

维生素 D 受体基因多态性与 1 型糖尿病易感性的 meta 分析

王国凤^{1*}, 徐宽枫², 杨 涛²

(¹连云港市第一人民医院内分泌科, 江苏 连云港 222000; ²南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨维生素 D 受体(VDR)基因多态性与 1 型糖尿病(T1D)易感性的关系。方法:通过检索 PubMed、Web of Science、WanFang 等数据库中获得有关 VDR 基因多态性与 T1D 易感性病例-对照关联研究的文献, 计算相关基因位点的 OR 值和 95%的可信区间(CI)。结果:共纳入 37 篇, 研究间有异质性, 采用随机效应模型合并, *Bsm I* 和 *Apa I* 多态性是 T1D 的易感基因 (*B vs b*: OR=1.10, 95%CI: 1.04~1.18, $P=0.003$, *AA vs aa*: OR=1.24, 95%CI: 1.05~1.48, $P=0.012$), 而 *Fok I* 和 *Taq I* 多态性与 T1D 的易感性无关。按种族区域进行亚组分析发现, *Bsm I* 多态性是东亚和拉丁美洲 T1D 的易感基因 (*B vs b* 分别为: OR = 1.52, 95%CI: 1.33~1.74, $P < 0.01$; OR 1.51, 95%CI: 1.25~1.82, $P < 0.001$), *Apa I* 多态性是东亚 T1D 易感基因 (*AA vs aa*: OR= 1.99, 95%CI: 1.20~3.29, $P=0.007$)。结论:*Bsm I* 和 *Apa I* 多态性是东亚 T1D 的易感基因, 且 *Bsm I* 有可能是拉丁美洲 T1D 的易感基因, 而 *Fok I* 和 *Taq I* 多态性与 T1D 易感性无关。

[关键词] 维生素 D 受体; 基因多态性; 1 型糖尿病; meta 分析

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)02-251-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20160227

Associations between four polymorphisms (*Fok I*, *Apa I*, *Bsm I*, *Taq I*) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes: A meta-analysis

Wang Guofeng^{1*}, Xu Kuanfeng², Yang Tao²

(¹Department of Endocrinology, the First People Hospital of LianYungang, LianYungang 222200; ²Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** The vitamin D receptor(VDR)gene polymorphisms have been suggested to be involved in the development of type 1 diabetes (T1D). However, the results to date have been inconclusive. We performed a meta-analysis to examine the associations.

Methods: Literature was retrieved from PubMed, Web of Science and Chinese databases WanFang. Pooled odds ratios(ORs)with 95% confidence intervals(CIs) were calculated using a random effect model. **Results:** The results indicated that *Bsm I* and *Apa I* were associated with an increased risk of T1D(*B vs b*: OR=1.10, 95%CI: 1.04~1.18, $P=0.003$, *AA vs aa*: OR=1.24, 95%CI: 1.05~1.46, $P=0.012$), while the *Fok I* and *Taq I* polymorphisms were not. In the subgroup analysis by ethnicity and area, the increase risk of T1D remain in the East Asian and Latino subgroup for the *Bsm I* polymorphism (*B vs b*: OR=1.52, 95%CI: 1.33~1.74, $P < 0.001$ for East Asian; OR 1.51, 95%CI: 1.25~1.82, $P < 0.001$ for Latino), East Asian subgroup for the *Apa I* polymorphism (*AA vs aa*: OR 1.99, 95%CI: 1.20~3.29, $P=0.007$). Whereas no significant association was found in other population. **Conclusion:** Our meta-analysis suggests that the *Bsm I* and *Apa I* polymorphism may be a risk factor for susceptibility to T1D in Asians. Moreover, *Bsm I* polymorphism may be a risk factor in Latinos. However, the *Fok I* and *Taq I* polymorphisms are unlikely to be associated with increased T1D risk in the populations investigated.

[Key words] vitamin D receptor; genetic polymorphism; type 1 diabetes; meta analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(02): 251-256]

[基金项目] 连云港市卫生科技项目(局 1402)

* 通信作者 (Corresponding author), E-mail: nfmwangguofeng@126.com

1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)是胰岛 β 细胞的自身免疫性疾病。研究表明, T1D 是多基因遗传病, 在众多易感基因中, 维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR) 日益受到瞩目, 但国内外关于 VDR

基因多态性与 T1D 关系的报道结果尚不一致,本文依照 Cochrane 协作网的系统评价方法,对已发表的相关研究结果进行 meta 分析。

1 对象和方法

1.1 对象

选择已发表的国内外 T1D 与 VDR 基因多态性关联性的病例对照研究文献,对照组为正常人群。纳入标准:①原始文献类型为已公开发表的病例对照研究;②原始文献的内容为有关 T1D 与 VDR 基因多态性关联的研究;③有足够信息量用于比较病例组和对照组基因型及等位基因型分布差异。去除重复报告、数据描述不清的研究。

1.2 方法

通过计算机检索 PubMed、Science Direct、Web of Science、CNKI、WanFang、CMCC、Springer 等数据库,收集国内外 1998 年 1 月到 2014 年 3 月间公开发表的关于 VDR 基因多态性与 T1D 易感性关系的病例-对照研究中英文文献。中文检索词包括:(糖尿病或 1 型糖尿病)和(基因多态性)和(维生素 D 受体 或 VDR);英文检索词包括:(vitamin D receptor or VDR)AND (polymorphism or variation or variant or mutation)AND (type 1 diabetes mellitus or IDDM or autoimmune diabetes or diabetes)。最后检索日期为 2014 年 3 月 1 日。

各篇文献均为病例对照研究;有研究开始或发表的年限,对样本来源、样本含量有明确的描述,患者的 T1D 诊断标准、年龄、性别、合并疾病、家族史无特殊限定。

1.3 统计学方法

应用 Stata10.0 分析软件包进行数据整理和分析。采用 χ^2 检验对每项研究中对照组的基因型分布进行 H-W 遗传平衡检验。应用 Q 检验对本研究采纳的各研究结果进行异质性检验,如果 $P \leq 0.1$,则认为异质性显著,使用 DerSimonian 和 Laird 随机效应模型进行统计合并,分别计算各基因多态性的等位基因对比 (A vs G)、共显性模型 (AA vs AG vs GG),显性模型 (AA+AG vs GG)和隐性模型 (AA vs AG+GG)的 OR 值及其 95%的可信区间(CI);如 $P > 0.1$,则认为异质性不显著,使用 Mantel 和 Haenszel 的固定效应模型进行数据合并。应用 Begg 漏斗图及 Egger's 检验对纳入 Meta 分析的各项研究进行发表偏倚评估(漏斗图不对称, $P \leq 0.05$,认为有发表偏倚)。并对研究进行敏感性分析观察研究结果的一

致性和可靠性。采用 meta 回归方法探讨研究间异质性原因。

2 结果

2.1 纳入研究和一般基本特征

经过筛选,共得到 37 篇文献(图 1)^[1-37],所有的研究均采用多聚酶链式反应-限制性酶切片长度多态性法(PCR-RFLP)检测 VDR 基因多态性,文献质量评分依据 NOS^[38]原则分为“低、中、高”质量,除了 4 篇^[1,3,7,12]外,所有的文献属于“中”、“高”质量的。

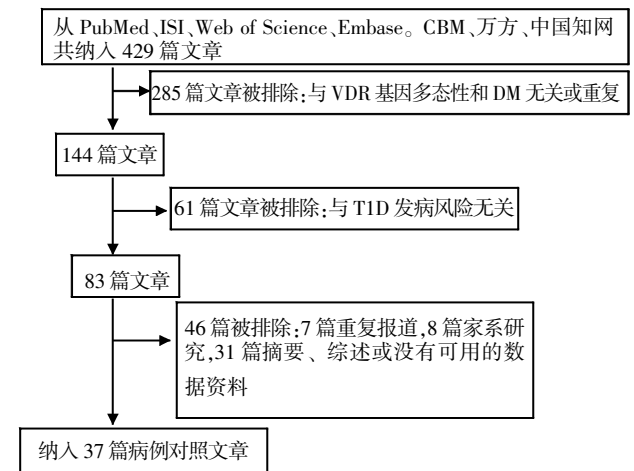


图 1 纳入文献的流程图

Figure 1 Selection of articles for inclusion in meta analysis

2.2 VDR 基因多态性与 T1D 相关性的 meta 分析结果

Bsm I 基因多态型与 T1D:共纳入 29 篇文章^[1-6, 8-20, 22-27, 29-31, 34]得到 4 296 个 T1D 病例和 6 892 个对照样本,异质性分析提示研究间有异质性,采用随机效应模型对研究进行合并,发现携带有 B 的人群发生 T1D 危险性为 1.10 倍 (B vs b;OR=1.10,95%CI:1.04~1.18, $P=0.003$,图 2),按种族进行亚组分析发现,*Bsm I* 基因多态性是亚洲和拉丁美洲的易感基因 (东亚:OR=1.52,95%CI:1.33~1.74, $P < 0.001$;拉丁美洲:OR=1.51,95%CI:1.25~1.82, $P < 0.001$),而与欧洲人群 T1D 不相关。

Apa I 基因多态性与 T1D:共纳入 18 篇文章^[2, 4-5, 7, 9-10, 12-13, 15, 17, 19, 22-27, 30]得到 2 460 个 T1D 病例和 4 111 个对照样本,异质性分析提示研究间有异质性,采用随机效应模型对研究进行合并,发现 *Apa I* 基因多态性与 T1D 的易患性有关 (AA vs aa;OR=1.24,95%CI 1.05~1.48, $P=0.012$)。但当按种族区域进行亚组分析时发现,*Apa I* 多态性是东南亚 T1DM 易感基因 (AA vs aa 分别为:OR=1.99,95%

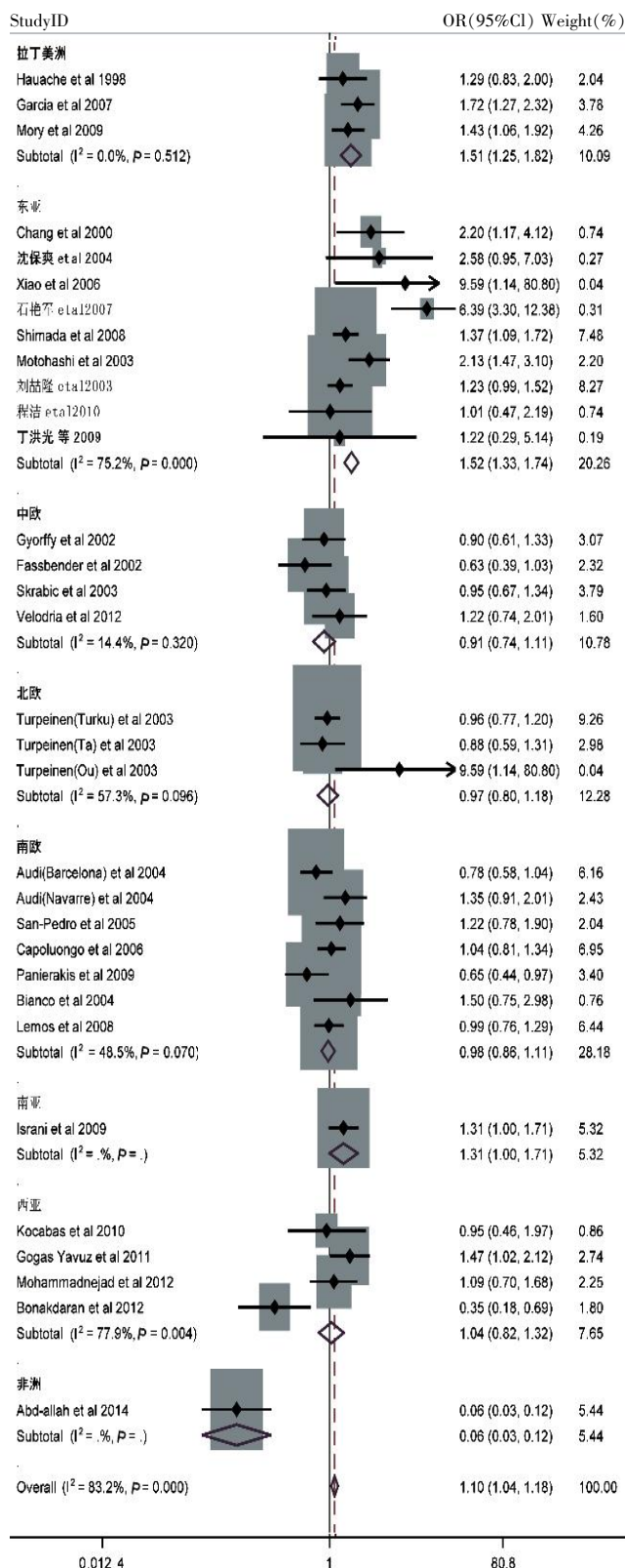


图 2 *Bsm I* 基因多态性与 T1DM 的 meta 分析(B vs b)

Figure 2 Meta-analysis with a random-effects model for the association between T1DM risk and the VDR *Bsm I* polymorphism (B vs b)

CI: 1.20 ~3.29, $P = 0.007$; OR =2.13, 95% CI: 1.07 ~ 4.20, $P = 0.030$, 图 3), 考虑到南亚只纳入 1 个研究,

结果解释应谨慎。因此, *Apa I* 基因多态性很可能与东亚 T1D 的易感性有关。

Fok I 基因多态性与 T1D: 共纳入 21 篇文章 [1,2,5-7,11,21-22,24-33,35-37] 有 3 898 个 T1D 病例和 5 885 个对照样本, 异质性分析提示研究间无异质性, 采用固定效应模型对总研究进行合并, 发现 *Fok I* 基因多态性与 T1D 易感性不相关。按种族区域进行亚组分析后, *Fok I* 基因多态性与欧洲、亚洲人群的 T1D 易感性均不相关。

Taq I 基因多态性与 T1D: 共纳入 18 个研究 [4-7,9-10,12-13,15,19,22-27,30] 有 2 045 个 T1D 病例和 2 074 个对照样本, 异质性分析发现研究间有异质性, 采用随机效应模型对研究进行合并, *Taq I* 基因多态性与 T1D 易感性无关, 按种族区域进行亚组分析后, 在亚洲、欧洲、拉丁美洲人群仍未见 *Taq I* 基因多态性与 T1DM 易感性有关联。

2.3 发表偏倚及敏感性的评估

应用 Begg 漏斗图和 Egger's 检验对纳入研究进行发表偏倚评估, 发现漏斗图对称性好, $P > 0.05$, 即 meta 分析结果不存在发病偏倚。敏感性分析提示 meta 分析结果可靠而稳定。

3 讨论

免疫细胞存在 VDR, 维生素 D₃ 通过其体内代谢活性产物 1,25 羟基维生素 D₃ [1,25-(OH)₂D₃] 与 VDR 结合发挥免疫调节作用。1,25-(OH)₂D₃ 不仅直接作用于 T 细胞, 还通过多种机制调节抗原递呈细胞的表型和功能, 尤其是树突状细胞。研究表明, 1,25-(OH)₂D₃ 可通过多种机制调节 T1D [41]。给予 NOD 小鼠 1,25(OH)₂D₃ 注射后, 糖尿病累积发病率和胰岛炎发生率降低。幼年时维生素 D 缺乏可使 T1D 的发病率增加, 而补充维生素 D 则可减少 T1D 的发病。由于维生素 D 是通过与 VDR 特异性结合, 发挥其生物学效应的, 因此 VDR 基因可能在 T1DM 发生发展中起着至关重要的作用。但临床上关于 VDR 基因多态性与 T1DM 的相关性报道不一。

在本研究的 meta 分析中, 应用等位基因对比、共显性、显性、隐性遗传模式分别对 VDR 基因中研究最多的 *Fok I*、*Apa I*、*Bsm I*、*Taq I* 基因多态性与 T1DM 的相关性进行分析, 结果发现, *Fok I* 和 *Taq I* 基因多态性与 T1D 发生无关, 携带有 B 等位基因明显增加了亚洲人群的 T1D 发生, Liang 等 [40] 对 T1DM 与 VDR *Bsm I* 基因多态性进行 meta 分析, *Bsm I* 基因多态性与与亚洲 T1D 有关, 然而与高加

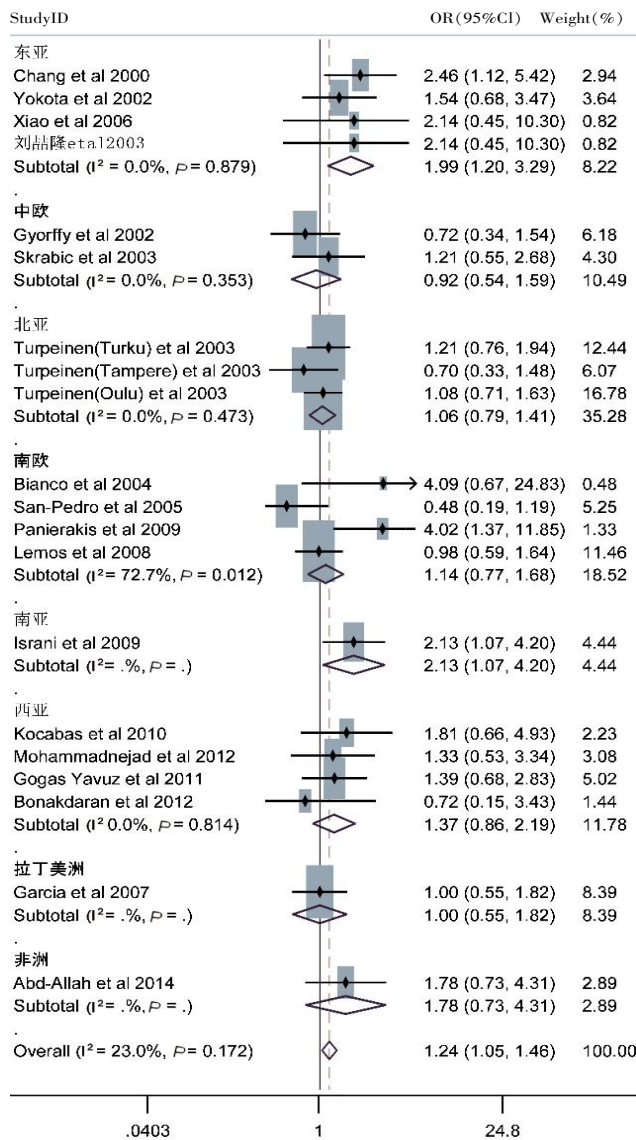


图 3 *Apa I* 基因多态性与 T1DM 的 meta 分析 (AA vs aa)
Figure 3 Meta-analysis for the association between T1DM risk and the VDR *Apa I* polymorphism (AA vs aa)

索 T1D 无关,本研究结果与此一致。然而,本文也发现,携带有 B 等位基因也增加了拉丁美洲人群的 T1D 发生,考虑到本 meta 分析只纳入了 2 个拉丁美洲研究,因此关于 *Bsm I* 与拉丁美洲的相关性的解释应谨慎。本研究也提示在亚洲,携带有 AA、AA+Aa 的人群比携带 aa 的人群发生 T1DM 的机会增加,但其可信区间较小,推测到 *Apa I* 基因多态性不会对 T1DM 产生明显的基因遗传效应。

本研究间存在有异质性,应用 meta 回归方法挖掘异质性的原因的时候发现,在已知的发表年代、质量评分、诊断标准、病例和对照样本的数量、病例的平均年龄、病例和对照组中性别比、样本的来源均不能解释异质性原因。由于其他相关资料很难获得,不能进一步探究异质性原因及其这些因素对

研究研究的影响。无论如何,敏感性分析提示本 meta 分析是稳定而可靠的。

本研究证实 VDR 基因多态性存在着较大的种族差异性,从而也说明 T1D 的遗传因素十分复杂,存在多个基因影响其易感性,遗传和环境因素共同参与其发病过程。将来有必要在不同地区、不同种族组织统一的大样本病例对照研究,制定统一的纳入标准,排除维生素 D 水平及阳光暴露等因素影响,以验证 VDR 基因多态性与 T1DM 关系。进而可能在临床上应用这些遗传学标志,早期发现 T1DM 并给予相应的干预治疗。

总之,本研究表明 VDR 基因多态性在 T1D 的发病过程中起着重要作用,这对 T1D 发病机制的深入研究,对预防及治疗 T1D 有重要的意义。

【参考文献】

- [1] Audi L, Marti G, Esteban C, et al. VDR gene polymorphism at exon 2 start codon (FokI) may have influenced type 1 diabetes mellitus susceptibility in two Spanish populations[J]. Diabetic Med, 2004, 21(4): 393-394
- [2] Turpeinen H, Hermann R, Vaara S, et al. Vitamin D receptor polymorphisms: no association with type 1 diabetes in the Finnish population[J]. Eur J Endocrinol, 2003, 149(6): 591-596
- [3] Hauache OM, Lazaretti-Castro M, Andreoni S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism: correlation with bone mineral density in a Brazilian population with insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Osteoporos Int, 1998, 8(3): 204-210
- [4] Chang TJ, Lei HH, Yeh JI, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population[J]. Clin Endocrinol, 2000, 52(5): 575-580
- [5] Györfly B, Vászárhelyi B, Krikovszky D et al. Gender-specific association of vitamin D receptor polymorphism combinations with type 1 diabetes mellitus[J]. Eur J Endocrinol, 2002, 147(6): 803-808
- [6] Fassbender WJ, Goertz B, Weismüller K, et al. VDR gene polymorphisms are overrepresented in German patients with type 1 diabetes compared to healthy controls without effect on biochemical parameters of bone metabolism[J]. Horm Metab Res, 2002, 34(6): 330-337
- [7] Yokota I, Satomura S, Kitamura S, et al. Association between vitamin D receptor genotype and age of onset in juvenile Japanese patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2002, 25(7): 1244
- [8] Motohashi Y, Yamada S, Yanagawa T et al. Vitamin D re-

- ceptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2003,88(7):3137-3140
- [9] 刘喆隆,王 娟. 1型糖尿病患者维生素D受体基因多态性及自身抗体的研究[D]. 北京:协和医科大学,2003
- [10] Skrabici V,Zemunik T,Situm M,et al.Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes in the Dalmatian population[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2003,59(1):31-35
- [11] 沈保爽,邱明才.天津地区汉族人糖尿病与维生素D受体基因的相关性研究[D].天津:天津医科大学,2004
- [12] Bianco MG,Minicucci L,Calevo MG,et al. Vitamin D receptor polymorphisms:are they really associated with type 1 diabetes? [J]. *Eur J Endocrinol*,2004,151(5):641-642
- [13] San-Pedro JI,Bilbao JR,Perez de Nanclares G,et al. Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus [J]. *Autoimmunity*,2005,38(6):439-444
- [14] 程 洁,翟木绪,姜宏卫. 甲状旁腺素和维生素D受体基因多态性对糖尿病患者骨密度的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*,2010,16(1):9-12
- [15] Xiao XH,Liu ZL,Wang H,et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to type 1 diabetes mellitus[J]. *Chin Med Sci J*,2006,21(2):95-98
- [16] Capoluongo E,Pitocco D,Concolino P,et al.Slight association between type 1 diabetes and “ff” VDR FokI genotype in patients from the Italian Lazio Region. Lack of association with diabetes complication[J]. *Clin Biochem*,2006,39(9):888-892
- [17] García D,Angel B,Carrasco E,et al. VDR polymorphisms influence the immune response in type 1 diabetic children from Santiago,Chile[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2007,77(1):134-140
- [18] 石艳军,沈 铁,蔡立清,等. 维生素D受体基因多态性与糖尿病的相关性[J]. *中国糖尿病杂志*,2007,15(4):219-221
- [19] Lemos MC,Fagulha A,Coutinho E,et al. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Portuguese population[J]. *Hum Immunol*,2008,69(2):134-138
- [20] Shimada,A,Kanazawa Y,Motohashi Y,et al. Evidence for association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and type 1 diabetes in Japanese [J]. *J Autoimmun*,2008,30(4):207-211
- [21] 盛正妍,张薇薇,游 利.上海地区汉族人群维生素D受体基因多态性与1型糖尿病的相关性研究[J].*中国糖尿病杂志*,2009,17(9):666-668
- [22] Israni N,Goswami R,Kumar A,et al. Interaction of vitamin D receptor with HLA DRB1 0301 in type 1 diabetes patients from North India [J]. *PLoS One*,2009,4(12):e8023
- [23] Panierakis C,Goulielmos G,Mamoulakis D,et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Crete,Greece[J]. *Clin Immunol*,2009,133(2):276-281
- [24] Kocabas A,Karagüzel G,Imir N,et al. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to disease and bone mineral density in Turkish patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*,2010,23(12):1289-1297
- [25] Gogas Yavuz D,Keskin L,Kıyıcı S,et al. Vitamin D receptor gene BsmI,FokI,Apal,TaqI polymorphisms and bone mineral density in a group of Turkish type 1 diabetic patients[J]. *Acta Diabetologica*,2011,48(4):329-336
- [26] Mohammadnejad Z,Ghanbari M,Ganjali R,et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in Iranian population [J]. *Mol Biol Rep*,2011,39(2):831-837
- [27] Bonakdaran S,Abbaszadegan MR,Dadkhah E,et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in type 1 diabetes mellitus;a new pattern from Khorasan province,Islamic Republic of Iran[J]. *MHJ*,2012,18(6):614-619
- [28] 谢雨婷,周智广. 维生素D受体和维生素D结合蛋白基因多态性与1型糖尿病的关系[D]. 长沙:中南大学,2012
- [29] Vedralová M,Kotrbova-Kozak A,Zelezníková V,et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and arathyroid hormone gene in the development and progression of diabetes mellitus and its chronic complications,diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease[J]. *Kidney Blood Press Res*,2012,36(1):1-9
- [30] Abd-Allah SH,Pasha HF,Hagrass HA,et al. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children[J]. *Gene*,2014,536(2):430-434
- [31] Mory DB,Rocco ER,Miranda WL,et al. Prevalence of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI in Brazilian individuals with type 1 diabetes and their relation to β -cell autoimmunity and to remaining β -cell function[J]. *Hum Immunol*,2009,70(6):447-451
- [32] 廖 岚,周智广. 维生素D状态与成人隐匿性自身免疫糖尿病的关系[D]. 长沙:中南大学,2005
- [33] 杜 骏,周智广. 维生素D免疫调节作用及其受体基因多态性与自身免疫性糖尿病的关系[D]. 长沙:中南大学,2008
- [34] 丁洪光,刘鹏鹰,刘君英,等. 维生素D受体基因多态性与成人迟发自身免疫型糖尿病的相关性研究[J].

- 深圳中西医结合杂志,2009,19(6):336-338
- [35] Ban Y,Taniyama M,Yanagawa T,et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism influences genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Japanese population[J]. BMC Med Genet,2001,2(1):7
- [36] Sahin SB,Cetinkalp S,Erdogan M,et al. Fas, fas ligand, and vitamin D receptor FokI gene polymorphisms in patients with type 1 diabetes mellitus in the Aegean Region of Turkey[J]. Genetic Test Mol Biomarkers,2012,16(10):1179-1183
- [37] Zemunik T,Skrabic V,Boraska V,et al. FokI polymorphism,vitamin D receptor,and interleukin-1 receptor haplotypes are associated with type 1 diabetes in the Dalmatian population[J]. J Mol Diagn,2005,7(5):600-604
- [38] Wells GA,O'Connell D,Peterson J,et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analyses [EB/OL]. <http://www.ohri.ca/program-s/clinical-epidemiology/oxford.asp>
- [39] Zhang J,Li W,Liu J. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk:An update by meta-analysis[J]. Mol Cell Endocrinol,2012,355(1):135-142
- [40] Qin WH,Wang HX,Qiu JL,et al. A meta-analysis of association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with the risk of type 1 diabetes mellitus[J]. J Recept Signal Transduct Res,2014,34(5):372-377
- [42] 王 钧,汪雪峰.维生素 D3 对自身免疫病的调节作用[J].医学综述,2012,18(3):324-326
- [收稿日期] 2015-03-23