

Neslihan ÇAVUŞOĞLU , Aleyna Gökçen ŞAHİN , Neşe KESER 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
✉ nskeser@gmail.com

Derleme / Review

Geliş tarihi: 14.05.2024

Kabul tarihi: 29.05.2024

D Vitamini Reseptör Gen Polimorfizmlerinin Disk Dejenerasyonu ile İlişkisi

Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Disc Degeneration

ÖZ

Vitamin D reseptörü (VDR) gen polimorfizmi, VDR kodlayan genin DNA dizisindeki varyasyonları veya farklılıklarını ifade eder. VDR genindeki polimorfizmler, kişinin D vitaminine tepkisini ve ayrıca kemik sağlığı, bağışıklık fonksiyonu ve muhtemelen intervertebral disk dejenerasyonu (İVDD) ile ilgili olanlar da dahil olmak üzere çeşitli sağlık koşullarına duyarlılığını etkileyebilir. Bu derlemede VDR gen polimorfizmi ile İVDD arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Anahtar Sözcükler: Endofenotip, Haplotip, İntervertebral disk dejenerasyonu, Tek nükleotid polimorfizmi, Vitamin D reseptörü

ABSTRACT

Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism refers to variations or differences in the DNA sequence of the gene encoding VDR. Polymorphisms in the VDR gene may affect a person's response to vitamin D and susceptibility to various health conditions, including those related to bone health, immune function, and possibly intervertebral disc degeneration (IVDD). This review aimed to examine the relationship between VDR gene polymorphism and IVDD.

Keywords: Endophenotype, Haplotype, Intervertebral disc degeneration, Single nucleotide polymorphism, Vitamin D receptor

GİRİŞ

Vitamin D reseptörü (VDR) gen polimorfizmi, VDR kodlayan genin DNA dizisindeki varyasyonları veya farklılıklarını ifade eder. Bu varyasyonlar, standart forma kıyasla fonksiyon veya aktiviteyi değiştirebilen reseptör proteininin farklı formları veya versiyonlarıyla sonuçlanabilir. VDR genindeki polimorfizmler, kişinin D vitaminine tepkisini ve ayrıca kemik sağlığı, bağışıklık fonksiyonu ve muhtemelen intervertebral disk dejenerasyonu (İVDD) ile ilgili olanlar da dahil olmak üzere çeşitli sağlık koşullarına duyarlılığını etkileyebilir. İVDD, son yıllarda küresel düzeyde öne çıkan bir sağlık sorunu olan bel ağrısının temel morfolojik sebebi olarak görülen, çok yönlü bir patolojik durumdur (19,31). Bel ağrısı özellikle çalışan nüfusta olmak üzere dünyada en yaygın kas-iskelet sistemi bozukluklarından biri olarak tanımlanmıştır (10,14) ve insanların yaşamları boyunca en az bir kez %50 ila %80'ini etkiler (10).

Bu derlemede VDR gen polimorfizmi ile İVDD arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı. Bunun için, Pubmed elektronik veri tabanı kullanıldı. Konuya ilişkin anahtar kelimeler kullanılarak and/or şeklinde ardışık taramalar gerçekleştirildi. Kant

düzeyi yüksek olan makaleler değerlendirmeye alındı ve aşağıdaki başlıklar altında sunuldu.

İntervertebral Diskin Yapısı

İntervertebral disk (İVD), temel işlevi vertebra gövdeleri arasında oluşan basınç yüklerini absorbe ederek tampon görevi görmek olan fibrokartilajinöz bir yapıdır (7,26). İVD, kıkırdak son plak, santral nukleus pulposus ve diskin çevresinde bulunan anulus fibrosus olmak üzere üç ana bileşenden oluşur (37). Santral nukleus pulposus, kolajen tip II ve elastin liflerinden oluşan bir proteoglikan jel yapısına sahiptir. Dış anulus fibrosus, iç içe geçmiş kolajen tip I ve IV, elastin ve lubrikandan oluşan bir bileşimi barındırır. Kıkırdak son plaklar ise, her bir İVD'nin sınırlarını belirler ve kan akışını sağlar. İVD dejenerasyon süreci, değişen protein bileşimi, İVD yükseklisindeki kayıp ve ozmotik basınçta meydana gelen değişikliklerle ilişkilidir. Bu faktörlerin tümü, bel ağrısına katkıda bulunur (31,32).

