

Papel del polimorfismo Apa1 del gen VDR en el riesgo de osteoporosis en mujeres mexicanas posmenopáusicas

Oswaldo D. Castelán-Martínez^{1,2}, Nalleli Vivanco-Muñoz¹, Edith Falcón-Ramírez³, Margarita Valdés-Flores³ y Patricia Clark^{1,4*}

¹Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México; ²Departamento de Farmacología, Cinvestav-IPN; ³Servicio de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D.F., México; ⁴Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México, D.F., México

Resumen

Objetivo: Analizar la asociación entre el polimorfismo Apa1 del receptor de vitamina D (VDR) y la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas mexicanas. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal para determinar la asociación entre el polimorfismo Apa1 del VDR (rs7975232) y la osteoporosis y la osteoporosis más fractura en 534 mujeres mestizas posmenopáusicas de la Ciudad de México. La densidad mineral ósea (DMO) se evaluó mediante absorciometría dual de rayos X (DXA). La genotipificación se realizó mediante PCR en tiempo real con un ensayo de discriminación alélica. **Resultados:** Las frecuencias alélicas de Apa1 no fueron diferentes entre los grupos. No se encontró ninguna asociación entre los genotipos Apa1 y la osteoporosis (AA, odds ratio [OR]: 1.08; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.62-1.87; AC, OR: 0.70; IC 95%: 0.45-1.07). Se obtuvieron resultados similares para la osteoporosis más fractura (AA: OR: 0.93; IC 95%: 0.50-1.71; AC: OR: 0.70; IC 95%: 0.45-1.07). Después de ajustar por edad el resultado se mantuvo.

PALABRAS CLAVE: Polimorfismo Apa1 VDR. Fractura. Mestizo Mexicano. Osteoporosis. Gen VDR.

Abstract

Aim: To analyze the association between Apa1 VDR polymorphism and osteoporosis in Mexican mestizo postmenopausal women. **Methods:** A cross-sectional study was conducted in 534 postmenopausal mestizo women from Mexico City to determine the association of the Apa1 Vitamin D Receptor gene polymorphism (rs7975232) with osteoporosis and osteoporosis plus fracture. Bone mineral density (BMD) was assessed using dual-energy X-ray absorptiometry. Genotyping was performed using real-time PCR with an allelic discrimination assay. **Results:** The Apa1 allele frequencies were no different between groups. No association was found between Apa1 genotypes and osteoporosis (AA, OR: 1.08; 95% CI: 0.62-1.87; AC, OR: 0.70; 95% CI: 0.45-1.07). Similar results were obtained for osteoporosis plus fracture (AA, OR: 0.93; 95% CI: 0.50-1.71; AC, OR: 0.70; 95% CI 0.45-1.07). After adjusting for age, the result remained. **Conclusion:** These findings are in agreement with previous studies reporting no association of Apa1 VDR polymorphism with osteoporosis. (Gac Med Mex. 2015;151:472-6)

Corresponding author: Patricia Clark, osteoclark@gmail.com

KEY WORDS: Apa1 VDR polymorphism. Fracture. Mexican mestizo. Osteoporosis. VDR gene.

Correspondencia:

*Patricia Clark
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez, 162
Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F.
E-mail: osteoclark@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 10-06-2014

