

Asociación de la variante genética rs3819817 del gen Histidina Amoníaco Liasa (*HAL*) con la deficiencia de la vitamina D y Densidad Mineral Ósea, en el Estudio Cohorte de Trabajadores de la Salud.  
*Mildred Carmona Santiago.*

---

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble esencial y una prohormona esteroide que juega un papel importante en la salud musculoesquelética [21]. La deficiencia de la vitamina D (DVD) se ha vuelto un grave problema de salud, ya que afecta alrededor del 40% de la población, originando varias enfermedades comunes, como la esclerosis múltiple (MIM: 126200), diabetes tipo 1 (MIM: 222100), diabetes tipo 2 (MIM: 125853), y varios tipos de cáncer [3]. Por otro lado, la Sociedad Endocrina de los Estados Unidos y la Sociedad Americana de Geriátrica recomiendan el consumo de suplementos de vitamina D, debido a que las concentraciones de ésta, son asociadas a mayor riesgo de fracturas osteoporóticas [7,11]. Por otro lado, a medida que las poblaciones envejecen en todo el mundo, la baja densidad mineral ósea y las fracturas osteoporóticas constituirán una carga importante de morbilidad y mortalidad en el futuro [11]. Los estudios observacionales sugieren que concentraciones bajas de 25-hidroxivitamina D se asocian con un mayor riesgo de baja densidad mineral ósea [8].

Una de las principales fuentes de Vitamina D (VD) es a través de la absorción de la luz UVB, sin embargo, este tipo de radiación es altamente mutagénico, es decir, induce cambios en el ADN lo cual daña una célula y se considera que es la principal causa de cáncer de piel. Por otro lado, se ha sugerido que el ácido urocánico (UCA) es un fotoprotector UV importante ya que tiene un alto coeficiente de extinción, el UCA endógeno del estrato córneo es producido por la histidasa, también conocida como L-histidina amoníaco liasa (*HAL*) [3, 8].

Recientemente se ha utilizado la secuenciación del exoma para explorar las variantes genéticas que alteran las proteínas y sus consecuencias en participantes del Biobanco del Reino Unido, se identificó una variante genética (rs3819817) localizada en el gen *HAL* (L-histidina amoníaco liasa), asociada con los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) séricos [8].

Además, tres variantes genéticas asociadas a los niveles de 25-hidroxivitamina D séricos, fueron identificados en un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS, por sus siglas en inglés, Genome Wide Association Study); una rara variante genética ubicada en *CYP2R1* (rs117913124) y 2 variantes genéticas frecuentes en *GEMIN2* (rs2277458) y *HAL* (rs3819817) [8]; *HAL* el gen que codifica para la histidasa, se expresa tanto en el hígado como la epidermis. La expresión de histidasa es débil en la proliferación de queratinocitos, pero es fuertemente regulada durante la diferenciación de queratinocitos in vitro [11]. Las mutaciones en el gen *HAL* se han identificado como la causa de la histidinemia, una enfermedad metabólica benigna. Estas mutaciones conducen a un aumento de la concentración de histidina y una disminución concentración de UCA en sangre, orina y epidermis [3].

Un objetivo importante de la genética humana es utilizar la variación natural para comprender las consecuencias de la alteración natural de cada gen codificante de proteínas en el genoma, tomando en consideración esto, el laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo pretende observar la

asociación que existe de la variante genética rs3819817 en el gen *HAL* con la 25(OH)D, así como con la Densidad Mineral Ósea (DMO), asimismo se estudió la interacción de esta variante genética con marcadores de adiposidad sobre la 25(OH)D sérica y la DMO.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Participantes del estudio

Este estudio se encuentra anidado en el estudio de Cohorte de trabajadores del IMSS-Morelos (HWCS, por sus siglas en inglés, Health Worker Cohort Study), el HWCS; es un estudio de largo plazo de trabajadores del IMSS en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, que se enfoca en el estilo de vida, está diseñado para investigar los factores genéticos, sociales y ambientales de las principales enfermedades crónicas. El diseño, los criterios de selección y los métodos de HWCS se han reportado previamente [2]. Para este análisis se incluyeron un total de 1905 individuos (rango de edad de 18 a 92 años) que participaron entre 2010 y 2012 los cuales tenían datos disponibles sobre concentraciones séricas de 25(OH)D, DMO y muestras de ADN.

