health, divided into four classes: Diabetes Mellitus type 1 (DM1), DM2, gestational and other specific types. DM1 is configured as the selective autoimmune destruction of pancreatic  $\beta$  cells, these responses against pancreatic antigens are characterized with the presence of autoreactive lymphocytes or autoantibodies and histocompatibility (HLA) genes. Several studies have emerged to analyze a possible relationship between DM1 and polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene region. Vitamin D and its prohormones have been the subject of numerous researches demonstrating other functions besides calcium metabolism and its interaction with the immune system. VDR polymorphisms are believed to have a relationship to DM1 susceptibility, but there are still no studies that indicate the role and biological function of the gene in relation to its susceptibility.

**Keywords:** Immunogenetics, Type 1 diabetes, biomarkers, vitamin D, vitamin D receptor, polymorphism and DM1

<sup>1</sup>Acadêmico em Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

<sup>2</sup>Professora Doutora em Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

## 1. Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) configura-se como um dos principais problemas de saúde pública mundial devido à sua alta incidência e ao desenvolvimento de complicações agudas e crônicas, possuindo assim um grupo de distúrbios metabólicos relacionados a hiperglicemia. A Associação Americana de Diabetes (ADA) classifica a diabetes em quatro classes clínicas: Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2), Diabetes gestacional e outros tipos específicos (MOREIRA et al., 2018).

Uma das propriedades da DM1 é a destruição autoimune seletiva das células  $\beta$  pancreáticas, prejudicando principalmente indivíduos geneticamente suscetíveis. Por possuir uma alta taxa de mortalidade, pacientes se não tratados de forma adequada e diagnosticados precocemente, podem desenvolver cetoacidose diabética, considerada uma complicação aguda e grave. A DM1 ainda pode ser dividida em dois tipos: 1A autoimune e 1B idiopática. A reposição contínua e intensiva de insulina é um tratamento de DM1 (PIRES, 2010).

A resposta autoimune contra os antígenos pancreáticos, infecções, presença de linfócitos autorreativos ou autoanticorpos e genes de histocompatibilidade (HLA) são os fatores que caracterizam a patogenia complexa da DM1, provocando as anormalidades metabólicas através da destruição das células  $\beta$  pancreáticas (SOUSA et al., 2016).

Estes fatores são definidos pela presença de um ou mais marcadores autoimunes como os autoanticorpos, considerados autoimunes para insulina GAD (GAD65) e as tirosinas fosfatases transportadoras de zinco 8 (ZnT8). A doença possui fortes associações de HLA's, como a ligação dos genes DQA e DQB. Estes alelos HLA-DR/ DO podem ser tanto predisponentes quanto protetores (ADA, 2015).

Uma das marcas registradas da Diabetes autoimune é a presença de respostas adaptativas direcionadas a proteínas neuroendócrinas, uma delas é a descarboxilases, ácido glutâmico (GAD). Seu significado específico no Diabetes está diretamente ligado a avanços da compreensão da imunidade celular e humoral no DM1 e em subconjuntos da Diabetes do Tipo 2. Os autoanticorpos GAD65 são considerados os biomarcadores mais sensíveis e específicos que podem identificar um subgrupo da DM2, eles preveem com precisão o desenvolvimento da DM1 agrupado com outros biomarcadores humorais. Recentemente, o GAD está sendo

utilizado como uma vacina tolerogênica, para preservar a função das células  $\beta$  pancreáticas na diabetes autoimune (TOWNS, 2010).

Em reações imunes inatas e adaptativas, o zinco demonstrou-se necessário, modulando a expressão de mais de cem genes dentro das células imunes, sendo um elemento essencial para a função imunológica. Possui grande importância na produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral e o desenvolvimento das células T. O zinco também preserva as células  $\beta$  pancreáticas da destruição, que é observada na DM1. O ZnT8 é relatado como estando associado à sobrevivência das células  $\beta$ , sua superexpressão aumenta o conteúdo de zinco e protege as células  $\beta$  da apoptose relacionada a depleção de zinco (KAWASAKI, 2012).

O antígeno leucocitário humano (HLA), na maioria dos casos, envolve a suscetibilidade genética, podendo desenvolver ou proteger o organismo contra ela. Assim, a agressão inicial das células  $\beta$  pancreáticas ocorre entre estes anticorpos que estão contra antígenos virais que acabam lesionando-as devido a semelhança entre os antígenos virais e os das células (ERLICH et al., 2008).

Os genes que predisõem a DM1 estão localizados nas regiões polimórficas do tipo VNTR (*variable number of tandem repeats*) como o IDDM2. Por ser considerado um gene que possui uma grande predisposição a autoimunidade do DM1, está associado aos antígenos que se associam aos linfócitos T citotóxico (CTLA-4) que tem sido consorciado a outras doenças autoimunes, como as doenças tireoidianas, Hashimoto (SILVA, 2008).