Fecha de aceptación: 29-09-2014

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea común que afecta a cerca de 200 millones de personas en todo el mundo y se caracteriza por una baja DMO y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo cual conduce al aumento de la fragilidad ósea y el consiguiente aumento en el riesgo de fractura^{1,2}. El principal criterio de valoración clínica es la fractura. La evidencia proveniente de estudios de gemelos ha demostrado que los factores genéticos pueden explicar hasta el 85% de la variación en el pico de masa ósea³⁻⁵. Además, los estudios han demostrado una asociación entre la historia familiar de fractura y la disminución de la masa ósea^{6,7}. Se han propuesto diversos genes candidato para identificar las variantes genéticas que aumentan la susceptibilidad a desarrollar osteoporosis⁸. El *VDR* es uno de los más estudiados; este gen codifica el receptor nuclear de la hormona para la vitamina D₃. El gen *VDR* humano se ha mapeado en el cromosoma 12q13.11 y se compone de 11 exones. El *VDR* interactúa con su ligando para jugar un papel importante en la homeostasis del calcio mediante la regulación del crecimiento de los huesos y la diferenciación celular, la absorción de calcio intestinal y la secreción de hormona paratiroidea⁹. Por lo tanto, el *VDR* es un lugar natural para comenzar a buscar variaciones genéticas que podrían conferir susceptibilidad a la osteoporosis. En 1994, Morrison, et al. mostraron la relación entre el genotipo *VDR* y la masa ósea¹⁰. A partir de entonces, se han realizado muchos estudios sobre la asociación entre los polimorfismos del *VDR* y la densidad mineral ósea (DMO), incluidos Cdx2 (rs11568820), TaqI (rs731236), BSMI (rs1544410), FokI (rs10735810) y Apa1 del *VDR* (rs7975232)^{11,12}. Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes en todas las poblaciones, incluida la de origen mexicano¹³⁻¹⁹. La mayoría de los mexicanos son el resultado del mestizaje entre indígenas americanos, españoles y, en menor grado, africanos occidentales. Este mestizaje puede conferir variantes de riesgo para enfermedades que no se observan en otras poblaciones. Para entender mejor el impacto de los polimorfismos del *VDR*, el objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre el polimorfismo Apa1 del *VDR* y la osteoporosis en mujeres mestizas mexicanas posmenopáusicas.

Materiales y métodos

Participantes

Se incluyeron en el estudio 387 mujeres mestizas posmenopáusicas no relacionadas de la Ciudad de

México con diagnóstico de osteoporosis. Además, se invitó a participar a 147 mujeres mestizas posmenopáusicas con DMO normal. Las mujeres fueron reclutadas en el Instituto Nacional de Rehabilitación de la Ciudad de México. El diagnóstico de osteoporosis se realizó cuando la DMO fue inferior a -2.5 desviaciones estándar mediante DXA. Todas las mujeres fueron entrevistadas con ayuda de un cuestionario estructurado para obtener las características clínicas. Fueron excluidas las mujeres que cumplieron alguno de los siguientes criterios: haber sido sometidas a una ovariectomía bilateral o tener una menopausia natural antes de los 40 años de edad; tomar medicamentos o tener un historial de uso de fármacos que afectan al metabolismo óseo, como glucocorticoides, tiroxina, antiepilépticos, bifosfonatos, calcitonina o estrógeno más progestágeno, durante más de cuatro meses; tener enfermedades como hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, displasia ósea y osteogénesis imperfecta. Asimismo, se preguntó a las pacientes por su historia de fracturas. Todas las fracturas fueron verificadas a través del archivo clínico del instituto. Sólo se incluyeron en el análisis las fracturas verificadas. Para ser consideradas como mestizas mexicanas, las familias de las participantes debían haber vivido en México por lo menos tres generaciones y hablar el idioma español. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes. El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación y los Comités de Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez, y se realizó siguiendo los principios éticos de la investigación médica en seres humanos de la Declaración de Helsinki.

Genotipificación

Se extrajo ADN genómico de leucocitos de sangre periférica usando un kit de sangre Puregene Gentra (QIAGEN, Mississauga, Ontario, Canadá). La presencia del polimorfismo fue determinado por PCR en tiempo real usando un ensayo de discriminación alélica TaqMan, ensayo C_28977635 para Apa1 del *VDR* (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.), siguiendo los protocolos estandarizados. La placa se hizo funcionar a 95 °C durante 10 min, a 92 °C durante 15 s y luego a 60 °C durante 1 min para 40 ciclos. Para verificar la calidad de la genotipificación, 267 muestras fueron duplicadas de manera ciega; la concordancia entre las muestras y los duplicados fue del 100%.