Todos los participantes firmaron formularios de consentimiento informado y los protocolos de investigación fueron aprobados por el comité de revisión de ética médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (12CEI 09 006 14) y el Instituto Nacional de Medicina Genómica, respectivamente.

### Medidas de resultado

Para ambas muestras se midieron las concentraciones 25(OH)D séricas con el ensayo LIAISON® 25OH Vitamin D Total (kit DiaSorin) (los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron <10 %) y se clasificaron según estudios previos [14, 24].

Las medidas de DMO de cadera total, el cuello femoral y la columna lumbar se midieron por un técnico capacitado, utilizando un densitómetro Lunar DPX NT para realizar una absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) (coeficiente de variación in vivo <1.5 %). La DMO baja (osteopenia/osteoporosis) se definió como una puntuación T  $\leq$ -1.0 según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [10].

### Genotipado de la variante genética rs3819817 del gen HAL.

El ADN se extrajo de sangre periférica con el kit QIAamp DNA Blood Mini según las instrucciones del fabricante. El genotipado se realizó utilizando ensayos de genotipado TaqMan SNP prediseñados (Applied Biosystems, Massachusetts, MA, EE. UU.) en un sistema de PCR en tiempo real QuantStudio 7 Flex (Applied Biosystems, Massachusetts, EE. UU.). Se realizó un llamado de variante automática mediante el software SDS versión 2.2.1. Las frecuencias del genotipo rs3819817 SNP fueron 37.7 % para CC, 46.2 % para CT y 16.1 % para TT.

### Otras covariables

La información demográfica (edad y sexo), el uso de medicamentos (suplementos de calcio y terapia de reemplazo hormonal) y los factores de estilo de vida (actividad física y tabaquismo) se obtuvieron a través de un cuestionario autoadministrado [12].

Las mediciones antropométricas y clínicas fueron realizadas por personal de enfermería capacitado utilizando procedimientos estandarizados (coeficiente de concordancia entre 0.84 y 0.90) que se han descrito previamente [12]. El índice de masa corporal (IMC) se calculó tomando el valor del peso

dividido por la altura al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y se clasificó según las recomendaciones de la OMS. La circunferencia de la cintura (CC) se midió en el punto más alto de la cresta ilíaca con una precisión de 0.1 cm. La  $\text{CC} \geq 88$  cm para mujeres y  $\geq 102$  cm para hombres se categorizaron como obesidad abdominal [27]. La relación cintura-cadera (WHR) se obtuvo por la relación de WC a la circunferencia de la cadera. La RCC se clasificó según las recomendaciones de la OMS;  $\text{WHR} \geq 0.85$  para mujeres y  $\geq 0.90$  para hombres se utilizaron para clasificar la obesidad abdominal [13]. La proporción de grasa corporal y los porcentajes de grasa ginoide y androide se determinaron mediante DEXA.

La VD y la ingesta de alcohol se obtuvieron con un cuestionario de frecuencia de alimentos semicuantitativo, validado en la población mexicana y se categorizaron por terciles [13]. El tabaquismo se clasificó como nunca, anterior o actual. Calculamos la actividad física (AF) en el tiempo libre con datos de un cuestionario de AF previamente validado [24], y se clasificó según los criterios de la OMS.