Por mais de 20 anos, a contribuição genética conhecida mais firmemente estabelecida para a suscetibilidade ao DM1, tem sido a região do antígeno leucocitário humano (HLA), localizado no braço curto do cromossomo 6 e tem sido o foco de um grande número de estudos de associação em todo o mundo. No entanto, várias outras regiões não-MHC foram identificadas como fatores de predisposição. Nos últimos anos, diversos estudos surgiram para analisar uma possível relação entre DM1 e polimorfismos na região do gene do receptor de vitamina D (VDR) no cromossomo 12 (GARCÍA, 2007).

A vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) e seus pró hormônios tem sido alvo de inúmeras pesquisas demonstrando outras funções além do metabolismo de cálcio e, conseqüentemente, a formação óssea e a sua interação com o sistema imunológico. A expressão do receptor de vitamina D possui uma ampla variedade de

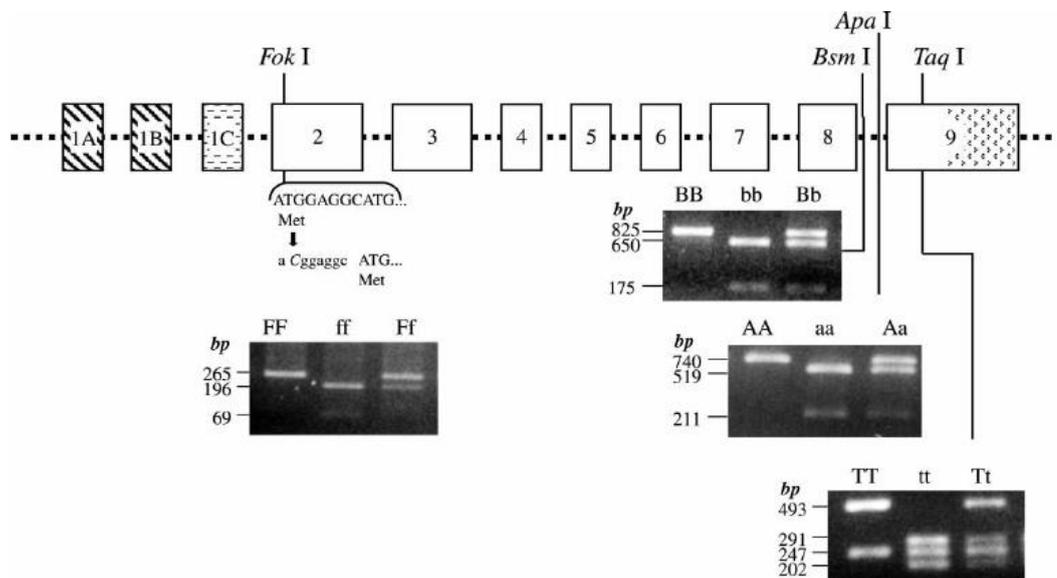
tecidos corporais como rins, paratireoide, próstata, gônadas e coração (MARQUES, 2010).

Todas as ações biológicas, tanto da vitamina D como de seus análogos sintéticos, são mediadas por sua ligação com o receptor de vitamina D (VDR). Nos diferentes tecidos, a vitamina D e qualquer um dos seus metabolitos, podem atuar em casos de doença ou de lesão, bem como um mecanismo compensatório. Os outros efeitos dos ligantes VDR, não relacionados ao metabolismo do cálcio, são múltiplos, sendo o seu efeito antiproliferativo, indutores de diferenciação e os efeitos imunomoduladores sendo os mais significativos (BOVER, 2015).

A vitamina D interage com o sistema imunológico realizando a regulação e a diferenciação de células como os macrófagos, linfócitos e células natural *killer* (NK) podendo também interferir na produção de citocinas *in vitro* e *in vivo*. A diminuição de interleucina-2 (IL-2), do interferon gama (INF $\gamma$ ) e dos fatores de necrose tumoral (TNF), inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B, são considerados os efeitos imunomoduladores desta vitamina (MARQUES, 2010).

O gene VDR está localizado no cromossomo 12 e possui 9 exons, com regiões intrônicas entre eles (Figura 1). Os principais polimorfismos descritos para este gene são: *Fok* I, localizado no éxon 2; *Bsm* I e *Apa* I, ambos localizados no íntron entre os exons 8 e 9 e; *Taq* I, localizado no éxon 9 (SAN-PEDRO, 2005).

**Figura 1** - Estrutura do gene VDR e seus polimorfismos



**Fonte:** SAN-PEDRO, 2005.

As variações nos genes de VDR têm sido fortemente associadas a doenças autoimunes metabólicas (YAZICI et al, 2013; ZHOU et al, 2009), incluindo a DM1 (SAHIN, et al., 2017). Desta forma, o objetivo deste trabalho foi comparar os artigos e os polimorfismos dos receptores de vitamina D e inferir qual deles está mais associado ao Diabetes Mellitus do tipo 1.