Tabla 1. Características demográficas

	DMO normal	Osteoporosis
Edad (años)	61.4 ± 6.0	67.8 ± 10.6
Altura (cm)	154.5 ± 12.5	149.9 ± 6.52
Peso (kg)	60.9 ± 7.0	73.0 ± 10.5
Años desde la menopausia	11.5 ± 6.9	26.4 ± 11.6

Análisis estadístico

Se calculó el tamaño de la muestra para obtener un poder estadístico del 80% usando el *software* Quanto 1.2.4 (University of Southern California, Los Ángeles, CA, EE.UU.)²⁰. Para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg de los genotipos Apa1 *VDR* se utilizó el programa disponible en <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>²¹. Los IC 95% de los alelos y los genotipos se estimaron con GraphPad QuickCalcs (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Las características demográficas se mostraron como media y

desviación estándar. Se estimaron OR (con IC 95%) para el desarrollo de la osteoporosis para los sujetos con diferentes genotipos de Apa1 del *VDR*. Además, los OR fueron ajustados por edad utilizando una regresión logística múltiple. Además, se realizó un análisis de riesgo para las mujeres con osteoporosis que habían sufrido una fractura. Los OR fueron ajustados por edad utilizando una regresión logística múltiple. Los cálculos estadísticos se realizaron con SPSS v.20 (IBM, Chicago, IL).

Resultados

Las características demográficas se muestran en la Tabla 1. Las mujeres con osteoporosis eran mayores que las del grupo de control. La altura y el peso fueron mayores en el grupo de control. El genotipo Apa1 del *VDR* y las frecuencias de los alelos se muestran en la Tabla 2. No se observaron desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo de control. No se encontró ninguna asociación entre los genotipos Apa1 del *VDR* y el riesgo de osteoporosis (Tabla 3). Se observaron resultados similares al evaluar la asociación con mujeres con osteoporosis que habían sufrido

Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas de Apa1 del VDR (rs7975232)

	DMO normal			Osteoporosis		
	n	Frecuencia observada	IC 95%	n	Frecuencia observada	IC 95%
Genotipos						
CC	46	0.313	0.243-0.392	141	0.365	0.317-0.413
AC	75	0.510	0.430-0.589	160	0.413	0.365-0.463
AA	26	0.177	0.123-0.247	86	0.222	0.172-0.266
Alelos						
C	167	0.568	0.510-623	442	0.571	0.535-0.605
A	127	0.432	0.376-0.489	332	0.429	0.394-0.464

Tabla 3. Asociación del polimorfismo Apa1 del gen VDR (rs7975232) con el riesgo de osteoporosis y osteoporosis más fractura

Genotipo	Osteoporosis		Osteoporosis + fractura	
	OR (IC 95%)	OR* (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR* (IC 95%)
CC	1	1	1	1
AC	0.70 (0.45-1.07)	1.27 (0.76-2.11)	0.64 (0.45-1.07)	1.11 (0.61-2.02)
AA	1.08 (0.62-1.87)	0.56 (0.26-1.20)	0.93 (0.50-1.71)	0.56 (0.27-1.19)
CC	1	1	1	1
AA + AC	0.79 (0.53-1.19)	0.96 (0.60-1.55)	0.72 (0.46-1.11)	0.90 (0.51-1.57)

*Ajustada por edad.

una fractura. Para entender si la edad era un factor de confusión, se ajustó el valor del OR, y se mantuvo la falta de asociación de los genotipos del Apa1 del VDR con la osteoporosis y la osteoporosis con fractura.