### **Análisis estadístico**

Realizamos un análisis descriptivo de las principales características de ambas muestras de estudio en el genotipo rs3819817. Las variables continuas se presentan como medias y desviaciones estándar o medianas y percentil 25-75, y las variables categóricas como porcentajes. Para investigar las diferencias en las características de los participantes, comparamos variables continuas mediante un análisis ANOVA o prueba de Dunn según la distribución de la variable y variables categóricas mediante pruebas de chi-cuadrado. Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre rs3819817 con los niveles de VD y la DMO. En el modelo VD, ajustamos por edad, sexo, IMC (categórico), consumo de VD, temporada de extracción de sangre, actividad física, consumo de alcohol y tabaquismo. En el modelo de DMO, ajustamos por variables como edad, sexo, IMC (categórico), ingesta de VD, actividad física, consumo de alcohol, ingesta de calcio, suplementos de calcio, tabaquismo y terapia de reemplazo hormonal. Se investigó la interacción entre el IMC y rs3819817 en los niveles de 25(OH)D, en una submuestra de 800 individuos, agregando un término de interacción al modelo de regresión lineal.

Además, utilizamos modelos de regresión logística para estimar la asociación entre rs3819817 con deficiencia de VD y DMO baja.

Calculamos el poder del estudio utilizando el software Quanto (Departamento de Medicina Preventiva, Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, EE. UU.) [13]. Se utilizó un modelo log-aditivo de herencia para frecuencias alélicas en el rango de 0.30 a 0.40 y razones de probabilidad (OR) en el rango de 1.0 a 1.90 para rs3819817 derivado de este estudio, el proyecto 1000 genomas y la literatura. La prevalencia de la enfermedad osciló entre el 40 % y el 50 % con un nivel de significación de 0.05.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de software estadístico Stata versión 14.0. Se designó un valor de  $p < 0.05$  como punto de corte para la significación estadística.

## **RESULTADOS**

### **1. Características de los participantes**

En este estudio se incluyeron 1904 individuos del HWCS de las cuales el 31% eran hombres y el 69% eran mujeres. La mayoría de los parámetros medidos mostraron diferencias significativas entre hombres y mujeres ( $p < 0.05$ ); sin embargo, el IMC, y la ingesta de vitamina D no mostró diferencia

estadística ( $p > 0.05$ ). La deficiencia de vitamina D fueron mayores en mujeres que en hombres (tabla 1)

**Tabla 1. Características descriptivas por genotipo rs3819817**

	Todos los participantes, HWSC			Valor p
	CC n=718	CT n=880	TT n=307	
<b>Edad, años<sup>a</sup></b>	<b>51(40-60)</b>	<b>52(41-63)</b>	<b>52(40-63)</b>	<b>0.043</b>
Mujeres, %	68.9	69.7	70.7	0.566
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup> <sup>a</sup></b>	<b>26.9(24.2-30.1)</b>	<b>26.8(24.2-29.5)</b>	<b>26.3(23.6-29.4)</b>	<b>0.041</b>
Sobrepeso, %	41.8	45.1	39.7	0.532
Obesidad, %	26.3	23.1	21.8	0.127
Tiempo libre físico actividad (hora/semana)	2.2(0.8-5.5)	1.7(0.7-5)	1.7(0.7-5.2)	0.111
Activo (>150 min/semanas), %	37.2	33.0	32.6	0.159
Actual, %	12.1	12.5	13.7	0.479
Pasado, %	27.0	27.8	28.7	0.576
<b>Total 25(OH)D (ng/mL)<sup>a</sup></b>	<b>21.7(17.7-25.9)</b>	<b>21.1(16.8-25.6)</b>	<b>20.7(16.7-24.0)</b>	<b>0.001</b>
<b>Total 25(OH)D (ng/mL)<sup>b</sup></b>	<b>22.2(6.7)</b>	<b>21.3(6.2)</b>	<b>20.8(5.8)</b>	<b>0.002</b>
<b>Deficiencia de Vitamina D (&lt;20 ng/mL)<sup>c</sup></b>	<b>39.0</b>	<b>42.7</b>	<b>46.3</b>	<b>0.029</b>

Valor p: CC vs. TT

## 2. Asociación genética entre la variante genética rs3819817 y Deficiencia de vitamina D.

En la tabla 2, se muestran los resultados del análisis de asociación entre el SNP y la deficiencia de vitamina D. En población total, se observó una asociación significativa ( $p < 0.014$ ), bajo el modelo aditivo. En contraste, cuando estratificamos por sexo, solo observamos diferencias significativas, en el grupo de hombres, bajo el modelo codominante ( $p < 0.014$ ), y dominante ( $p < 0.026$ ). El poder estadístico de este estudio fue >90% para detectar asociaciones previas observadas en la literatura.

