

Literature Review

ASSOCIATION BETWEEN VITAMIN D RECEPTOR (VDR) GENE POLYMORPHISM AND RENAL CALCIUM STONES : A LITERATURE REVIEW

Zalsabila Tiara Adhani¹, Abdul Munawwir^{2,3}, M. Sabir⁴

¹*Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Kota Palu, Indonesia*

²*Dokter Umum, Rumah Sakit Universitas Tadulako, Kota Palu, Indonesia*

³*Dokter Umum, Rumah Sakit Umum Daerah Tora Belo, Kabupaten Sigi, Indonesia*

⁴*Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Kota Palu, Indonesia*

Email Corresponding:

abdul.munawwir@gmail.com

Page : 53-58

Kata Kunci :

VDR, gen, polimorfisme, ApaI, BsmI, FokI, TaqI, batu kalsium ginjal

Keywords:

VDR, gene, polymorphism, ApaI, BsmI, FokI, TaqI, renal calcium stone

Article History:

Received: 11-10-2024

Revised: 20-11-2024

Accepted: 22-11-2024

Published by:

Tadulako University,

Managed by Faculty of Medicine.

Email: *tadulakomedika@gmail.com*

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang : Penyakit batu ginjal (nephrolitiasis) mempengaruhi hampir semua populasi di seluruh dunia dengan prevalensi yang terus meningkat. Beberapa penelitian menunjukkan reseptor vitamin D (VDR) berkorelasi dengan pembentukan batu kalsium ginjal. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk menemukan hubungan antara polimorfisme gen reseptor vitamin D (VDR) terhadap pembentukan batu kalsium ginjal dengan melakukan tinjauan literatur terhadap penelitian sebelumnya sesuai dengan kriteria yang ditetapkan.

Metode : Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa *database* jurnal internasional yaitu *Pubmed* dan *Google Scholar*. Pencarian ini bertujuan untuk menemukan literatur yang berkaitan dengan polimorfisme reseptor vitamin D (VDR) dan batu kalsium ginjal. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*vitamin D receptor polymorphism*” dan “*calcium renal stone*”. Kriteria inklusi dan eksklusi telah ditetapkan pada penelitian ini kemudian dilakukan peninjauan literatur secara komprehensif terhadap penelitian yang relevan.

Hasil : 10 artikel ilmiah yang memenuhi syarat dan ditinjau secara komprehensif. terdapat hubungan antara VDR gen polimorfisme (ApaI, BsmI, FokI, and TaqI) terhadap pembentukan batu kalsium ginjal pada manusia.

Kesimpulan : Terdapat hubungan antara VDR gen polimorfisme (ApaI, BsmI, FokI, and TaqI) terhadap pembentukan batu kalsium ginjal pada manusia.

ABSTRACT

Background : *Kidney stone disease (nephrolithiasis) affects almost all populations worldwide with an increasing prevalence. Several studies have shown that vitamin D receptor (VDR) is correlated with renal calcium stone formation. The purpose of writing this article is to find the relationship between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and renal calcium stone formation by conducting a literature review of previous studies according to established criteria.*

Methods : *Literature search was conducted through several international journal databases, namely Pubmed and Google Scholar. This search aims to find literature related to vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and kidney calcium stones. The literature search was conducted using the keywords “vitamin D receptor polymorphism” and “calcium renal stone”. We set inclusion and exclusion criteria for this study and then conducted a comprehensive literature review of relevant studies.*

Results: *We reviewed 10 eligible scientific articles and found an association between VDR gene polymorphisms (ApaI, BsmI, FokI, and TaqI) and calcium renal stone formation in humans.*

Conclusion : *There is an association between VDR gene polymorphisms (ApaI, BsmI, FokI, and TaqI) and kidney calcium stone formation in humans..*