Discusión

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial con un fuerte componente genético. En la población mexicana se ha observado que la baja DMO en las mujeres tiene un patrón familiar^{22,23}. Éste es el primer estudio que explora la asociación del polimorfismo Apa1 del VDR con el riesgo de osteoporosis en población mestiza mexicana. El resultado muestra que no hay asociación entre la presencia de esta variante y el riesgo de osteoporosis. Este resultado concuerda con lo informado anteriormente en diferentes poblaciones²⁴⁻³¹. La ausencia de asociación también ha sido descrita en dos metaanálisis que han evaluado la asociación de Apa1 con el riesgo de osteoporosis y fracturas^{32,33}. La falta de asociación entre Apa1 y el pico de DMO también se ha observado en adultos jóvenes chinos y españoles obesos mayores de 55 años³⁴. Por otra parte, no se observó ningún aumento de la DMO en mujeres jóvenes sanas suplementadas con vitamina D₃, beneficio observado en las mujeres que tenían los polimorfismos Bsm1 y TaqI³⁵. Sin embargo, hay informes que asocian la variante Apa1 con un mayor riesgo de osteoporosis³⁶⁻³⁹. Recientemente, un metaanálisis que ha incluido tres estudios realizados en mujeres chinas ha mostrado una asociación de la variante Apa1 con una disminución de la DMO⁴⁰; por tal motivo, la asociación de Apa1 con baja DMO y osteoporosis sigue siendo controvertida. Aunque no está clara la relación entre la DMO y los genotipos Apa1, se ha observado que existe una relación entre los genotipos y los niveles de las hormonas osteocalcina y paratiroidea en adolescentes sanos⁴¹. Con respecto al tratamiento de la osteoporosis, Apa1 no influye en el éxito de la terapia con calcitriol para las fracturas recurrentes⁴².

Diversos estudios han demostrado la asociación de Apa1 con diversos fenotipos, tales como cáncer de mama, de ovario o de próstata esporádico, enfermedad de Gaucher de tipo 1, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, enfermedad de la arteria coronaria en diabéticos de tipo 2 y asma⁴³⁻⁵⁰. La relación entre estas enfermedades y Apa1 no ha sido estudiada en la población mexicana.

Las frecuencias alélicas de Apa1 en población mestiza de la Ciudad de México son similares a las reportadas previamente en la población mexicana de California

incluida en el Proyecto HapMap⁵¹. Este hecho sugiere que la frecuencia alélica de Apa1 es constante en las poblaciones de mestizos mexicanos.

En resumen, éste es el primer estudio que explora la asociación entre el polimorfismo Apa1 del VDR y el riesgo de osteoporosis y fracturas en población mestiza mexicana. Nuestros resultados amplían la información acerca de la asociación del polimorfismo Apa1 del VDR con osteoporosis y confirman evidencias previas que sugieren que no hay relación entre la variante Apa1 y el riesgo de desarrollar osteoporosis.

Agradecimientos

Los autores agradecemos al CONACYT Grant -01-114965 el financiamiento brindado a este proyecto. Osvaldo Daniel Castelán-Martínez agradece al CONACYT la beca número 215637.

Conflictos de interés

El estudio no tiene conflictos de interés.

Bibliografía

- Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992;2(6):285-9.
- Proceedings of a symposium. Consensus Development Conference on Osteoporosis. October 19-20, 1990, Copenhagen, Denmark. *Am J Med*. 1991;91(5B):1S-68S.
- Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest*. 1987;80(3):706-10.
- Gueguen R, Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Pourel J, Siest G. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J Bone Miner Res*. 1995;10(12):2017-22.
- Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 1993;8(1):1-9.
- Seeman E, Tsalamandris C, Formica C, Hopper JL, McKay J. Reduced femoral neck bone density in the daughters of women with hip fractures: the role of low peak bone density in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(5):739-43.
- Armamento-Villareal R, Villareal DT, Avioli LV, Civitelli R. Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass. *J Clin Invest*. 1992;90(6):2464-71.
- Hsu YH, Zillikens MC, Wilson SG, et al. An integration of genome-wide association study and gene expression profiling to prioritize the discovery of novel susceptibility Loci for osteoporosis-related traits. *PLoS Genet*. 2010;6(6):e1000977.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endoc Rev*. 2008;29(6):726-76.
- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367(6460):284-7.
- Qin G, Dong Z, Zeng P, Liu M, Liao X. Association of vitamin D receptor Bsm1 gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol Biol Rep*. 2013;40(1):497-506.
- Casado-Díaz A, Cuenca-Acevedo R, Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D status and the Cdx-2 polymorphism of the vitamin D receptor gene are determining factors of bone mineral density in young healthy postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:187-9.
- Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res*. 1996;11(12):1850-5.