**Tabla 2. Asociación entre rs3819817 y Deficiencia de la vitamina D.**

Modelo	Todos los participantes		Masculino		Femenino	
	OR (CI 95%)	Valor p	OR (CI 95%)	Valor p	OR (CI 95%)	Valor p
<b>Aditivo</b>	1.18 (1.03-1.35)	0.014	1.36 (1.06-1.77)	0.018	1.13 (0.97-1.33)	0.125
<b>Codominante</b>						
CC	1.0		1.0		1.0	
CT	1.15 (0.93-1.41)	0.193	1.24 (0.83,1.84)	0.288	1.12 (0.88-1.44)	0.347
TT	1.42 (1.07-1.88)	0.014	1.95 (1.15-3.31)	0.014	1.29 (0.92-1.79)	0.135
<b>Dominante</b>						
CC	1.0		1.0		1.0	
TC+TT	1.32 (1.02-1.70)	0.034	1.73 (1.07-2.80)	0.026	1.21 (0.89-1.63)	0.224
<b>Recesivo</b>						

CC+TC	1.0		1.0		1.0	
TT	1.21	0.053	1.40	0.080	1.16	0.195
	(0.99-1.47)		(0.96-2.03)		(0.92-1.47)	

Modelos ajustados por edad, sexo, IMC, ingesta de vitamina D, época de extracción de sangre y actividad física.

### 3. Asociación de la variante genética rs3819817 y la Deficiencia mineral ósea (DMO).

Como se observa en la tabla 3, se realizó un análisis de asociación entre la variante genética y la DMO, tal como se muestra a continuación. Se puede observar que se comparó la DMO de cadera, cuello femoral y columna lumbar, en donde se obtuvo una asociación la cual fue significativa ( $p < 0.031$ ) para cadera total utilizando el modelo aditivo. Por el contrario se aprecia un valor significativo ( $p < 0.020$ ) bajo el modelo codominante ( $p < 0.013$ ) y recesivo para cadera total, para el grupo de cuello femoral total observamos una diferencia significativa ( $p < 0.032$ ) usando el modelo codominante y recesivo ( $p < 0.024$ ).

**Tabla 3. Asociación entre rs3819817 y Densidad mineral ósea en todos los participantes**

Modelo	DMO cadera total g/cm <sup>2</sup>		Cuello femoral DMO g/cm <sup>2</sup>		Columna lumbar DMO g/cm <sup>2</sup>	
	Beta (CI 95%)	Valor P	Beta (CI 95%)	Valor P	Beta (CI 95%)	Valor P
<b>Aditivo</b>	<b>-0.009</b> (-0.017,-0.0008)	<b>0.031</b>	<b>-0.008</b> (-0.015,0.0001)	<b>0.054</b>	-0.006 (-0.016,0.004)	0.209
<b>Codominante</b>						
CC	0.0		0.0		0.0	
CT	<b>-0.014</b> (-0.027,-0.002)	<b>0.020</b>	<b>-0.013</b> (-0.025,-0.001)	<b>0.032</b>	-0.009 (-0.024,0.006)	0.252
TT	<b>-0.014</b> (-0.031,0.002)	<b>0.086</b>	-0.013 (-0.029,0.004)	0.129	-0.012 (-0.032,0.009)	0.278
<b>Dominante</b>						
CC	0.0		0.0		0.0	
TC+TT	-0.006 (-0.022,0.009)	0.401	-0.005 (-0.020,0.010)	0.486	-0.007 (-0.026,0.012)	0.500
<b>Recesivo</b>						
CC+TC	0.0		0.0		0.0	
TT	<b>-0.014</b> (-0.026,-0.003)	<b>0.013</b>	<b>-0.013</b> (-0.024,-0.002)	<b>0.024</b>	-0.010 (-0.024,0.005)	0.192

Modelos ajustados por edad, sexo, IMC, ingesta de vitamina D, actividad física, consumo de alcohol, ingesta de calcio, suplementos de calcio, tabaquismo y terapia de reemplazo hormonal.