## 2. Metodologia

O presente estudo refere-se a uma revisão sistemática da literatura realizada durante o período de agosto de 2018 a julho de 2019, sobre a comparação de qual polimorfismo relacionado aos receptores de vitamina D (VDR) leva a maior suscetibilidade relacionada ao diabetes mellitus tipo 1.

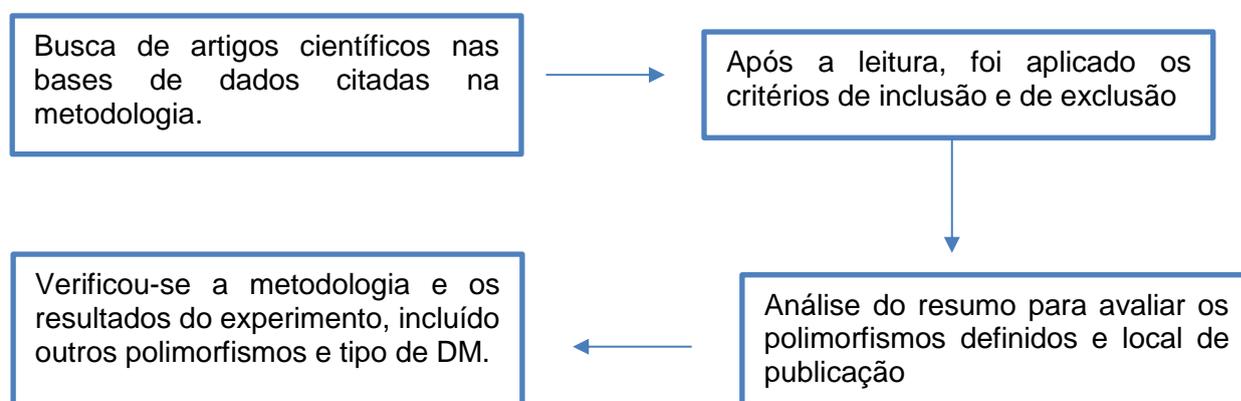
As bases de dados utilizados para a busca de artigos foram PubMed/MEDLINE, SCIELO e BVS, por meio das palavras chave: imunogenética, diabetes tipo 1, biomarcadores, vitamina D, receptor de vitamina D, polimorfismo e DM1 nos idiomas português e inglês.

Na pesquisa foram utilizados artigos selecionados através dos descritores e publicados em revistas indexadas, nos idiomas inglês e português, publicados entre os anos de 2008 a 2018.

Tais artigos apresentam estudos experimentais considerados estudos originais sobre resultados de estudos do polimorfismo da vitamina D em pacientes com Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1). Publicações que não atendem esta revisão como relatos de caso, artigos de opinião, revisões narrativas sistemáticas ou meta-análises e que não estivessem nos idiomas inglês ou português foram descartados.

Primeiramente, verificou-se a análise dos títulos dos estudos para aplicar os critérios de inclusão e exclusão. Logo, analisou-se os resumos para análise do objetivo, com o polimorfismo escolhido, o período do estudo, o autor e o local de publicação. Finalmente, verificou-se a metodologia e o resultados do experimento (Figura 2).

**Figura 2** - Fluxograma realizado durante a busca de artigos

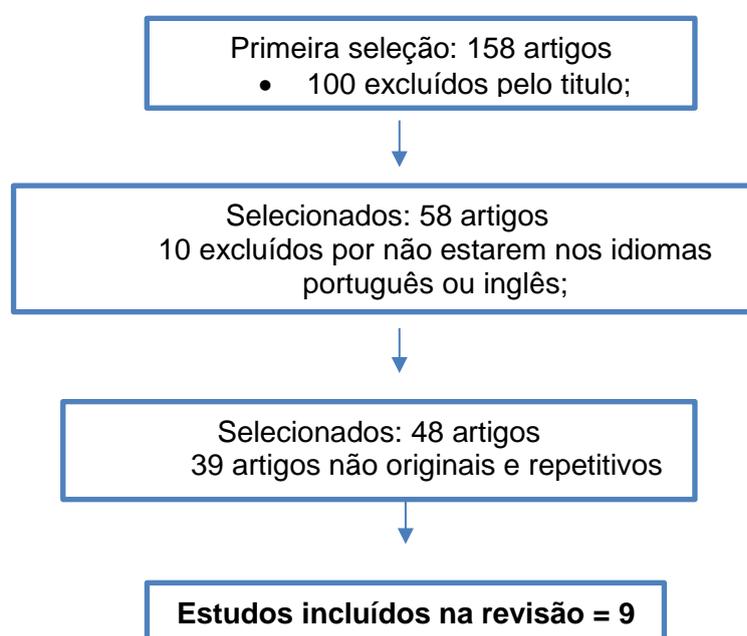


**Fonte:** Elaborado pelo autor.

### 3. Resultados

A Figura 3 apresenta os resultados a partir das palavras-chave, em que obteve 158 (cento e cinquenta e oito) artigos, dos quais 8 (oito) foram encontrados no BVS Brasil, 25 (vinte e cinco) no PubMed/MEDLINE e 125 (cento e vinte e cinco) na base de dados SciELO – Scientific. Após todas as exclusões, foram selecionados ao todo, 9 (nove) artigos para essa revisão sistemática.