14. Jaramillo-Rangel G, Cerda-Flores RM, Cardenas-Ibarra L, Tamayo-Orozco J, Morrison N, Barrera-Saldaña HA. Vitamin D receptor polymorphisms and bone mineral density in Mexican women without osteoporosis. *Am J Hum Biol.* 1999;11(6):793-7.
15. Lisker R, Lopez MA, Jasqui S, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with osteoporosis in Mexican postmenopausal women. *Hum Biol.* 2003;75(3):399-403.
16. Nuno-Arana I, Sahagun-Nunez Vdel R, Munoz-Valle JF, et al. Distribution of three SNPs related to low bone mineral density in Amerindian groups and Mestizos from Mexico. *Am J Hum Biol.* 2012;24(4):569-72.
17. Kammerer CM, Dualan AA, Samollow PB, et al. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor Bsm1 polymorphism in Mexican American women. *Calcif Tissue Int.* 2004;75(4):292-8.
18. Jiménez-Salas Z, Hernández-Tobías EA, Ramírez-López TE, Campos-Góngora E. (Association of polymorphism Taql of vitamin D receptor with bone mineral density in young Mexican women). *Nutr Hosp.* 2012;27(5):1505-10.
19. Gonzalez-Mercado A, Sanchez-Lopez JY, Regla-Nava JA, et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women. *Genet Mol Res.* 2013;12(3):2755-63.
20. Gauderman WJ, JM M. QUANTO 1.2.4: a computer program for power and sample size calculations for genetic epidemiology studies. 2009. (Internet) Disponible en: <http://hydra.usc.edu/gxe/>.
21. Strom TM, Wienker TF. Test for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and tests for association. 2009. (Internet) Disponible en: <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.
22. Padilla-Vázquez AV, Lamadrid-Figueroa H, Cruz-Valdez A. El peso, el porcentaje de grasa y la densidad mineral ósea materna son determinantes de la densidad mineral ósea en mujeres adolescentes y adultas jóvenes. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2007;64(2):72-82.
23. Lazcano-Ponce E, Tamayo J, Diaz R, Burguete AI, Salmerón J. Correlation trends for bone mineral density in Mexican women: evidence of familiar predisposition. *Salud Publica Mex.* 2009;51 Suppl 1:s93-9.
24. Macdonald HM, McGuigan FE, Stewart A, et al. Large-scale population-based study shows no evidence of association between common polymorphism of the VDR gene and BMD in British women. *J Bone Min Res.* 2006;21(1):151-62.
25. Horst-Sikorska W, Dytfeld J, Wawrzyniak A, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Mol Biol Rep.* 2013;40(1):383-90.
26. Yoldemir T, Yavuz DG, Anik G, Verimli N, Erenus M. Vitamin D receptor gene polymorphisms in a group of postmenopausal Turkish women: association with bone mineral density. *Climacteric.* 2011;14(3):384-91.
27. Dvornyk V, Liu PY, Long JR, et al. Contribution of genotype and ethnicity to bone mineral density variation in Caucasians and Chinese: a test for five candidate genes for bone mass. *Chin Med J (Engl).* 2005;118(15):1235-44.
28. Morita A, Iki M, Dohi Y, Ikeda Y, et al. Prediction of bone mineral density from vitamin D receptor polymorphisms is uncertain in representative samples of Japanese Women. The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Int J Epidemiol.* 2004;33(5):979-88.
29. Ferrari S, Rizzoli R, Manen D, Slosman D, Bonjour JP. Vitamin D receptor gene start codon polymorphisms (FokI) and bone mineral density: interaction with age, dietary calcium, and 3'-end region polymorphisms. *J Bone Min Res.* 1998;13(6):925-30.
30. Vandevyver C, Wylin T, Cassiman JJ, Raus J, Geusens P. Influence of the vitamin D receptor gene alleles on bone mineral density in postmenopausal and osteoporotic women. *J Bone Min Res.* 1997;12(2):241-7.
31. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not related to bone turnover, rate of bone loss, and bone mass in postmenopausal women: the OFELY Study. *J Bone Min Res.* 1996;11(6):827-34.