### 4. Asociación entre el índice de masa corporal y rs3819817 con niveles de 25(OH)D en HWCS.

Bajo un modelo dominante, observamos niveles más bajos de VD en individuos obesos portadores de genotipos CT+TT de rs3819817 en el gen HAL en comparación con individuos de peso normal ( $\beta = -1.32$ , IC 95%: -2.29, -0.36,  $P = 0.007$ ). Sin embargo, entre los individuos obesos con el genotipo CC de tipo salvaje, observamos niveles bajos de VD similares a los portadores de CT+TT con obesidad (interacción  $P = 0,017$ ). No estratificamos por sexo debido al pequeño tamaño de las muestras dentro de algunas categorías de exposición. La dirección de las asociaciones fue similar con las categorías de grasa corporal (interacción  $P = 0,114$ ), adiposidad central (interacción  $P = 0,054$ ), grasa androide

(interacción P = 0,052), grasa ginoide (interacción P = 0,166); WHR (interacción P = 0,371); sin embargo, no fueron estadísticamente significativos (no se muestran los datos).

**Tabla 4. Asociación entre IMC y los niveles de 25(OH)D.**

	Todos los participantes		Masculino		Femenino	
	$\beta$ (CI 95%)	Valor P	$\beta$ (CI 95%)	Valor P	$\beta$ (CI 95%)	Valor P
<b>Índice de masa corporal</b>						
Normal	0.0		0.0		0.0	
Sobrepeso	-1.08 (-1.74, -0.43)	0.001	-1.92 (-3.12, -0.72)	0.002	-0.74 (-1.52, 0.04)	0.061
Obesidad	-1.60 (-2.35, -0.84)	<0.001	-3.04 (-4.56, -1.52)	<0.001	-1.19 (-2.07, -0.32)	0.008
<b>Proporción de grasa corporal</b>						
Categoría baja*	0.0		0.0		0.0	
Categoría media	-0.73 (-1.63, 0.18)	0.115	-1.63 (-2.98, -0.29)	0.018	-1.14 (-1.96, -0.32)	0.007
Categoría alta	1.38 (-2.37, -0.40)	0.006	-3.50 (-4.84, -2.14)	<0.001	-1.13 (-1.96, -0.30)	0.008
<b>Adiposidad central</b>						
Ausente	0.0		0.0		0.0	
Presente	-1.31 (-1.93, -0.69)	0.002	-2.3 (-3.5, -1.08)	<0.001	-0.9 (-1.63, -0.18)	0.014
<b>Grasa ginoide</b>						
Categoría baja*	0.0		0.0		0.0	
Categoría media	-1.41 (-2.49, -0.34)	0.010	1.44 (-2.79, -0.08)	0.038	-0.12 (-0.94, 0.70)	0.775
Categoría alta	-0.71 (-1.84, 0.42)	0.216	-2.33 (-3.71, -0.96)	0.001	0.14 (-0.69, 0.96)	0.748
<b>Android gordo</b>						
Categoría baja*	0.0		0.0		0.0	
Categoría media	-1.57 (-2.32, -0.83)	<0.001	-2.46 (-3.81, -1.10)	<0.001	-0.84 (-1.66, -0.02)	0.045
Categoría alta	-2.27 (-3.08, -1.45)	<0.001	-3.32 (-4.68, -1.96)	<0.001	-1.15 (-1.98, -0.32)	0.006

Modelos ajustados por edad, sexo, ingesta de vitamina D, temporada de recolección de sangre, actividad física. <sup>b</sup> Modelo ajustado adicionalmente para tener en cuenta el IMC. <sup>c</sup> Clasificación del tipo de piel de Fitzpatrick. \*Categorías definidas por terciles. n=800 individuos tienen información sobre la pigmentación de la piel

## DISCUSIÓN

Actualmente no se ha estudiado la relación que existe entre el SNP rs3819817 en el gen *HAL* con DVD y DMO en población mexicana. Con estos resultados podemos resaltar el papel de rs3819817 en los niveles séricos de 25(OH)D y la DMO total de cadera, además de que nuestros datos suponen una relación del gen con IMC.