PENDAHULUAN

Penyakit batu ginjal (nefrolitiasis) mempengaruhi hampir semua populasi di seluruh dunia dengan prevalensi yang terus meningkat selama beberapa dekade terakhir. Tingkat prevalensi nefrolitiasis dilaporkan sebesar 5-15% di negara maju, tetapi mencapai 20-25% di Timur Tengah. Di Asia, prevalensi nefrolitiasis adalah 1-5%.^(1,2)

Nefrolitiasis merupakan penyakit multi-faktorial yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan genetik.⁽³⁾ Delapan puluh persen hingga 90% batu terdiri dari kalsium oksalat, kalsium fosfat, atau campuran keduanya.⁽⁴⁾ Penyebab genetik batu ginjal sangat rumit, mulai dari monogenik yang jarang terjadi hingga bentuk poligenik yang lebih umum.^(3,5)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa beberapa faktor genetik termasuk termasuk polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) pada osteopontin (OPN), progesteron dan adiporeseptor 6 (PAQR6), reseptor pengindera kalsium (CaSR), calcitonin receptor (CTR), dan reseptor vitamin D (VDR) berkorelasi dengan risiko pembentukan batu kalsium pada sistem urinari.^(6,7)

Pada nefrolitiasis, hiperkalsiuria idiopatik (HI) adalah faktor risiko penting untuk batu kalsium oksalat.⁽³⁾ Dua jenis HI telah dilaporkan: hiperkalsiuria absorpsi (AH) dan hiperkalsiuria ginjal (RH). Mekanisme potensial AH adalah melalui hiperabsorpsi kalsium usus primer, yang menekan sekresi hormon paratiroid (PTH), yang mengakibatkan peningkatan pembebanan filter ginjal.⁽³⁾

1,25-Dihydroxyvitamin D3 [1,25(OH)2D3] memainkan peran penting dalam penyerapan kalsium di usus dan meningkatkan konsentrasi kalsium serum.⁽³⁾ 1,25(OH)2D3 menjalankan fungsi biologisnya melalui pengikatan pada reseptor vitamin D (VDR), untuk memodulasi transkripsi gen dan mengatur homeostasis ion mineral. Aktivasi

VDR menimbulkan efek pada penyerapan kalsium usus, reabsorpsi kalsium tubulus ginjal dan resorpsi tulang.⁽⁸⁾

Berdasarkan uraian tersebut, tujuan penulisan artikel ini adalah untuk menemukan hubungan antara polimorfisme gen reseptor vitamin D (VDR) terhadap pembentukan batu kalsium ginjal dengan melakukan tinjauan literatur terhadap penelitian sebelumnya sesuai dengan kriteria yang ditetapkan.

METODE

Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa *database* jurnal internasional yaitu *Pubmed* dan *Google Scholar*. Pencarian ini bertujuan untuk menemukan literatur ilmiah yang berkaitan dengan polimorfisme reseptor vitamin D dan batu kalsium ginjal. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*vitamin D receptor gene polymorphism*” dan “*renal calcium stone*”.

Peneliti menemukan artikel ilmiah dari *Pubmed* 230 artikel dan 50 artikel dari *Google Scholar*. Setelah direview berdasarkan judul dan abstrak, dieliminasi 180 artikel karena tidak sesuai dengan tujuan penelitian dan terdapat penelitian dengan judul yang sama diantara kedua database. 80 artikel dikeluarkan karena tidak membahas variabel penelitian yang diteliti, tahun terbit dibawah tahun 2005, dan artikel tidak *full text*. Sampai proses ini, terdapat 20 artikel ilmiah yang memenuhi kriteria.

Dari 20 artikel tersebut, di eliminasi 10 artikel lagi karena tidak membahas secara jelas variabel penelitian yang di teliti yaitu gene (ApaI, BsmI, FokI, and TaqI) dan batu kalsium ginjal. 10 artikel inilah yang di review satu per satu dan mengkombinasi satu dengan yang lainnya untuk menghasilkan suatu kesimpulan baru terkait hubungan polimorfisme gen reseptor vitamin D (ApaI, BsmI, FokI, and TaqI) dan batu kalsium ginjal.