32. Zintzaras E, Rodopoulou P, Koukoulis GN. Bsm1, TaqI, Apal and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of osteoporosis: a meta-analysis. *Dis Markers.* 2006;22(5-6):317-26.
33. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):255-64.
34. Alvarez-Hernandez D, Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Santamaria I, Cannata-Andia JB. Influence of polymorphisms in VDR and COL1A1 genes on the risk of osteoporotic fractures in aged men. *Kidney Int Suppl.* 2003(85):S14-8.
35. Arabi A, Zahed L, Mahfoud Z, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms modulate the skeletal response to vitamin D supplementation in healthy girls. *Bone.* 2009;45(6):1091-7.
36. Durusu Tanriover M, Bora Tatar G, Uluturk TD, et al. Evaluation of the effects of vitamin D receptor and estrogen receptor 1 gene polymorphisms on bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1285-93.
37. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Mrozikiewicz PM, et al. Correlation of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism with osteoporotic changes in Polish postmenopausal women. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(4):540-6.
38. Xu H, Xiong DH, Xu FH, Zhang YY, Lei SF, Deng HW. Association between VDR Apal polymorphism and hip bone mineral density can be modified by body mass index: a study on postmenopausal Chinese women. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2005;37(1):61-7.
39. Bustamante M, Noguees X, Enjuanes A, et al. COL1A1, ESR1, VDR and TGFB1 polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007;18(2):235-43.
40. Li Y, Xi B, Li K, Wang C. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):5709-17.
41. Lorentzon M, Lorentzon R, Nordström P. Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin, and parathyroid hormone in healthy adolescent girls. *J Bone Miner Metab.* 2001;19(5):302-7.
42. Morrison NA, George PM, Vaughan T, Tilyard MW, Frampton CM, Gilchrist NL. Vitamin D receptor genotypes influence the success of calcitriol therapy for recurrent vertebral fracture in osteoporosis. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(2):127-35.
43. Greenwood A, Elstein D, Zimran A, Altarescu G. Effect of vitamin D receptor (VDR) genotypes on the risk for osteoporosis in type 1 Gaucher disease. *Clin Rheumatol.* 2010;29(9):1037-41.
44. Sillanpää P, Hirvonen A, Kataja V, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism as an important modifier of positive family history related breast cancer risk. *Pharmacogenetics.* 2004;14(4):239-45.
45. Luo XY, Wu LJ, Chen L, et al. (The association of vitamin D receptor gene Apal and Bsm1 polymorphism with systemic lupus erythematosus). *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51(2):131-5.
46. Xue LN, Xu KQ, Zhang W, Wang Q, Wu J, Wang XY. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(1):54-60.
47. Grant DJ, Hoyo C, Akushevich L, et al. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and risk of ovarian cancer in Caucasian and African American women. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):173-8.
48. Ferrarezi DA, Bellili-Munoz N, Dubois-Laforgue D, et al. Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics: The DIABHYCAR prospective study. *Diabet Metab.* 2013;39(3):263-70.
49. Onen IH, Ekmekci A, Eroglu M, Konac E, Yesil S, Biri H. Association of genetic polymorphisms in vitamin D receptor gene and susceptibility to sporadic prostate cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233(12):1608-14.
50. Saadi A, Gao G, Li H, Wei C, Gong Y, Liu Q. Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma in the Chinese Han population: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2009;10:71.
51. Consortium TiH. The international Hapmap Project. 2013. (Internet) Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=7975232.