Según Holick la exposición a la radiación ultravioleta (UV), a través de la luz solar es el causante en gran parte de la producción de VD esto mediante la conversión de 7-dehidrocolesterol en pre-VD en la piel, que se isomeriza en colecalciferol (vitamina D3), sin embargo diversos autores reportan que pese a que la población mexicana se somete a este contacto con el sol desde su niñez, existe una alta prevalencia de deficiencia de VD [5, 6, 9]. Algunos de los factores que podrían explicar la deficiencia de vitamina D, es la baja ingesta dietética en alimentos ricos en esta vitamina, así como la masa corporal, la pigmentación de la piel e incluso factores genéticos.

La población mexicana tiene antecedentes de ser un país que ocupa los primeros lugares de sobrepeso y obesidad en el mundo, según la organización mundial de la salud (OMS). La VD es una vitamina liposoluble, y su principal órgano de almacenamiento es el tejido adiposo [16]. En este estudio se reportó una asociación entre la adiposidad y los niveles de vitamina D. Por otra parte, un gran conjunto de estudios transversales revisados recientemente a profundidad ha señalado la relación inversa entre niveles bajos de 25(OH)D sérica y obesidad. De hecho, se asumió que la 25(OH)D plasmática está inversamente correlacionada con la mayoría de los parámetros de la obesidad, como índice de masa corporal (IMC), masa grasa total, adiposidad subcutánea, visceral y cintura [27].

Estas observaciones se han encontrado en adultos, pero también en niños, así como en personas mayores [18]. Además, un estudio reciente encontró que la 25(OH)D plasmática libre y el nivel de 25(OH)2D son más bajos en sujetos obesos que en sujetos de peso normal, esto podría deberse a la liberación reducida de 25(OH)2D del tejido adiposo subcutáneo bajo la lipólisis mediada por isoprenalina que se produce durante la obesidad [18]. Se han propuesto muchas hipótesis para explicar los bajos niveles de 25(OH)D (total y/o libre) asociado a la obesidad como diferencias en los patrones de estilo de vida entre las personas con o sin obesidad, incluyendo hábitos dietéticos, sedentarismo o hábitos de vestir, y también puede haber una síntesis hepática reducida de 25(OH)D debido a hiperparatiroidismo secundario asociado a la obesidad, pero el mecanismo clave parece ser secuestro de VD. De hecho, el exceso de tejido adiposo observado durante la obesidad podría ofrecer un sitio de almacenamiento para VD y/o 25(OH)D, lo que lleva a niveles bajos de 25(OH)D en plasma, pero esta suposición fue cuestionada por Drincic et al. quien reportó que la 25(OH)D simplemente se diluyó en un volumen mayor en personas con obesidad, en consonancia con la hipótesis de dilución volumétrica.

Se han propuesto hipótesis alternativas que sugieren modificaciones en el metabolismo de VD, especialmente en el tejido adiposo, donde se encontró que los niveles eran más bajos en mujeres obesas en comparación con mujeres delgadas [18]. Sin embargo, los mecanismos aún son inconsistentes [10], por lo tanto, se necesitan estudios adicionales para determinar los mecanismos involucrados.