**Figura 3:** Fluxograma da seleção de artigos utilizados



**Fonte:** Elaborado pelo autor.

Na tabela 1 estão as informações sobre os estudos avaliados neste trabalho, incluindo o número de pacientes com DM1, seus controles (indivíduos saudáveis) e a localidade onde o estudo foi realizado.

**Tabela 1** - Tabela de caracterização dos estudos

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>Controle</b>	<b>Localidade</b>
<b>Abd-Allah et al., 2014</b>	120	120	Egito
<b>Ali et al., 2018</b>	100	100	Arábia Saudita
<b>Ban et al., 2011</b>	110	250	Japão
<b>Cheon et al., 2015</b>	81	113	Coréia
<b>Capoloungo et al., 2006</b>	246	246	Itália
<b>Mohammadnejad et al., 2012</b>	87	100	Irã
<b>Rasoul et al., 2018</b>	253	214	Kuwait – Ásia ocidental
<b>Škrabic et al., 2003</b>	134	232	Croácia
<b>Zemunik et al., 2005</b>	134	232	Arábia Saudita

**Fonte:** Elaborado pelo autor.

A tabela 2 apresenta os resultados obtidos em cada estudo sobre o receptor de vitamina D e seus polimorfismos que podem levar a suscetibilidade a DM1. Pode-se observar que a maioria dos estudos analisaram os mesmos polimorfismos, sendo eles *Fok I*, *Apa I*, *Taq I* e *Bsm I*. Dentro de cada polimorfismo foram analisadas as prevalências de cada genótipo, sendo eles: Homozigoto dominante (Hd), Homozigoto recessivo (Hr) e Heterozigoto (Ht). Os genótipos dominantes dos genes *Fok I*, *Apa I*, *Taq I* e *Bsm I*, foram atribuídas como F, A, T, e B, respectivamente, e as formas recessivas como f, a, t e b, respectivamente.

**Tabela 2:** Prevalência do polimorfismo *Fok I*

<b>Autores</b>	<b>Prevalência (%)</b>		
	FF	ff	Ff
<b>Abd-Allah et al., 2014</b>	48,3	10	41,7
<b>Ali et al., 2018</b>	5	62	33
<b>Ban et al., 2011</b>	47	6	47
<b>Cheon et al., 2015</b>	ND	ND	ND
<b>Capoloungo et al., 2006</b>	36,2	18,3	45,5
<b>Mohammadnejad et al., 2014</b>	56,3	5,8	37,9
<b>Rasoul et al., 2018</b>	17,8	70,3	11,9
<b>Škrabic et al., 2002</b>	ND	ND	ND
<b>Zemunik et al., 2005</b>	31	22	47

**Legenda:** ND – não descrito

**Fonte:** Elaborado pelo autor.

**Tabela 3:** Prevalência do polimorfismo *Apa I*

<b>Autores</b>	<b>Prevalência (%)</b>		
	AA	aa	Aa
<b>Abd-Allah et al., 2014</b>	36,7	9,1	54,2
<b>Ali et al., 2018</b>	ND	ND	ND
<b>Ban et al., 2011</b>	ND	ND	ND
<b>Cheon et al., 2015</b>	6,2	54,3	39,5
<b>Capoloungo et al., 2006</b>	ND	ND	ND
<b>Mohammadnejad et al., 2014</b>	31	13,8	55,2
<b>Rasoul et al., 2018</b>	76,2	11,5	12,3
<b>Škrabic et al., 2002</b>	49,3	11,9	38,8
<b>Zemunik et al., 2005</b>	ND	ND	ND

**Legenda:** ND – não descrito.

**Fonte:** Elaborado pelo autor.

**Tabela 4:** Prevalência do polimorfismo *Taq I*

<b>Autores</b>	<b>Prevalência (%)</b>		
	TT	tt	Ta
<b>Abd-Allah et al., 2014</b>	35	10	55
<b>Ali et al., 2018</b>	ND	ND	ND
<b>Ban et al., 2011</b>	ND	ND	ND
<b>Cheon et al., 2015</b>	81,5	0	18,5
<b>Capoloungo et al., 2006</b>	ND	ND	ND
<b>Mohammadnejad et al., 2014</b>	36,8	3,4	59,8
<b>Rasoul et al., 2018</b>	38	24	38
<b>Škrabic et al., 2002</b>	40,2	18,6	41,2
<b>Zemunik et al., 2005</b>	ND	ND	ND