Proteoglikanlar, bir protein çekirdeğiyle birlikte glikozaminoglikan (GAG) zincirlerinden oluşur. GAG yapısındaki negatif yüklü karboksil ve sülfat grupları, pozitif yüklü iyonları

çekerek ozmotik basınç oluşturur. Bu durum, dokuya su girmesini ve hacminin artmasını sağlar (12).

Nükleus pulposus ve anulus fibrosus içindeki başlıca proteoglikanın %50'si agrekan'dır (3). Agrekan, içinde kondroitin sülfat (CS) ve keratan sülfat (KS) olmak üzere iki GAG zinciri içerir. KS/CS oranı nükleus puposusta yüksekken, anulus fibrosusunda tam tersi bir durum gözlenir. Disk dokusunu oluşturan matriks elemanlarının ve suyun oranlarındaki değişiklikler, diskin mikrosirkülasyonunun bozulması ve tekrarlayıcı mikrotravmaların etkisiyle dejenerasyona yol açar. Dejenerasyona bağlı ilk morfolojik değişiklikler, diskin merkezindeki yarıklarla başlar. Bu süreçte, proteoglikan miktarı, özellikle agrekan azalırken KS/CS oranı artar. Tip II kolajen denatüre olmasına rağmen, Tip I kolajen miktarında artış gözlenir, ancak yeni oluşan kolajen fibrilleri arasındaki bağlantılar eskisi kadar sağlam değildir (20).

Yapılan bir çalışmada deneysel disk dejenerasyonu modeliyle sağlam disklerden alınan hücreler karşılaştırıldığında, agrekan sentezinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, İVD'nin hidrodinamik ve viskoelastik özelliklerinin agrekana bağımlı olduğunu vurgulamaktadır (25).

Yetişkinlerde, İVD'lerde bulunan kolajen tipleri ve yoğunlukları, bölgesel olarak değişiklik gösterir (16). Nükleus pulposus içindeki hücreler, başlıca Tip II kolajen sentezlerken, daha az oranda Tip VI (%15–20), Tip IX (%1–2) ve Tip XI (%3) kolajen üretirler. Anulus fibrosusta ise, başlıca Tip I ve Tip II kolajen bulunurken, daha az oranda Tip III ve V (%3), Tip VI (%10) ve Tip IX (%1–2) kolajen mevcuttur (15,27).

Dejeneratif disk hastalığı (DDH)'nin etiyolojisi yaş, cinsiyet, sigara, obezite, fiziksel yüklenme gibi çevresel faktörlere bağlıydı (1,4). Bununla birlikte araştırmalar, bu faktörlerin etkisinin disk dejenerasyonunda (DD) orta düzeyde olduğunu göstermiş ve hastalığın etiyolojisinde genetik katkıyı fikrini güçlendirmiştir (29). Aileler ve ikizler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kalıtımın DD'nun ana belirleyicisi olduğunu göstermektedir (5,24,34).

DD genetiğinin temelini oluşturan araştırmalar, özellikle diskin yapısal bileşenlerini kontrol eden genler üzerine odaklanmaktadır (22,36).

İnsanda DD ile ilişkili birkaç gen lokusu tanımlanmıştır (9). İnflamasyon, ekstraselüler matriks ve protein metabolizması ile ilgili genlerdeki varyasyonların DD ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (21).