Por otra parte, HAL codifica una enzima que desamina L-histidina a ácido transuránico. El SNP en esta región (rs10859995) está dentro de un intrón de este gen. El gen se expresa en la piel y se regula positivamente durante la diferenciación de los queratinocitos. Se ha demostrado que el ácido transurocánico en el estrato córneo puede absorber UV y puede reducir la producción de 25OHD. La concentración de ácido transuránico varía ampliamente entre individuos, pero no está relacionada con el color/pigmentación de la piel. Sin embargo, existe escasa información sobre las variantes genéticas relacionadas con la deficiencia de la VD, en poblaciones Latinas, por lo que es relevante evaluar esta variante genética en la población mexicana.

Aunque ninguna evidencia existente implica vías fisiológicas relacionadas con la vitamina D, HAL se expresa en la piel y participa en la formación de ácido urocánico, un “protector solar natural” [5]. Por lo tanto, esto podría constituir una fisiopatología plausible, mecanismo que implica a HAL en la síntesis de vitamina D en la piel. Estos hallazgos fueron apoyados por una asociación con una variante común (rs10859995:C, 58% de frecuencia) que co-localiza (LD  $r^2=0.97$ ) con un locus de expresión de rasgo cuantitativo (rs-3819817: T) que aumenta la expresión de HAL en tejido cutáneo [5]. Estos resultados implican a HAL en los niveles de vitamina D.

El presente estudio proporciona evidencia de una asociación entre la variante de un solo nucleótido rs3819817 del gen *HAL* y la DMO. Se cree que las bajas concentraciones de VD afectan el metabolismo óseo, lo que conduce a una disminución de la absorción de calcio y fósforo en la dieta y a una mayor producción de hormonas paratiroideas [3]. Juntos, esto activa los osteoblastos y los osteoclastos para disolver el colágeno mineralizado en los huesos, causando osteopenia y osteoporosis. Presumimos que la DMO baja está mediada en parte por los efectos de los niveles bajos de VD observados en este estudio.

## CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados reportados respaldan la asociación existente del gen rs-3819817 entre los niveles de VD y DVD, principalmente en los hombres, así mismo podemos concluir que existe una asociación con la DMO; de igual modo se confirma la relación entre los niveles de adiposidad y los niveles de 25(OH)D.

## REFERENCIAS

1. Armas LAG, Dowell S, Akhter M, et al (2007) Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: The effect of UVB dose and skin color. *J Am Acad Dermatol* 57:588–593. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.03.004>
2. Backman JD, Li AH, Marcketta A, et al (2021) Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants. *Nature* 599:628–634. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04103-z>
3. BarresiC, StremnitzerC, MlitzV, KezicS, KammeyerA, Ghannadan M, Posa-MarkaryanK, SeldenC, TschachlerE, EckhartL. Increased Sensitivity of Histidinemia Mice to UVB Radiation Suggests a Crucial Role of EndogenousUrocanic Acid in Photoprotection. *Journal of Investigative Dermatology*;131(1):188-94:<https://doi.org/10.1038/jid.2010.2313>.
4. Brenner M, Hearing VJ (2008) The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol* 84:539–549. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x>
5. Castanedo-Cázares JP, Lepe V, Gordillo-Moscoso A, Moncada B (2003) [Ultraviolet radiation doses in Mexican students]. *Salud Publica Mex* 45:439–444
6. Carrillo-Vega MF, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU (2017) Vitamin D deficiency in older adults and its associated factors: a cross-sectional analysis of the Mexican Health and Aging Study. *Arch Osteoporos*. <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0297-9>
7. Chang, S.-W., & Lee, H.-C. (2019). *Vitamin D and Health - the Missing Vitamin in Humans. Pediatrics & Neonatology*. doi:10.1016/j.pedneo.2019.04.007
8. ÇolakY, AfzalS, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of OsteoporoticFractures: Mendelian Randomization Analysis in 2 Large Population-BasedCohorts. *Clinical Chemistry*;66(5):676-85:<https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa0494>.GibbsNK
9. Contreras-Manzano A, Villalpando S, Robledo-Pérez R (2017) Vitamin D status by sociodemographic factors and body mass index in Mexican women at reproductive age. *Salud Publica Mex*. <https://doi.org/10.21149/8080>
10. Denova-Gutiérrez E, Flores YN, Gallegos-Carrillo K, et al (2016) Health workers cohort study: methods and study design. *Salud Publica Mex* 58:708–716. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i6.8299>
11. Eckhart L, Schmidt M, Mildner M et al. (2008) Histidase expression in human epidermal keratinocytes: regulation by differentiation status and all-trans retinoic acid. *J Dermatol Sci* 50:209–15
12. Flores A, Flores M, Macias N, et al (2017) Vitamin D deficiency is common and is associated with overweight in Mexican children aged 1-11 years. *Public Health Nutr*. <https://doi.org/10.1017/S1368980017000040>
13. Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, et al (1998) Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 40:133–40. <https://doi.org/10.1590/S0036-36341998000200005>
14. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
15. Holick MF (2014) Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol* 810:1–16
16. Landrier J-F, Marcotorchino J, Tourniaire F (2012) Lipophilic micronutrients and adipose tissue biology. *Nutrients* 4:1622–1649. <https://doi.org/10.3390/nu4111622>
17. Libon F, Cavalier E, Nikkels AF (2013) Skin color is relevant to vitamin D synthesis. *Dermatology* 227:250–254. <https://doi.org/10.1159/000354750>