**Legenda:** ND – não descrito.

**Fonte:** Elaborado pelo autor.

**Tabela 5:** Prevalência do polimorfismo *Bsm I*

<b>Autores</b>	<b>Prevalência (%)</b>		
	BB	bb	Bb
<b>Abd-Allah et al., 2014</b>	22,5	20,8	56,7
<b>Ali et al., 2018</b>	30	25	45
<b>Ban et al., 2011</b>	ND	ND	ND
<b>Cheon et al., 2015</b>	0	81	16
<b>Capoloungo et al., 2006</b>	25,2	23	5-,8
<b>Mohammadnejad et al., 2014</b>	12,6	46	41,4
<b>Rasoul et al., 2018</b>	55,7	11,5	32,8
<b>Škrabic et al., 2002</b>	18,3	38,3	43,4
<b>Zemunik et al., 2005</b>	ND	ND	ND

**Legenda:** ND – não descrito.

**Fonte:** Elaborado pelo autor.

#### 4. Discussão

A vitamina D foi primeiramente associada ao metabolismo ósseo e regulação de cálcio, atualmente é evidente que a vitamina pode estar associada a diversas doenças, incluindo as de caráter autoimunes (ZHANG et al; 2010). A ação imunomoduladora da vitamina D foi inicialmente descrita com a descoberta do seu receptor em células imunológicas (HAUSSLER et al., 1998). A partir daí diversos estudos foram realizados para descobrir a verdadeira atuação nas células imunológicas e, conseqüentemente, como ela poderia ser utilizada para controle das autoimunidades (KONGSBAK et al., 2013; SCHAUBER, et al., 2008; VAN ETTEN et al., 2005).

Atualmente, sabe-se que mutações no receptor da Vitamina D estão associadas a maior predisposição para desenvolvimento de diversas doenças, incluindo as autoimunes (BAN et al., 2001; GEZEN-AK, 2007; SIMMONS et al., 2000). Os principais polimorfismos associados ao este receptor incluem: *Fok I*, *Apa I*, *Taq I* e *Bsm I*.

Na análise do presente estudo, foi observado que o polimorfismo de *Bsm I* (Tabela 4) com os genótipos “bb” (homozigoto recessivo) e “Bb” (heterozigoto) e o alelo “b” (recessivo) são considerados biomarcadores de risco para DM1 em crianças Sauditas. O genótipo heterozigoto de *Fok I* (Tabela 2) foi considerado um biomarcador de risco para DM1 que duplicava o risco quando comparado a outros genótipos estudados; enquanto os homozigotos recessivos (ff) pareceram ser responsáveis pela prevenção da DM1. Indivíduos com genótipos Bb, bb, Ff e ff são significamente mais propensos a desenvolver DM1 (ALI, 2018; ABD-ALLAH, 2014).

Segundo Cheon (2015), o polimorfismo de *Taq I* (Tabela 4) pode contribuir para a patogênese de DM1 quando encontrado em heterozigose (Tt) em indivíduos Coreanos. Entretanto, o alelo recessivo para o polimorfismo de *Taq I* foi associado ao aumento do risco da suscetibilidade à patogênese e, quando encontrado em homozigose recessiva e dominante apresentou menor risco de desenvolver a patogênese do que quando encontrado em heterozigose.

O polimorfismo *Apa I* (Tabela 3) quando visto em homozigose dominante (AA) na população de Taiwan mostrou-se maior risco para suscetibilidade à Diabetes Mellitus do tipo 1. A diferença entre a contribuição e os alelos em diferentes

populações se dá pela diversidade da linhagem evolutiva e da etnia (ŠKRABIC, 2002).

No estudo realizado por Zemunik (2015) foi encontrado uma associação entre VDR-*Fok I* e DM1 na população da Arábia Saudita. O genótipo homocigoto recessivo (ff) foi duas vezes mais comum em pacientes com DM1 do que nos controles, pois o alelo recessivo “f” corresponde a uma proteína VDR menos ativa. O genótipo ff pode contribuir ao desenvolvimento da patologia causando uma produção imunossupressora da vitamina D. Logo, demonstraram que o polimorfismo de *Fok I* contribui para a heterogeneidade genética do DM1.

O alelo recessivo de *Fok I* resulta na transição de Citosina para Tirosina na junção do íntron 1 e exon 2, criando um códon de iniciação adicional (ATG). A proteína VDR mais curta (que resultado no genótipo FF) é mais ativa que seu formato mais longo, produzida a partir de ff. Estudos realizados na Ásia ocidental, demonstram que a proporção de células CD4+ era consideravelmente menor em células T (sob estimulação da vitamina D) de pacientes com DM1 portadores do genótipo FF quando comparados com pacientes com genótipo Ff e ff, logo, o genótipo ff possivelmente pode contribuir para o desenvolvimento de DM1, seja por causar uma produção menor de insulina ou por afetar as propriedades imunossupressoras da vitamina D (RASOUL, 2018).

A predisposição dos alelos HLA e alelos de VDR tem um papel a desempenhar na precipitação da doença. DM1 é um complexo multifatorial, doença em que fatores individuais podem não apresentar diferença, no entanto, quando estudado em associação com outros predisponentes, a integração destes podem ser implicadas (ZHAO et al., 2006).

O padrão de positividade de autoanticorpos também foi analisado em pacientes portadores de DM1 do Kuwait com diferentes genótipos de quatro polimorfismos do gene VDR. Um padrão de distribuição similar (50-85% de positividade) foi observado entre os diferentes genótipos de VDR com a maior correlação positiva no caso de autoanticorpos GADA (RASOUL, 2018).

De acordo com o estudo de Capolungo (2006), observa-se associações significativas entre pacientes com Diabetes Mellitus do tipo 1 e HLA-DQ / DR (IDDM1) e INS VNTR (IDDM2) que incluem apenas 50% dos pacientes com DM1, enquanto os demais não apresentaram fatores de risco genéticos. Essa observação pode explicar a tentativa de vários pesquisadores em associar outros genes polimórficos

ao DM1, como aqueles relacionados a citocinas inflamatórias ou anti-inflamatórias e ao IGF-I. No último estudo, VDR *Fok I* foi encontrado significativamente associado ao DM1, tanto como variável individual quanto em combinação com os polimorfismos IL-10R, IGF-1 e IL-4.

Na pesquisa de Ban (2001), acredita-se que a destruição seletiva das células  $\beta$  pancreáticas seja causada por um processo autoimune mediado por células T. A suscetibilidade genética ao DM1 está bem estabelecida e certos fenótipos como HLA estão associados ao DM1, por exemplo, HLA-DR3 e DR4 em população de caucásicos, HLA-DR4 e DR9 em populações japonesas.

O hormônio da vitamina D possui propriedade imunomoduladora importante e influencia na secreção de insulina. Este hormônio inibe a ativação de células T *in vitro* e *in vivo* e a secreção de IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF e interferon (IFN) –  $\gamma$ . Estas citocinas desempenham papéis importantes no desenvolvimento de células T, que podem estar envolvidas na patogênese das várias doenças inflamatórias crônicas (BOUCHER et al., 1995).

Conforme Pani (2000), os achados sugerem a heterogeneidade genética dentro do gene VDR nas populações estudadas é dada possivelmente pelas diferentes linhagens evolutivas.

Para entender as possíveis implicações biológicas destes polimorfismos deve-se entender o tipo de cada mutação. O polimorfismo de *Taq I* resulta em uma mutação silenciosa no exon 9 do gene VDR e não foi encontrado nenhum estudo que mostra alguma alteração na função biológica do VDR. Os sítios de *Bsm I* e *Apa I* estão localizados dentro de um íntron do gene VDR e não altera a sequência peptídica do VDR (MORRISON et al., 1992). Somente o polimorfismo *Fok I* pode afetar a função biológica do VDR, uma vez que leva à produção de uma isoforma com três aminoácidos a mais na porção aminoterminal (JURUTKA, et al., 2000). Van Etten e colaboradores (2007) analisaram o impacto do polimorfismo *Fok I* na função imunológica e descobriram a produção de IL-12 por monócitos e células dendríticas humanas com o genótipo FF era maior quando comparada com o genótipo ff. Neste mesmo estudo, em um ensaio de proliferação de linfócitos com fitohemaglutina, mostrou que linfócitos com o genótipo FF proliferaram mais.

Todos estes achados sugerem fortemente que polimorfismos no VDR podem afetar o comportamento das células imunes, explicando suas associações com doenças autoimunes.

## 5. Considerações finais

De acordo com os estudos realizados, é possível afirmar que mutações que ocorrem no receptor de vitamina D (VDR) predispõem a autoimunidades. Porém, percebe-se que não há um padrão em todas as populações estudadas e a suscetibilidade ao DM1. Os polimorfismos presentes no VDR apresentam diferentes genótipos podendo ser explicado pela diversidade da linhagem evolutiva de cada região estudada.

Alguns estudos feitos, principalmente, com no oriente levam a percepção que o polimorfismo *Fok I* encontrados em indivíduos com genótipos Bb, bb, Ff, ff estão mais associados a suscetibilidade da DM1.