HASIL

Polimorfisme BsmI, distribusi frekuensi alel ditemukan berbeda secara signifikan antara pasien dan kontrol ($P < 0.05$). Alel "B" ditemukan meningkatkan risiko nefrolitiasis sebesar sekitar 1,5 kali lipat (OR = 1,55, CI 95% : 1,00-2,40; $P = .048$). Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan secara statistik dalam frekuensi alel dan genotipe untuk ApaI, TaqI, Tru9I dan Polimorfisme FokI.⁽⁹⁾

PCR analisis polimorfisme pada gen VDR (BsmI dan TaqI) menunjukkan signifikan secara statistik antara kelompok studi dan kelompok kontrol ($p = 0,001$ dan $0,043$) masing-masing. Alel B dari BsmI dan alel A dari ApaI lebih banyak ditemukan pada pembentuk batu hiperkalsiurik dibandingkan dengan pembentuk batu normokalsiurik ($p = 0,018$ vs $0,036$ masing-masing).⁽¹⁰⁾

Analisis statistik menunjukkan bahwa alel T untuk SNP ApaL1 dan alel C untuk SNP TaqI secara signifikan terkait dengan urolitiasis berulang. Untuk SNP TaqI, analisis regresi logistik menunjukkan bahwa genotipe C/C dikaitkan dengan risiko lebih dari tiga kali lipat lebih tinggi untuk urolitiasis berulang.⁽¹¹⁾ Pasien dengan genotipe TaqI tt secara signifikan lebih tinggi berisiko mengalami batu kalsium berulang dibandingkan dengan kontrol.⁽¹²⁾

Pada penelitian Wang, et al., 2011 Alel ApaI yang ditemukan berhubungan dengan peningkatan risiko kekambuhan batu ($P = 0,028$). Analisis haplotipe dari lima polimorfisme VDR menunjukkan hubungan yang signifikan dengan urolitiasis (nilai $P_{\text{global}} = 0,0001$).⁽¹³⁾

Genotipe Ff dari FokI dan Tt dari TaqI menunjukkan risiko yang signifikan lebih tinggi ($P < 0.001$, OR=3.559 dan $P=0.019$,

1.830). Ff dari FokI dan Aa dari polimorfisme gen ApaI menunjukkan risiko yang lebih tinggi hanya pada laki-laki. Dengan demikian, asosiasi polimorfisme gen FokI dan TaqI VDR menunjukkan VDR sebagai penanda genetik yang penting untuk urolitiasis.⁽¹⁴⁾

Selanjutnya, genotipe VDR CC (polimorfisme rs731236) pembentuk batu (18%) secara signifikan lebih tinggi daripada kontrol (12/127, 9,44%) ($p = .030$ dan $p = .021$). Dengan menggunakan analisis logistik multinomial, genotipe VDR dikaitkan dengan urolitiasis.

PEMBAHASAN

Vitamin D adalah hormon penting yang terlibat dalam metabolisme kalsium, termasuk penyerapan kalsium usus dan reabsorpsi ginjal. Reseptor vitamin D (VDR) adalah reseptor steroid dan beberapa varian genetik baru-baru ini telah dipelajari pada gangguan metabolisme kalsium dan nefrolitiasis dimana garam kalsium adalah senyawa pembentuk utama batu. Gen VDR terletak pada kromosom 12q13.11 dan mengandung beberapa polimorfisme nukleotida tunggal yang telah dilaporkan dalam basis data dbSNP. Selain itu, beberapa penelitian asosiasi genom (GWAS) telah melaporkan kembali hubungan polimorfisme ini dengan nefrolitiasis.⁽¹⁶⁾

Pada artikel ini peneliti mengidentifikasi hubungan antara VDR gen polimorfisme (ApaI, BsmI, FokI, and TaqI) terhadap pembentukan batu kalsium ginjal pada manusia. Untuk itu dilakukan review secara sistematis dan komprehensif terhadap 10 penelitian yang memenuhi syarat.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Cakir, et al, 2016 dan Goknar, et al, 2016 ditemukan bahwa polimorfisme BsmI dapat meningkatkan risiko nefrolitiasis sebesar sekitar 1,5 kali lipat (OR = 1,55, CI 95% : 1,00-2,40; P = .048). Hasil tersebut juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Atmoko, 2021 yang mengemukakan bahwa BsmI signifikan mempengaruhi pembentukan batu kalsium ginjal.⁽¹³⁾

Polimorfisme gen VDR-FokI berkaitan erat dengan pembentukan batu kalsium ginjal di antara populasi Asia. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang, et al, 2011 menemukan bahwa FokI dan ApaI secara signifikan meningkatkan risiko batu kalsium ginjal pada kelompok pria dan wanita (P<0.05). Analisis haplotipe dari lima polimorfisme VDR menunjukkan hubungan yang signifikan dengan urolitiasis (nilai P = 0,0001).⁽¹³⁾

Polimorfisme FokI dapat memengaruhi aktivitas transkripsi urutan protein VDR yang berhubungan dengan perkembangan keadaan patologis seperti pertumbuhan sel-sel ganas yang mengarah ke kanker. Beberapa studi case control yang dilakukan telah disimpulkan bahwa polimorfisme BsmI, TaqI, dan FokI berhubungan dengan nefrolitiasis pada orang dewasa dan anak-anak^(10,11)

Polimorfisme gen VDR (ApaI, BsmI, TaqI, dan FokI) memainkan peran penting dalam pembentukan batu kalsium ginjal.⁽¹⁷⁾ Vitamin D adalah komponen vital dalam metabolisme mineral, stimulasi penyerapan usus, reabsorpsi tulang, fosfat, dan kalsium oleh ginjal. Polimorfisme gen VDR mempengaruhi jalur vitamin D sehingga mempengaruhi pembentukan batu kalsium ginjal.⁽¹⁷⁾

Pada penelitian yang dilakukan oleh Atmoko dkk, 2021 mengungkap bahwa hubungan protektif dari polimorfisme gen VDR

ApaI terhadap batu ginjal berulang pada model dominan (AA/Aa vs aa).⁽¹⁸⁾ Hal ini juga sesuai dengan hasil penelitian yang dikemukakan oleh Wang, 2012 yang mengungkapkan bahwa prevalensi alel "a" secara signifikan lebih tinggi pada pembentukan batu ginjal kalsium.⁽¹³⁾

Polimorfisme gen VDR FokI ditemukan mempengaruhi transkripsi urutan protein VDR yang berpotensi mengarah pada pembentukan batu kalsium ginjal. Oleh karena itu jelas bahwa kontribusi polimorfisme gen FokI terhadap pembentukan batu kalsium ginjal.⁽¹³⁾

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan literatur review yang dilakukan, peneliti menemukan hubungan antara polimorfisme gen VDR (ApaI, BsmI, FokI, and TaqI) terhadap pembentukan batu kalsium ginjal. Untuk penelitian selanjutnya, diperlukan pemilihan kriteria yang ketat dan ukuran sampel yang besar untuk memvalidasi variabel-variabel penelitian.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. M. Sabir, M.Si atas arahan dan bimbingannya selama ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Chen WC, Chou WH, Chu HW, Huang CC, Liu X, Chang WP, et al. The rs1256328 (ALPL) and rs12654812 (RGS14) Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Calcium Nephrolithiasis in a Taiwanese population. *Sci Rep.* 2019 Nov 21;9(1):17296. Available from : <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53261-8>
- Basiri A, Shakhssalim N, Houshmand M, Kashi AH, Azadvari M, Golestan B, et al. Coding region analysis of vitamin D

- receptor gene and its association with active calcium stone disease. *Urol Res.* 2012 Feb;40(1):35–40. Available from : <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0399-1>
3. Yang Z, Wang Q, Zhong JF, Li L. Polymorphisms of the VDR gene in patients with nephrolithiasis in a Han Chinese population. *Urolithiasis.* 2019;47(2):149–54. Available from : <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1053-y>
 4. Dhayat NA, Mattmann C, Seeger H, Ritter A, Hernandez T, Stoermann-Chopard C, et al. The Vitamin D Metabolite Diagnostic Ratio Associates With Phenotypic Traits of Idiopathic Hypercalciuria. *Kidney Int Rep.* 2024;9(4):1072–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.01.004>
 5. Bird VY, Khan SR. How do stones form? Is unification of theories on stone formation possible? *Arch Esp Urol.* 2017 Jan;70(1):12–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28221139>
 6. Li K, Luo Y, Mo Y, Shen J, Liu X, Li H. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and idiopathic hypocitraturia in a Chinese Bai population. *Urolithiasis.* 2019;47(3):235–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1069-3>
 7. Imani D, Razi B, Khosrojerdi A, Lorian K, Motalebnezhad M, Rezaei R, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to urolithiasis: a meta-regression and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):1–18. Available from : <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01919-1>
 8. Melo TL, Esper PLG, Zambrano LI, Ormanji MS, Rodrigues FG, Heilberg IP. Expression of vitamin D receptor, CYP27B1 and CYP24A1 hydroxylases and 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels in stone formers. *Urolithiasis.* 2020;48(1):19–26. Available from : <https://doi.org/10.1007/s00240-019-01163-9>
 9. Cakir OO, Yilmaz A, Demir E, Incekara K, Kose MO, Ersoy Tunali N. Association of the BsmI, ApaI, TaqI, Tru9I and FokI Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene with Nephrolithiasis in the Turkish Population. *Urol J [Internet].* 2016 Mar 5 [cited 2024 Aug 14];13(1). Available from: <https://doi.org/10.22037/uj.v13i1.3383>
 10. Goknar N, Öktem F, Torun E, Gok O, Demir AD, Kucukkoc M, et al. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in Turkish infants with urolithiasis. *Ren Fail.* 2016 Apr 20;38(4):545–51. Available from : <https://doi.org/10.3109/0886022x.2016.1148557>
 11. Aykan S, Tuken M, Gunes S, Akin Y, Ozturk M, Seyhan S, et al. ApaL1 urokinase and TaqI vitamin D receptor gene polymorphisms in first-stone formers, recurrent stone formers, and controls in a Caucasian population. *Urolithiasis.* 2016 Apr;44(2):109–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0813-1>
 12. Seyhan S, Yavascaoglu I, Kilicarslan H, Dogan HS, Kordan Y. Association of vitamin D receptor gene Taq I polymorphism with recurrent urolithiasis in children. *Int J Urol.* 2007 Dec;14(12):1060–2. Available from : <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2007.01899.x>
 13. Wang S, Wang X, Wu J, Lin Y, Chen H, Zheng X, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and calcium

- uroolithiasis in the Chinese Han population. *Urol Res.* 2012;40(4):277–84. Available from : <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0438-y>
14. Mittal RD, Mishra DK, Srivastava P, Manchanda P, Bid HK, Kapoor R. Polymorphisms in the vitamin D receptor and the androgen receptor gene associated with the risk of urolithiasis. *Indian J Clin Biochem.* 2010 Apr;25(2):119–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-010-0023-0>
 15. Seo IY, Kang IH, Chae SC, Park SC, Lee YJ, Yang YS, et al. Vitamin D Receptor Gene Alw I, Fok I, Apa I, and Taq I Polymorphisms in Patients With Urinary Stone. *Urology.* 2010 Apr;75(4):923–7. Available from:<https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.10.006>
 16. González-Castro TB, Blachman-Braun R, Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Pérez-Hernández N, Moscardi PRM, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms and nephrolithiasis: A meta-analysis. *Gene.* 2019;711(November 2018):143936. Available from : <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.06.026>
 17. Atmoko W, Raharja PAR, Birowo P, Ardy AR, Hamid H, Taher A, et al. Genetic polymorphisms as prognostic factors for recurrent kidney stones: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2021;16(5 May):1–18. Available from:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251235>