VDR Gen Polimorfizmi

İlk olarak 2003 yılında; COL9A2 ve COL9A3'teki triptofan alellerinin Finlandiya popülasyonundaki lomber disk hastalığıyla ve VDR genindeki (FokI ve TaqI), matriks metaloproteinaz-3 genindeki (MMP-3) ve polimorfizmlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Agrekan geni (AGC1) VNTR'nin disk dejenerasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak, Japon popülasyonunda posterior longitudinal ligamanın ossifikasyonunun neden olduğu stenoz ile bağlantılı olarak COL11A2'de bir IVS6-4 a>t polimorfizmi bulunmuştur. Yirmidokuz Fin probandi, İVD matriks proteinleri COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COL11A1, COL11A2 ve AGC1'i kodlayan genlerdeki mutasyonlar açısından analiz edildiği bildirilen araştırmada, VDR ve MMP-3 polimorfizmleri de analiz edilerek, dizi varyasyonları 56 Finli kontrolde

test edilmiştir. Hastalıkla ilişkili çeşitli aleller tanımlanmış olan bu çalışmada, COL9A2'de prematüre bir çeviri sonlandırma kodonuna ve kesik bir proteinin oluşumuna yol açan bir birleşme bölgesi mutasyonunun, bir probandda tanımlandığı bildirilmiştir. Diğerinde Trp2 aleli ve diğer dördünde ise Trp3 aleli olduğundan bahsedilen çalışmada, COL11A2 IVS6(-4) t alelinin sıklığı probandlarda %93,1 ve kontrollerde %72,3 olduğu raporlanmıştır (28).

2007 yılında ise gen polimorfizmlerinin İVDD ve vertebral osteofit oluşumu ile ilişkisi incelendiğinde toplam 387 yaşlı kişi çalışmaya alınmış, İVDD ve osteofit oluşumu değerlendirilmiştir. Olgular; disk yüksekliğinde daralma ile birlikte osteofit oluşumu olanlar (n=217), disk yüksekliğinde daralma olmadan osteofit oluşumu gözlenenler (n=99) ve osteofit oluşumu olmayan olgular (kontrol grubu, n=71) şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Ardından on iki genotip karakterize edilmiş ve bu dejeneratif faktörler ile polimorfizmler arasındaki korelasyonlar analiz edildiği raporlanmıştır. İVD daralması öncesinde osteofit oluşumu olan hastalarda, osteofit olmayanlara kıyasla bel ağrısı riskinin daha düşük olduğu bildirilen araştırmada, ADH2'deki 47Arg polimorfizminin, İVDD'den etkilenmeyen osteofit oluşumunu baskılayacak şekilde hareket edebileceği vurgulanmıştır (33).

1,25(OH)2-vitamin D3'ün proliferasyonu inhibe ettiği ve *in-vitro* insan Anulus hücreleri tarafından monosit kemoattractan protein-1, trombopoietin, VEGF ve anjiyogenin üretimini azaltacağı bildirildiği bir araştırmada VDR genindeki intragenik polimorfizmlerin İVDD ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir. 1,25(OH)2D3'ün kalsiyum homeostazisi ve kemik mineralizasyonu üzerinde iyi bilinen etkileri olduğundan ancak İVD hücreleri üzerindeki etkilerinin belirsizliğini aydınlatmaya yönelik çalışmada; 1,25(OH)2D3 ve 24,25-D3'ün, lomber AF hücre proliferasyonunun ve spesifik sitokinlerin üretiminin düzenleyicileri olarak rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (17).

2010 yılında ise lomber İVDD'de MMP-3 ve VDR genetik polimorfizmleri araştırılmaya devam etmiş ve MMP-3'ün 5A mutasyon alellerini ve/veya VDR-Apa'nın A mutasyonunu taşıyan deneklerin, tüm vücut titreşimine ve/veya ergonomik yükler altında bükülme/bükülmeye maruz kaldıklarında lomber İVDD'ye karşı daha savunmasız olma olasılığında bahsedilmiştir (40).

Ardından 2018 yılında yaşam tarzı özelliklerinin ve VDR polimorfizmlerinin İVDD için risk faktörleri olarak etkisinin değerlendirildiği bir vaka kontrol çalışmasında ise tek analizde VDR polimorfizmlerinin İVDD sürecinde anlamlı bir etkisi olmadığından, TaqI, ApaI ve FokI polimorfizmlerinin vahşi tip alelleri olan TGT haplotipinin kombinasyonunun hastalık riskini azalttığı raporlanmıştır (38).

VDR rs2228570 (FokI) ve GC rs7041'nin, iki tek nükleotid polimorfizminin lomber İVDD'li 180 hastada ve 230 sağlıklı bireyde genotiplendiği bir çalışmada, VDR ve GC genotipleme araştırılmıştır. Vakalar ve kontroller arasında VDR'deki rs2228570 ve GC genindeki rs7041 genotip dağılımlarında anlamlı bir fark gözlemlendiği vurgulanan çalışmada, daha yüksek dereceli disk dejenerasyonu VDR A aleli ile daha fazla ilişkili olduğundan ve GC rs7041'in minör alelinin, lomber İVDD riskinin azalmasıyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (23).

Fonksiyonel VDR geni Fokl polimorfizmi ile ilişkili olarak D vitamininin insan İVD hücrelerinin proliferasyonu ve enflamasyonu üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada metabolik etkilerle ilgili olarak, Ff hücrelerinde D vitamininin, enflamatuvar durumlarda agrekanın up-regülasyonunu teşvik ettiği raporlanmıştır. Ancak kolajenle ilişkili belirteçlerin ekspresyonu üzerinde bir etkisi olmadığı bildirildiği çalışmada, Ff genotipini taşıyan hücrelerin, katabolik belirteçlerin up-regülasyonunda, D vitaminine en duyarlı hücreler olduğu da bildirilmektedir. Ek olarak, FF genotipinin aksine, D vitamini, enflamasyonlu Ff hücrelerinde D vitaminine bağımlı sinyal yolağını down-regüle ederek, enflamasyonun aracılık ettiği katabolik etkileri ortadan kaldırdığı vurgulanmıştır (13).

Lomber İVDD' nun arka planında çok sayıda aday gen ve tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlandığından ve literatürde 2020 yılına kadar yeterli güce sahip olmayan bu çalışmaların çoğunda, lomber İVDD'nun tanımlarının tutarsızlığından bahseden bir araştırmada; bulguların çoğunun tekrarlanmadığından ve çelişkili olduğundan bahsedilmektedir. Lomber İVDD' nu iyi tanımlanmış fenotipler ve olası endofenotiplerle karakterize etmek ve bunlar ile aday VDR gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi geniş bir (n=1426) veri seti üzerinde analiz etmeyi amaçladıkları çalışmalarında, yedi aday VDR SNP' nin genotipi belirlenmiştir. Bireysel birleşme, haplotip ve gen-gen etkileşimi analizleri yapıldıktan sonra, tüm dejeneratif endofenotiplerin, bir veya daha fazla aday VDR gen varyantıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Haplotip analizleri, 3'-uç VDR varyantları (BsmI, Apal, TaqI) ile Modic değişiklikleri arasındaki ilişkinin yanı sıra 5'-uç varyantların (Cdx2, A1012G) *endplate* kusurlarıyla ilişkisini doğruladıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca 3'- ve 5'-uç düzenleyici bölgeler ile *endplate* kusurları arasında önemli etkileşimler bulmuşlardır. VDR ve gen varyantları spesifik dejeneratif lomber İVDD endofenotipleriyle yüksek oranda ilişkilidir çıkarımında bulunmuşlardır (6).

Canlı memeli denek olarak sıçanların kullanıldığı bir çalışmada, VDR' nün yaşa bağlı ekspresyonu ve VDR aktivasyonunun sıçan İVD hücrelerinde H₂O₂ kaynaklı apoptoz üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. AF hücreleri 10⁻⁷ ve 10⁻⁸ M 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25(OH)2D3] ile ön tedavisinin etkili bir şekilde hücre canlılığını ve mitokondriyal membran potansiyelini artırdığı, reaktif oksijen türlerinin seviyesini düşürdüğü, mitokondriyal artışı sağladığı, oksidatif solunum zincirindeki anahtar enzimlerin aktivitesini koruduğu ve böylece mitokondriyal H₂O₂ kaynaklı hasardan koruduğu bildirilmiştir. Ancak, VDR' nün siRNA ile susturulmasının ardından, 1,25(OH)2D3'ün anılan tüm bu koruyucu etkilerin ortadan kalktığı vurgulanan çalışmada, 1,25(OH)2D3, rapamisin memeli hedefi (mTOR)/p70S6K sinyal yolağının inhibisyonu üzerinden, AF hücrelerinin H₂O₂ kaynaklı otofajisini de inhibe ettiği belirtilmiştir. Yine bu çalışmada sıçanlarda VDR ekspresyonunun azalmasının yaşa bağlı İVDD'nda rol oynayabileceği ve VDR aktivasyonunun, mitokondriyal fonksiyonları koruyarak AF hücrelerinde oksidatif stres kaynaklı apoptozu iyileştirdiği bildirilmiştir (35).

2019 yılında Türk toplumunda VDR geni rs2228570 FokI polimorfizmi ile lomber İVDD gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, 45 lomber İVDD olgusu ve 49 sağlıklı birey prospektif olarak karşılaştırılmıştır. VDR GG genotipine sahip bireylerde, lomber İVDD riskinin önemli ölçüde arttığından, AG genotipine sahip olanlarda ise bu riskin önemli ölçüde azaldığından bahsetmişlerdir. Ayrıca A alelinin Türk toplu-

munda lomber İVDD' na karşı koruyucu etkisinin olabileceğini ileri sürdükleri çalışmalarında, çeşitli etnik kökenlerden oluşan geniş kohortlarda genotip ve fenotip korelasyonlarını değerlendirmenin önemini vurgulamışlardır (30).

2021 yılında, VDR gen polimorfizmleri ve İVDD riskinin güncellenmiş bir meta-analizinde ise konuya ilişkin 23 çalışma incelenmeye alınmıştır. VDR FokI polimorfizminin beyaz ırkta İVDD riski ile ilişkiliyken, Asyalılarda ilişkili olmadığını ve VDR TaqI polimorfizminin Asyalılarda İVDD riskiyle ilişkiliyken, beyaz ırkta ilişkili olmadığını bildirilmiştir. Ek olarak araştırmalarında, VDR Apal polimorfizminin Asyalılarda ve beyaz ırkta İVDD riskiyle ilişkili olduğunun altını çizmişlerdir (39).

Aynı sene Castillo-Avila ve ark.'nın, VDR geninin TaqI, Apal ve BsmI polimorfizmlerinin lomber omurga patolojilerindeki rolünün araştırıldığı bir sistematik derleme ve meta-analizde, VDR genindeki TaqI ve Apal polimorfizmlerinin lomber omurga patolojilerinin gelişmesinde önemli risk faktörleri olduğu ve TaqI polimorfizminin lomber İVDD için bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (8).

Ardından Colombini ve ark.'nın yüksek verimli gen ve protein analizini gerçekleştirdikleri çalışmalarında, VDR FokI varyantlarına bağlı olarak İVD hücrelerinin, D Vitaminine tepkisini ortaya çıkarmışlardır. Enflamatuvar durumda D vitamini tedavisinden sonra daha yüksek enflamatuvar protein modülasyonunu gözlemlediklerini ve bu bulguya dayanarak, İVDD'ndan etkilenen hastalarda D vitamini takviyesinin klinik potansiyelini açığa çıkardığından bahsetmişlerdir (11).

Asemptomatik (n=55) birey ile İVDD hastaları (n=155)'nin karşılaştırdığı bir çalışmada ise üç gendeki dört varyantı (IL-1α'nın rs1800587'si, IL-1β'nin rs1143634'ü ve VDR'nin rs2228570 ve rs731236'si) genotiplenmiştir. İlginç bir şekilde, yapılan birçok çalışmanın aksine çalışılan polimorfizmler veya bunların alel frekansları ile İVDD'nun ortaya çıkışı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bilgisine de literatürde rastlanmaktadır (2).

VDR gen polimorfizmi (rs731236) ile agrekan gen VNTR polimorfizminin lomber İVDD riski arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise semptomatik İVDD tanısı alan 55 hasta ve asemptomatik 55 birey araştırılmaya dahil edilmiştir. Aggrekan geni VNTR polimorfizminin, lomber İVDD ile bir ilişkisi olduğunu, daha kısa VNTR tekrarlarının, Kuzey İnan'daki popülasyonda İVDD olasılığını artırdığını raporlamışlardır. Ayrıca VDR geni TaqI polimorfizminin mutant aleli (C) ile İVDD arasında bir ilişki bulunduğunu gözlemlemişlerdir (18).

Sonuç olarak araştırmalar VDR gen polimorfizmi ile İVDD arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. VDR gen polimorfizmleri, İVD sağlığının korunmasında rol oynayan VDR' nün fonksiyonunu etkileyebilir. VDR polimorfizminin İVDD' na neden olabileceği mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır, ancak D vitamini sinyal yollarındaki değişikliklerin İVD' deki Ekstraselüler matriks bileşenlerinin metabolizmasını etkileyerek disk bütünlüğünün azalmasına ve dejenerasyona duyarlılığın artmasına yol açabileceği varsayılmaktadır. Ek olarak, D vitamini enflamasyonun ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynar, dolayısıyla sinyal yollarındaki bozukluklar da bu mekanizmalar yoluyla İVDD'na katkıda bulunabilir. Ancak VDR polimorfizmi ile İVDD arasındaki bağlantıyı tam olarak aydınlatılabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu ortadadır.

KAYNAKLAR

- Ala-Kokko L: Genetic risk factors for lumbar disc disease. *Ann Med* 34:42-47, 2022
- Al-Zoubi MS, Otoum O, Alsmadi M, Muhaidat R, Albodour A, Mohaidat Z, Abu Alarjah MI, Al-Zoubi RM, Al-Batayneh KM: Elevated BMI is considerably associated with IDD rather than polymorphic variations in interleukin-1 and vitamin D receptor genes: A case-control study. *J Med Biochem* 40:129-137, 2021
- Annunen S, Paassilta P, Lohiniva J, Perälä M, Pihlajamaa T, Karppinen J, Tervonen O, Kröger H, Lähde S, Vanharanta H, Ryhänen L, Göring HH, Ott J, Prockop DJ, Ala-Kokko L: An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. *Science* 285:409-412, 1999
- Battié MC, Videman T: Lumbar disc degeneration: Epidemiology and genetics. *J Bone Joint Surg Am* 88 Suppl 2:3-9, 2006
- Battié MC, Videman T, Gibbons LE, Fisher LD, Manninen H, Gill K: 1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine (Phila Pa 1976)* 20(24):2601-2612, 1995
- Biczó A, Szita J, McCall I, Varga PP; Genodisc Consortium; Lazary A: Correction to: Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with disc degeneration. *Eur Spine J* 29:648. Erratum for: *Eur Spine J* 29:596-604, 2020
- Buckwalter JA: Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 20:1307-1314, 1995
- Castillo-Avila RG, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Rodríguez-Pérez JM, Pérez-Hernández N: The role of TaqI, Apal and BsmI polymorphisms of VDR gene in lumbar spine pathologies: systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 30:2049-2059, 2021
- Chan D, Song Y, Sham P, Cheung KM: Genetics of disc degeneration. *Eur Spine J* 15 Suppl 3(Suppl 3): S317-325, 2006
- Colombini A, Cauci S, Lombardi G, Lanteri P, Croiset S, Brayda-Bruno M, Banfi G: Relationship between vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms, vitamin D status, osteoarthritis and intervertebral disc degeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 138:24-40, 2013
- Colombini A, De Luca P, Cangelosi D, Perucca Orfei C, Ragni E, Viganò M, Malacarne M, Castagnetta M, Brayda-Bruno M, Coviello D, de Girolamo L: High-throughput gene and protein analysis revealed the response of disc cells to vitamin D, depending on the VDR foki variants. *Int J Mol Sci* 22:9603, 2021
- Comper WD, Laurent TC: Physiological function of connective tissue polysaccharides. *Physiol Rev* 58:255-315, 1978
- De Luca P, de Girolamo L, Perucca Orfei C, Viganò M, Cecchinato R, Brayda-Bruno M, Colombini A: Vitamin D's effect on the proliferation and inflammation of human intervertebral disc cells in relation to the functional vitamin D receptor gene foki polymorphism. *Int J Mol Sci* 19:2002, 2018
- Eskola PJ, Lemmelä S, Kjaer P, Solovieva S, Männikkö M, Tommerup N, Lind-Thomsen A, Husgafvel-Pursiainen K, Cheung KM, Chan D, Samartzis D, Karppinen J: Genetic association studies in lumbar disc degeneration: A systematic review. *PLoS One* 7:e49995, 2012
- Goupille P, Jayson MI, Valat JP, Freemont AJ: Matrix metalloproteinases: The clue to intervertebral disc degeneration? *Spine (Phila Pa 1976)* 23(14):1612-1626, 1998
- Gruber HE, Hanley EN Jr: Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls. *Spine (Phila Pa 1976)* 23:751-757, 1998
- Gruber HE, Hoelscher G, Ingram JA, Chow Y, Loeffler B, Hanley EN Jr: 1,25(OH)₂-vitamin D₃ inhibits proliferation and decreases production of monocyte chemoattractant protein-1, thrombopoietin, VEGF, and angiogenin by human annulus cells in vitro. *Spine (Phila Pa 1976)* 33:755-765, 2008
- Haddadi K, Sahebi M, Mahrooz A, ShayestehAzar M, Hashemi-Soteh MB: Association between vitamin D receptor gene polymorphism (rs731236) and aggrecan gene VNTR polymorphism with the risk of lumbar intervertebral disc degeneration. *Caspian J Intern Med* 13:418-424, 2022
- Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, Williams G, Smith E, Vos T, Barendregt J, Murray C, Burstein R, Buchbinder R: The global burden of low back pain: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 73:968-974, 2014
- Inkinen RI, Lammi MJ, Lehmonen S, Puustjärvi K, Kääpä E, Tammi MI: Relative increase of biglycan and decorin and altered chondroitin sulfate epitopes in the degenerating human intervertebral disc. *J Rheumatol* 25:506-514, 1998
- Kalichman L, Hunter DJ: The genetics of intervertebral disc degeneration. Associated genes. *Joint Bone Spine* 75:388-396, 2008
- Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, Kimura T: Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 24:2456-2460, 1999
- Mashayekhi S, Saberi A, Salehi Z, Biazar G, Mehrdel R: VDR and GC gene polymorphisms modulate the risk of lumbar disc degeneration in Iran. *Clin Neurol Neurosurg* 165:67-71, 2018
- Matsui H, Kanamori M, Ishihara H, Yudoh K, Naruse Y, Tsuji H: Familial predisposition for lumbar degenerative disc disease. A case-control study. *Spine (Phila Pa 1976)* 23:1029-1034, 1998
- Melrose J, Ghosh P, Taylor TK, Latham J, Moore R: Topographical variation in the catabolism of aggrecan in an ovine annular lesion model of experimental disc degeneration. *J Spinal Disord* 10:55-67, 1997
- Miller JA, Schmatz C, Schultz AB: Lumbar disc degeneration: Correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. *Spine (Phila Pa 1976)* 13:173-178, 1988
- Nerlich AG, Boos N, Wiest I, Aebi M: Immunolocalization of major interstitial collagen types in human lumbar intervertebral discs of various ages. *Virchows Arch* 432:67-76, 1998
- Noponen-Hietala N, Kyllönen E, Männikkö M, Ilkko E, Karppinen J, Ott J, Ala-Kokko L: Sequence variations in the collagen IX and XI genes are associated with degenerative lumbar spinal stenosis. *Ann Rheum Dis* 62:1208-1214, 2003
- Nunes FTB, Conforti-Froes NDT, Negrelli WF, Souza DRS: Genetic and environmental factors involved on intervertebral disc degeneration. *Acta Ortop Bras* 15:9-13, 2007

30. Ozdogan S, Yaltirik CK, Yilmaz SG, Kocak A, Isbir T: Association of rs2228570 polymorphism of vitamin D receptor gene with lumbar degenerative disc disease. *Turk Neurosurg* 29:159-163, 2019
31. Pękala PA, Jasińska M, Tattera D, Skoczen KM, Jarosz A, Konopka T, Loukas M, Walocha JA, Tomaszewski KA, Lis G: Vitamin D receptor gene polymorphism influence on lumbar intervertebral disc degeneration. *Clin Anat* 35:738-744, 2022
32. Raj PP: Intervertebral disc: Anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract* 8:18-44, 2008
33. Sakai Y, Matsuyama Y, Hasegawa Y, Yoshihara H, Nakamura H, Katayama Y, Imagama S, Ito Z, Ishiguro N, Hamajima N: Association of gene polymorphisms with intervertebral disc degeneration and vertebral osteophyte formation. *Spine (Phila Pa 1976)* 32:1279-1286, 2007
34. Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD: Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: A magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis Rheum* 42:366-372, 1999
35. Tong T, Liu Z, Zhang H, Sun J, Zhang D, Wang F, Miao D, Shen Y: Age-dependent expression of the vitamin D receptor and the protective effect of vitamin D receptor activation on H₂O₂-induced apoptosis in rat intervertebral disc cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 190:126-138, 2019
36. Videman T, Gibbons LE, Battié MC, Maravilla K, Vanninen E, Leppävuori J, Kaprio J, Peltonen L: The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin d receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density. *Spine (Phila Pa 1976)* 26(3): E7-E12, 2001
37. Vieira LA, De Marchi PL, dos Santos AA, Christofolini DM, Barbosa CP, Fonseca FL, Bianco B, Rodrigues LM: Analysis of FokI polymorphism of vitamin D receptor gene in intervertebral disc degeneration. *Genet Test Mol Biomarkers* 18:625-629, 2014
38. Vieira LA, Dos Santos AA, Peluso C, Barbosa CP, Bianco B, Rodrigues LMR: Influence of lifestyle characteristics and VDR polymorphisms as risk factors for intervertebral disc degeneration: A case-control study. *Eur J Med Res* 23:11, 2018
39. Xue J, Song Y, Liu H, Liu L, Li T, Gong Q: Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of intervertebral disc degeneration: An updated meta-analysis based on 23 studies. *Medicine (Baltimore)* 100:e25922, 2021
40. Yuan HY, Tang Y, Liang YX, Lei L, Xiao GB, Wang S, Xia ZL: Matrix metalloproteinase-3 and vitamin d receptor genetic polymorphisms, and their interactions with occupational exposure in lumbar disc degeneration. *J Occup Health* 52:23-30, 2010