Entretanto, outros estudos também mostram *Taq I* podem contribuir para o desenvolvimento da patogênese da DM1 ou em outras associações com outros genes polimórficos da DM1, por exemplo, como aqueles associados as citocinas inflamatórias ou anti-inflamatórias ou pode ser influenciada pelo hormônio da vitamina D.

Enfim, diante das diversidades de resultados e, embora muitos destes resultados são complementares ou explicativos do que acontece com as mutações biológicas dos receptores da vitamina D, as evidências dos estudos analisados induzem que a suscetibilidade do polimorfismo está também associada ao genótipo do indivíduo.

Diante dos resultados expostos, é evidente a necessidade de novas pesquisas que consigam fazer associações das funções biológicas com as variantes dos receptores da vitamina D e, desta forma, constatar sua real contribuição para o desenvolvimento ou prevenção da DM1.

## 6. Referências Bibliográficas

ABD-ALLAH, S. H. et al. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. **Gene**. Nova lorque, v. 536, n. 2, p. 430–434, fev. 2014.

ADA (American Diabetes Association). **Classification and Diagnosis of Diabetes**. Virgínia, v. 38, supplement 1, january 2015. Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement\\_1/S8](http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S8)>. Acesso em: 8 de ago. 2018.

ALI, R. et al. Evaluation of vitamin D receptor gene polymorphisms (*Fok-I and Bsm-I*) in T1DM Saudi children. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**. Nova lorque. v. 32, n. 5, p. e22397, jun. 2018.

BAN, Y. et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism influences genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Japanese population. **BMC Medical Genetics**. Londres, v. 2, n. 1, dez. 2001.

BORASKA, V. et al. Family-based analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes in the population of South Croatia. **Journal of Human Genetics**. Washington, v. 53, n. 3, p. 210–214, mar. 2008.

BOUCHER, B. et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in East London Asians. **Diabetologia**. Berlin, v.2, n.1, p. 1239-1245, jun. 1995.

BOVER, J. et al. Vitamin D, receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. **Revista de Nefrologia**. Barcelona, v. 35, n. 1, p. 28-41, set. 2015.

CAPOLUONGO, E. et al. Slight association between type 1 diabetes and “ff” VDR FokI genotype in patients from the Italian Lazio Region. Lack of association with diabetes complications. **Clinical Biochemistry**. Burlington, v. 39, n. 9, p. 888–892, set. 2006.

CHEON, C.-K. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in a Korean population: *VDR* polymorphisms and T1DM in Korea. **Pediatrics International**. Washington DC, v. 57, n. 5, p. 870–874, out. 2015.

DIB, S. A; TSCHIEDEL, B; NERY. M. Diabetes melito tipo 1: da pesquisa à clínica. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, São Paulo, v.52 n.2, p.120-135. mar. 2008.

ERLICH, H; VALDES, A. M; NOBLE, J. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. **Diabetes**. Nova lorque,v.1, n.2, p.1084, out. 2008.

GUELHO, D; PAIVA, I; CARVALHEIRO, D. Diabetes mellitus – um <<continuum>> fisiopatológico. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. Portugal, v.8, n.1, p 44-49, jul. 2013.

HABIBIAN, N. et al. Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus. **Pharmacological Reports**. Hoboken, v. 71, n. 2, p. 282–288, abr. 2019.

JURUTKA, Peter W. et al. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB. **Molecular endocrinology**, v. 14, n. 3, p. 401-420, 2000.

KAHLES, H. et al. Genetics of Autoimmune Thyroiditis in Type 1 Diabetes Reveals a Novel Association With *DPB1*\* 0201: Data From the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. **Diabetes Care**. Nova Iorque, v. 38, n. Supplement 2, p. S21–S28, out. 2015.

KAWASAKI, E. M.D. ZnT8 and type 1 diabetes. **Endocrine Journal**. Nagasaki, v.1, n.1, p.531-537, mar. 2012.

KONGSBAK, M. et al. The vitamin D receptor and T cell function. **Department of International Health, Immunology and Microbiology, Faculty of Health and Medical Sciences**. Copenhagen, v.1, n.1, p.1-22. Jun. 2013.

LEMPAINEN, J. et al. Associations of polymorphisms in non-HLA loci with autoantibodies at the diagnosis of type 1 diabetes: *INS* and *IKZF4* associate with insulin autoantibodies: *INS*, *IKZF4* and insulin autoimmunity. **Pediatric Diabetes**. Copenhagen, v. 14, n. 7, p. 490–496, nov. 2013.

MA, Z.-J. et al. Association of the HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Alleles in Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy in the Han Ethnicity of China. **Journal of Diabetes Research**. Estocolmo, v. 2013, p. 1–5, 2013.

MARQUES, C. D. L. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo, v. 50, n. 1, p. 67–80, fev. 2010.

MOHAMMADNEJAD, Z. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in Iranian population. **Molecular Biology Reports**. Hoboken, v. 39, n. 2, p. 831–837, fev. 2012.

MORRISON, N. A. et al. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc. National. Academy. Sci.* v. 89, v.15, p.6665-6669, ago. 1992.

MOREIRA, T. R.; et al. Fatores Relacionados à auto aplicação de insulina em indivíduos com diabetes mellitus. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. Porto Alegre. v. 39, n.1, p.2-8, out. 2018.

MORY, D. B. 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**. Londres, v. 8, n. 1, dez. 2016.

MORY, D. B. et al. 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**. Harvard, v. 70, n. 6, p. 447–451, jun. 2009.

PANI, M. et al. Vitamin D Receptor Allele Combinations Influence Genetic Susceptibility to Type 1 Diabetes in Germans. **Brief Genetics Report**. Bonn, v.49, n.3, p.504-507, mar. 2000.

PIRES, A. C. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Doenças Autoimunes Associadas ao Diabetes Mellitus Tipo 1**. São Paulo, 2010. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/colunistas/24-dr-antonio-carlos/61-doencas-autoimunes-associadas-ao-diabetes-mellitus-tipo-1>>. Acesso em: 9 ago. 2018.

RAMALHO, A. O. **A influência da vitamina D na patogênese da Diabetes Mellitus tipo 1**. 2013, n. 39. Dissertação (mestrado) apresentado ao curso de Biomedicina. Porto. p. 39, jun. 2013.

RASOUL, M. A. et al. Relationship of four vitamin D receptor gene polymorphisms with type 1 diabetes mellitus susceptibility in Kuwaiti children. **BMC Pediatrics**. Londres, v. 19, n. 1, dez. 2018.

SAHIN, Ozlem Atan et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis. **Endocrine connections**, v. 6, n. 3, p. 159-171, 2017.

SAN-PEDRO, J. et al. Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus. **Autoimmunity**. Espanha, v.38, n.6, p.439-444, set. 2005.

SCHAUBER, J; GALLO, RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. **American Academy of Allergy, Asthma & Immunology**. San Diego, v.122, n.2, p. 261-265. Abr. 2008.

SILVA, M. E. R; MORY, D; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-ímunes do Diabetes Mellitus Tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivo brasileiro de endocrinologia metabólica**, São Paulo. v.1, n.1, p.166-179. J, jan.2008.

ŠKRABIĆ, V. et al. Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes in the Dalmatian population. **Diabetes Research and Clinical Practice**. Nova Iorque, v. 59, n. 1, p. 31–35. J, jan. 2003.

SOUSA, A. A. et al. Diabetes Mellitus tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v.14, n.1, p. 53-65. Jan., jan./jun. 2016.

TOWNS, R. PIETROPAOLO, M. GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of Type 1 diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). **Drugs Future**, Nova Iorque, v.36, n.11, p. 847. Nov. 2011.

VAN ETTEN, E; MATHIEU, C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, Leven, v.1, n.2, p. 93-101. Jul. 2005.

VAN ETTEN, Evelyne et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: functional impact on the immune system. **European journal of immunology**, v. 37, n. 2, p. 395-405, 2007.

WHO (World Health Organization). **Diabetes: diabetes facts**. Fact sheet, n. 312, 2011. Básica. Diabetes Mellitus, Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: Acesso em: 10 set. 2018.

XIANG, Y. et al. Latent autoimmune diabetes in adults in Asians: Similarities and differences between East and West: LADA in the East and West. **Journal of Diabetes**. Estocolmo, v. 5, n. 2, p. 118–126, jun. 2013.

YAZICI, D. et al. Vitamin D receptor gene Apal, TaqI, FokI and BsmI polymorphisms in a group of Turkish patients with Hashimoto's thyroiditis. **Minerva Endocrinol**. Turkey. 38:195-201. 2013.

ZEMUNIK, T. et al. FokI Polymorphism, Vitamin D Receptor, and Interleukin-1 Receptor Haplotypes Are Associated with Type 1 Diabetes in the Dalmatian Population. **The Journal of Molecular Diagnostics**. Londres, v. 7, n. 5, p. 600–604, nov. 2005.

ZHANG, J. et al. *HLA-A\*33-DR3* and *A\*33-DR9* haplotypes enhance the risk of type 1 diabetes in Han Chinese. **Journal of Diabetes Investigation**. Toquio, v. 7, n. 4, p. 514–521, jul. 2016.

ZHAO, J. et al. Test interaction between two unlinked loci. **The American Journal of Human Genetics**. Chicago, v. 79, n.1, p 831-845, nov. 2006.

ZHOU, Haiyang; XU, Chenggang; GU, Mingjun. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and Graves' disease: a meta-analysis. **Clinical endocrinology**, v. 70, n. 6, p. 938-945, 2009.