18. Mason JB, Booth SL. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 205.
19. Manousaki D, Dudding T, Haworth S, et al (2017) Low-Frequency Synonymous Coding Variation in CYP2R1 Has Large Effects on Vitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *Am J Hum Genet* 101:227–238. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.014>
20. Nessvi S, Johansson L, Jopson J, et al (2011) Association of 25-hydroxyvitamin D3)levels in adult New Zealanders with ethnicity, skin color and self-reported skin sensitivity to sun exposure. *Photochem Photobiol* 87:1173–1178. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2011.00956.x>
21. Norval M. Urocanic Acid in the Skin: A Mixed Blessing? *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. Enero de 2011 [consultado el 24 de mayo de 2022];131(1):14-7. Disponible en:<https://doi.org/10.1038/jid.2010.2765>.
22. Rivera-Paredes, B., Hidalgo-Bravo, A., de la Cruz-Montoya, A., Martínez-Aguilar, M. M., Ramírez-Salazar, E. G., Flores, M., Quezada-Sánchez, A. D., Ramírez-Palacios, P., Cid, M., Martínez-Hernández, A., Orozco, L., Denova-Gutiérrez, E., Salmerón, J., & Velázquez-Cruz, R. (2020). Association between vitamin D deficiency and common variants of vitamin D binding protein gene among Mexican mestizo and indigenous postmenopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(7), 935–946. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01177-5>
23. Rivera-Paredes B, Hidalgo-Bravo A, León-Reyes G, León-Maldonado LS, Aquino-Gálvez A, Castillejos-López M, Denova-Gutiérrez E, Flores Y, Salmerón J, Velázquez-Cruz R. Total, Bioavailable, and Free 25-Hydroxyvitamin D Equally Associate with Adiposity Markers and Metabolic Traits in Mexican Adults. *Nutrients*. 2021 Sep 23;13(10):3320. doi: 10.3390/nu13103320. PMID: 34684322; PMCID: PMC8539380.
24. Rivera-Paredes B, Macías N, Martínez-Aguilar MM, et al (2018) Association between vitamin D deficiency and single nucleotide polymorphisms in the vitamin D receptor and GC genes and analysis of their distribution in Mexican postmenopausal women. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu10091175>
25. *Vitamina D*. Linus Pauling Institute. (2022, January 3). Retrieved October 13, 2022, from <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D#metabolismo-funcion>
26. Whiting SJ, Calvo MS, Vatanparast H (2017) Chapter 43 - Current Understanding of Vitamin D Metabolism, Nutritional Status, and Role in Disease Prevention. In: Coulston AM, Boushey CJ, Ferruzzi MG, Delahanty LMBT-N in the P and T of D (Fourth E (eds). Academic Press, pp 937–967
27. Who (2011) Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization