

## Original Article

# Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis

Kimya Ghaderi<sup>1</sup>, Abbas Aghaei<sup>2</sup>, Arvin Shahmoradi<sup>1</sup>, Shamsi Zare<sup>3</sup>, Asaad Azarnezhad<sup>4\*</sup>

1. Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

2. Social Determinants of Health Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

4. Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

**Article history:**

**Received:** April 15, 2024

**Revised:** August 3, 2026

**Accepted:** September 1, 2026



**\*Corresponding author:** Asaad Azarnezhad, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Email: Asad.Azarnezhad@muk.ac.ir

**Abstract**

**Background and Aim:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is a common pregnancy complication with increasing prevalence and adverse maternal and neonatal outcomes. Emerging evidence suggests that vitamin D and its receptor (VDR), including genetic variants of the VDR gene, may play a role in insulin resistance and susceptibility to GDM. This study aimed to summarize the available evidence regarding the association between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus (GDM).

**Materials and Methods:** The PubMed, Web of Science, Embase, and Scopus databases were searched for relevant studies. A systematic review and meta-analysis were conducted to compare patients with gestational diabetes mellitus and healthy controls regarding the distribution of VDR gene polymorphisms using allelic, codominant, dominant, and recessive genetic models.

**Results:** A total of 12 eligible studies were included in the systematic review, of which six were included in the meta-analysis. The VDR BsmI (rs1544410 G>A) polymorphism showed a significant association with GDM under the dominant model (OR = 0.65, 95% CI: 0.416–1.038) and the recessive model (OR = 2.065, 95% CI: 1.034–4.122). The other polymorphisms did not show any significant association with GDM under any of the genetic models. Considerable heterogeneity was observed among studies investigating the association between VDR gene polymorphisms and GDM, with publication year and matching being the most common sources of heterogeneity.

**Conclusion:** The BsmI (rs1544410) polymorphism of the VDR gene may be associated with the risk of gestational diabetes mellitus. Future studies should be designed to include standardized data collection and matching for important confounding factors, such as body mass index, age, and ethnicity.

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus, Polymorphism, Vitamin D receptor gene

**Please cite this article as follows:** Ghaderi K, Aghaei A, Shahmoradi A, Zare SH, Azarnezhad A. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. SJkums. 2026;31(4):309-319. DOI: 10.22034/31.4.309

## همراهی پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D با دیابت بارداری: مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز

کیما قادری<sup>۱</sup>، عباس آقایی<sup>۲</sup>، آروین شاهمرادی<sup>۱</sup>، شمس زارع<sup>۳</sup>، اسعد آذر نژاد<sup>۴\*</sup>

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۲. مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۳. گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۴. مرکز تحقیقات کبد و گوارش، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت بارداری (GDM) یکی از عوارض شایع بارداری با شیوع روبه‌افزایش و پیامدهای نامطلوب مادر و نوزاد است. شواهد موجود نشان می‌دهند که ویتامین D و گیرنده آن (VDR)، از جمله واریانت‌های ژنتیکی ژن VDR، ممکن است در مقاومت به انسولین و استعداد ابتلا به دیابت بارداری نقش داشته باشند. این مطالعه با هدف خلاصه‌کردن شواهد درباره ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D و دیابت بارداری انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، Embase و Scopus برای مقالات مرتبط جست‌وجو شد. برای مقایسه توزیع پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D در بیماران دیابتی حاملگی با افراد گروه کنترل با استفاده از مدل‌های آللی، هم‌دومینان، غالب و مغلوب، یک بررسی نظام‌مند و یک متاآنالیز انجام شد.

**یافته‌ها:** در مجموع، دوازده مقاله واجد شرایط در بررسی نظام‌مند و از آن‌ها، شش مقاله در متاآنالیز قرار گرفتند. پلی‌مورفیسم BsmI (rs1544410 G>A) ژن گیرنده ویتامین D با دیابت بارداری تحت مدل غالب (نسبت شانس = ۰/۶۵، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: (۱/۰۳۸، ۰/۴۱۶)) و مدل مغلوب (نسبت شانس = ۲/۰۶۵، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۰۳۴ - ۴/۱۲۲) همراهی معناداری با GDM نشان داد. پلی‌مورفیسم‌های دیگر در هیچ مدل ژنتیکی‌ای همراهی معنی‌داری با GDM نشان ندادند. در مطالعات مربوط به همراهی پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D با دیابت بارداری، هتروژنی بالایی وجود داشت و شایع‌ترین منابع هتروژنی، سال انتشار و جورسازی بود.

**نتیجه‌گیری:** پلی‌مورفیسم BsmI (rs1544410) ژن گیرنده ویتامین D ممکن است با خطر ابتلا به دیابت بارداری مرتبط باشد. مطالعات آتی باید طوری طراحی شوند که شامل جمع‌آوری داده‌های استاندارد شده و جورسازی عوامل مخدوش‌کننده مهم، مانند شاخص توده بدن، سن و نژاد، باشند.

**واژگان کلیدی:** ژن گیرنده ویتامین D، پلی‌مورفیسم، دیابت بارداری

### تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۲۷

ویرایش: ۱۴۰۵/۰۵/۱۲

پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۱۰

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

\***نویسنده مسئول:** اسعد آذر نژاد، مرکز تحقیقات کبد و گوارش، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

ایمیل: [asad.azarnazhad@muk.ac.ir](mailto:asad.azarnazhad@muk.ac.ir)

**استناد:** قادری، کیما؛ آقایی، عباس؛ شاهمرادی، آروین؛ زارع، شمس؛ آذر نژاد، اسد. همراهی پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D با دیابت بارداری: مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، پاییز ۱۴۰۵؛ ۳۱(۴): ۳۰۹-۳۱۹.

### مقدمه

بارداری بروز می‌کند یا در این دوران برای اولین بار تشخیص داده می‌شود، تعریف می‌شود [۱]. شیوع گزارش شده GDM در سراسر جهان بین ۳/۹ تا ۵/۲۵ درصد متغیر است که این اختلاف عمدتاً

دیابت بارداری (Gestational Diabetes Mellitus) یکی از عوارض شایع دوران بارداری است که به‌صورت هر درجه‌ای از تحمل‌نکردن گلوکز، که برای نخستین بار در دوران

موجود درباره ارتباط پلی مورفیسم های ژن VDR با GDM و انجام متاآنالیز به منظور ارائه برآوردی دقیق تر و با قدرت آماری بیشتر از نقش این واریانت ها در پاتوژنز GDM بود.

## روش کار

### استراتژی جست و جو

این مرور/متاآنالیز سیستماتیک براساس دستورالعمل های موارد گزارش دهی ترجیحی برای بررسی های نظام مند و متاآنالیز (PRISMA) انجام شد [۲۰]. جست و جوی نظام مند متون براساس پایگاه های اطلاعاتی الکترونیکی انگلیسی PubMed, Web of Science, Scopus و Embase از ابتدای سال ۲۰۰۰ تا آوریل ۲۰۲۳ انجام شد. مقالات به زبان انگلیسی جست و جو شدند و استراتژی جست و جو در بین پایگاه های داده به کار گرفته شد. به طور خاص، پایگاه های اطلاعاتی google scholar, SID, PubMed, Scopus و ISI با استفاده از کلیدواژه های vitamin D, Gestational Diabetes Mellitus, GDM, VDR, polymorphism, TaqI, FokI, BsmI, ApaI, receptor و ترکیبی از عملگرهای بولین مختلف (OR, AND, NOT) و با روش های جست و جوی ساده و پیشرفته جست و جو شدند.

برای پایگاه های اطلاعاتی فارسی عبارات جست و جو عبارت بودند از: «ژن گیرنده ویتامین D» یا «ژن VDR» و «دیابت شیرین بارداری». عبارات های جست و جو برای پایگاه های اطلاعاتی مختلف تغییرات جزئی تخصصی داشتند تا جامع ترین و دقیق ترین نتایج جست و جو، با توجه به ویژگی های هر پایگاه الکترونیکی، به دست آید. علاوه بر جست و جوی پایگاه های اطلاعاتی الکترونیکی، فهرست منابع مقالات کلیدی وارد شده نیز به صورت دستی مرور شد تا در صورت وجود، مطالعات بالقوه مرتبط شناسایی شوند. باین حال، مرور دستی منابع مقاله ها به شناسایی مطالعه واجد شرایط اضافی منجر نشد.

### معیارهای واجد شرایط بودن

مطالعات در صورت داشتن معیارهای زیر در این مرور نظام مند گنجانده شدند: ۱. مطالعه مشاهده ای یا مطالعه تجربی که در زنان باردار انجام شده بود؛ ۲. مطالعه ای که ارتباط بین پلی مورفیسم ژن VDR و GDM را بررسی کرده بود؛ ۳. تشخیص GDM گزارش شده بود؛ ۴. حجم نمونه در مقاله گزارش شده بود؛ ۵. مقاله کامل به زبان انگلیسی نوشته شده بود. معیارهای خروج به شرح ذیل بود: ۱. نداشتن اطلاعات درباره SNP های خاص ژن VDR؛ ۲. درباره توزیع پلی مورفیسم ژن VDR در بیماران و افراد شاهد اطلاعاتی وجود نداشت؛ ۳. چکیده ها، گزارش های موردی، نظرها، کنفرانس ها، بررسی ها، پایان نامه های دانشگاهی و فصل های کتاب؛ ۴. افراد مورد و شاهد به ترتیب زنان باردار با GDM و بدون GDM نبودند. مطالعاتی

ناشی از تفاوت در معیارهای تشخیصی، روش های غربالگری و عوامل مؤثر دیگر است [۲]. GDM با پیامدهای نامطلوب بارداری، از جمله پره اکلامپسی، افزایش میزان زایمان سزارین، آسیب های هنگام تولد و تولد نوزادان بزرگ تر از سن حاملگی (Large for Gestational Age; LGA) همراه است [۳]. اگرچه تحمل گلوکز معمولاً پس از زایمان به سطح طبیعی بازمی گردد، زنان مبتلا به GDM بیشتر در معرض خطر ابتلا به دیابت نوع ۲، به ویژه طی پنج سال نخست پس از زایمان، قرار دارند. همچنین، خطر بروز حوادث قلبی عروقی پس از زایمان در این زنان در مقایسه با زنان بدون GDM حدود دو برابر بیشتر است [۴].

شیوع GDM در سال های اخیر روندی افزایشی داشته است. باین حال، مکانیسم های مولکولی دخیل در پاتوژنز این بیماری هنوز به طور کامل شناخته نشده اند. از این رو، طراحی راهبردهای پیشگیرانه مؤثر بر پایه شواهد علمی معتبر همچنان با چالش مواجه است. مطالعات اخیر نشان داده اند که کمبود ویتامین D ممکن است در ایجاد مقاومت به انسولین نقش داشته باشد [۵]. [۶]. شیوع کمبود ویتامین D (سطح سرمی ۲۵ (OH)D کمتر از ۵۰ نانومول بر لیتر یا ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر) در زنان باردار در کشورها و مناطق مختلف جهان بین ۴۶ تا ۸۷ درصد گزارش شده که بیانگر آن است که کمبود این ویتامین در دوران بارداری مشکل شایع سلامت عمومی در سطح جهان محسوب می شود [۷]. ویتامین D پس از اتصال به گیرنده ویتامین D (Vitamin D Receptor; VDR) از طریق تنظیم بیان تعداد زیادی از ژن های هدف، عملکردهای زیستی خود را اعمال می کند [۸]. VDR عضوی از ابر خانواده گیرنده های استروئیدی است و ژن آن روی کروموزوم ۱۲ (q12-14) قرار دارد. نقش پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) این ژن در بروز بسیاری از بیماری ها بررسی شده است [۹، ۱۰]. همچنین، مشخص شده است که VDR به طور قابل توجهی در سلول های بتای پانکراس بیان می شود [۱۱]. مطالعات پیشین نشان داده اند که پلی مورفیسم های ژن VDR با مقاومت به انسولین ارتباط دارند و می توانند در حساسیت به انسولین یا ظرفیت ترشح آن تأثیر بگذارند [۱۲، ۱۳]. علاوه بر این، ارتباط پلی مورفیسم های ژن VDR با بیماری های مختلفی از جمله دیابت نوع ۱، دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری بررسی شده است و نتایج این مطالعات نشان داده اند که واریانت های ژنتیکی این ژن می توانند در استعداد ابتلا به این بیماری ها نقش داشته باشند [۱۴-۱۹].

واریانت های ژنتیکی ژن VDR از مهم ترین گزینه های بالقوه برای بررسی نقش مسیرهای وابسته به ویتامین D در پاتوژنز GDM محسوب می شوند. باین حال، نتایج مطالعات منتشر شده درباره ارتباط پلی مورفیسم های این ژن با GDM متناقض بوده است. از این رو، هدف از مطالعه حاضر، مرور نظام مند شواهد

روش مورد استفاده برای ارزیابی پلی مورفیسم‌های ژن VDR، حجم نمونه، سن شرکت کنندگان در مطالعه، نتیجه تعادل هاردی واینبرگ (HWE) در گروه کنترل و فراوانی ژنوتیپی و آللی هر SNP ژن VDR.

### ارزیابی کیفی

مقیاس ارزیابی کیفیت نیوکاسل-اتاوا برای ارزیابی کیفیت مطالعات گنجانده شده استفاده شد (جدول ۱). علاوه بر این، شاخص توده بدنی (BMI)، وزن برحسب کیلوگرم/قد برحسب متر مربع) را به عنوان مهم ترین عامل در ارزیابی مقایسه پذیری موردها و کنترل‌ها برای این متاآنالیز انتخاب کردیم؛ زیرا در تعدادی از مطالعات گزارش شده است که BMI به طور قابل توجهی با GDM مرتبط است. دو محقق به طور مستقل ارزیابی کیفیت را تکمیل کردند.

که درباره توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم‌های VDR یا حجم نمونه اطلاعات کافی نداشتند، به عنوان مطالعات با داده‌های ناکافی طبقه بندی و کنار گذاشته شدند. همچنین، مرورها، گزارش‌های موردی، نظرها و مطالعاتی که روی ژن‌های غیر از VDR متمرکز بودند، به دلیل اعتبار نداشتن برای هدف این مطالعه حذف شدند.

### استخراج داده‌ها

نرم افزار Endnote برای مدیریت مقالات استفاده شد و دو محقق (ک.ق و آ.ش) مقالات را ارزیابی و داده‌های مرتبط را از مقالات واجد شرایط به طور مستقل استخراج کردند. مقالاتی که پس از غربالگری عناوین و چکیده‌ها، شرایط ورود را داشتند، برای بررسی متن کامل انتخاب شدند. داده‌های ذیل از مطالعات اصلی واجد شرایط استخراج شد: نام و نام خانوادگی نویسنده اول، سال انتشار، معیارهای تشخیصی، کشور مورد مطالعه، طرح مطالعه،

جدول ۱. ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده با استفاده از مقیاس نیوکاسل-اتاوا (NOS)

| مطالعه (سال، کشور)                         | امتیاز انتخاب (کل) | قابلیت مقایسه (۰-۲) | امتیاز مواجهه (کل) | NOS کل |
|--------------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------|
| Siqueira et al., 2019 (Brazil)             | ۲/۴                | ۰/۲                 | ۲/۳                | ۴/۹    |
| Javorski et al., 2017 (Brazil)             | ۲/۴                | ۰/۲                 | ۱/۳                | ۳/۹    |
| Zhu et al., 2019 (Ma'anshan cohort, China) | ۴/۴                | ۱/۲                 | ۲/۳                | ۷/۹    |
| Rahmannezhad et al., 2016 (Iran)           | ۲/۴                | ۰/۲                 | ۲/۳                | ۴/۹    |
| Aslani et al., 2011 (Iran)                 | ۳/۴                | ۱/۲                 | ۱/۳                | ۵/۹    |
| El-Beshbishy et al., 2015 (Saudi)          | ۲/۴                | ۰/۲                 | ۲/۳                | ۴/۹    |
| Tawfeek et al., 2011 (Saudi)               | ۲/۴                | ۰/۲                 | ۱/۳                | ۳/۹    |
| Apaydin et al., 2019 (Turkey)              | ۴/۴                | ۱/۲                 | ۱/۳                | ۶/۹    |
| Beysel et al., 2019 (Turkey)               | ۲/۴                | ۰/۲                 | ۱/۳                | ۳/۹    |
| Liu et al., 2021 (Wuhan, China)            | ۴/۴                | ۲/۲                 | ۲/۳                | ۸/۹    |
| AbdulKhalik et al., 2020 (Iraq)            | ۲/۴                | ۰/۲                 | ۱/۳                | ۳/۹    |
| Al-Mawla et al., 2020 (Iraq)               | ۲/۴                | ۰/۲                 | ۱/۳                | ۳/۹    |

بود، مدل آثار تصادفی به کار گرفته شد، در غیر این صورت، از مدل آثار ثابت استفاده شد. برای مدل آثار ثابت از روش Mantel-Haenszel Q و برای برآورد مدل آثار تصادفی از روش DerSimonian-Laird Q (p- مقادیر دقیق) استفاده شد. تمامی محاسبات با نرم افزار STATA انجام پذیرفت و در گزارش نتایج، مقدار OR خلاصه همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد و مقدار p مربوطه ارائه شده است. HWE با آزمون مجذور کای پیرسون با استفاده از نرم افزار STATA ارزیابی شد. اگر در مقاله وارد شده‌ای HWE در گروه کنترل گزارش نشده بود، اگر مقدار  $p > 0.05$  بود، در تعادل HWE در نظر گرفته می‌شد.

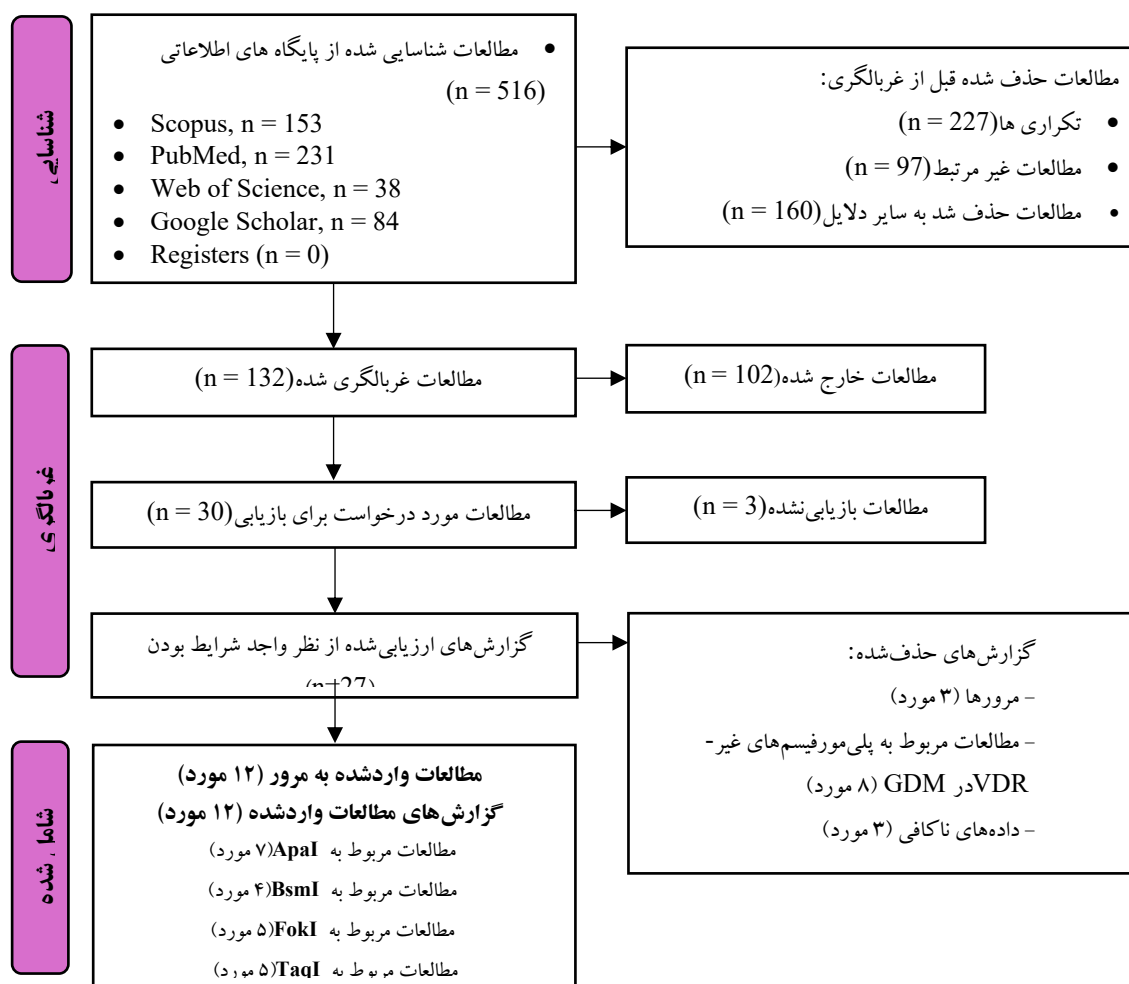
### تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار STATA برای محاسبه نسبت شانس خلاصه (ORs) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد آن‌ها در مدل‌های مختلف ژنتیکی انجام شد. مدل ژنتیکی آللی، مدل ژنتیکی غالب و مدل ژنتیکی مغلوب برای ارزیابی قدرت ارتباط بین پلی مورفیسم‌های ژن VDR و حساسیت به GDM محاسبه شد. برای ارزیابی ناهمگنی بین مطالعات، از آزمون کوکران Q و آمار  $I^2$  استفاده شد. مقدار p حاصل از آزمون  $Q \leq 0.10$  به عنوان نشانه‌ای از ناهمگنی معنادار در نظر گرفته شد. میزان ناهمگنی براساس مقدار  $I^2$  تفسیر شد:  $I^2 < 25\%$  (ناچیز)،  $25\% - 50\%$  (کم تا متوسط)،  $50\% - 75\%$  (بالاتر)، در تصمیم‌گیری برای انتخاب مدل تجمعی، اگر آزمون Q دارای  $p \leq 0.10$  یا  $I^2 > 50\%$

از آنجاکه تعداد مطالعات وارد شده به متاآنالیز کمتر از ده مطالعه بود، ارزیابی رسمی سوگیری انتشار انجام نشد. تجزیه و تحلیل زیرگروه و تحلیل حساسیت در مواردی که ناهمگنی متوسط یا زیاد وجود داشت ( $I^2 \leq 50\%$ ) انجام شد. تجزیه و تحلیل زیرگروه براساس ویژگی‌های مطالعات، شامل سال انتشار (قبل از سال ۲۰۱۹ در مقابل سال ۲۰۱۹ و پس از آن)، نوع طراحی مطالعه (مطالعات موردشاهدی مرسوم در مقابل غیرمرسوم)، معیارهای تشخیصی آنجمن بین‌المللی دیابت و گروه‌های مطالعه بارداری (IADPSG) در مقابل انجمن دیابت آمریکا (ADA) و جورسازی شرکت‌کنندگان (وجود جورسازی در مقابل عدم جورسازی) انجام شد.

## نتایج

### جست‌وجوی پیشینه پژوهش



**شکل ۱.** نمودار جریان فرایند شناسایی مطالعه براساس موارد گزارش‌دهی ترجیحی برای بررسی‌های سیستماتیک و متاآنالیز (PRISMA). دلایل حذف مقالات در مراحل مختلف عبارت بودند از: تکراری بودن ( $n=227$ )، نداشتن ارتباط موضوعی یا طراحی پژوهش نامناسب (اعتبارنداشتن  $n=257$ )، مرورها، گزارش‌های موردی و مقالات نظری ( $n=3$ )، مطالعات با تمرکز بر ژن‌های غیر از VDR ( $n=8$ )، مطالعاتی که درباره توزیع ژنوتیپی/آلی یا حجم نمونه داده‌های کافی گزارش نکرده بودند ( $n=3$ ).

ویژگی‌های مقالات واجد شرایط

ویژگی‌های دوازده مقاله ارائه شده در جدول ۲ ارائه شده

است. همه مطالعات وارد شده مطالعات موردشاهدی بودند. این مطالعات در شش کشور با ۲۲۸۳ مورد و ۴۵۵۸ شاهد انجام شد. دوازده مطالعه واجد شرایط مربوط به بازه زمانی ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۱ بودند. نمرات ارزیابی کیفیت نشان داد که مقالات منتشر شده در سال‌های اخیر کیفیت بهتری دارند.

جدول ۲. ویژگی‌های مطالعات واجد شرایط

| منبع | میانگین سن موردها | تعداد موردها (GDM) | میانگین سن شاهدها | تعداد شاهدها | کشور          | سال انتشار | مطالعه              |
|------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------|---------------|------------|---------------------|
|      | 33                | ۷۹                 | ۳۰                | ۷۸           | برزیل         | ۲۰۱۹       | Siqueira, T. W.     |
| (۲۷) | گزارش نشده        | ۱۰۴                | گزارش نشده        | ۸۵           | برزیل         | ۲۰۱۷       | Javorski, N.        |
| (۲۴) | ۲۸/۱±۴/۴          | ۳۹۹                | ۲۶/۵±۳/۵          | ۲۷۱۱         | چین           | ۲۰۱۹       | Zhu, B.             |
| (۲۸) | ۲۹/۱۱±۴/۶         | ۱۵۷                | ۲۸/۱۹±۴/۰۵        | ۱۵۷          | ایران         | ۲۰۱۶       | Rahmannezhad, G.    |
| (۲۹) | ۲۸/۴۱±۶/۱۲        | ۲۲۶                | ۲۶/۱۱±۵/۱۸        | ۷۷           | ایران         | ۲۰۱۱       | Aslani, S.          |
| (۳۰) | ۴۱±۴/۱            | ۱۱۲                | ۴۰±۳/۱            | ۲۱۸          | عربستان سعودی | ۲۰۱۵       | El-Beshbishy, H. A. |
| (۳۱) | ۳۵/۷۳±۵/۳۳        | ۳۰                 | ۳۳/۲۸±۴/۰۶        | ۱۴           | عربستان سعودی | ۲۰۱۱       | Tawfeek, M.         |
| (۳۲) | ۲۹/۴۱±۵/۰۲        | ۱۰۰                | ۲۹/۱۳±۵/۲۰        | ۱۳۵          | ترکیه         | ۲۰۱۹       | Apaydin, M.         |
| (۳۳) | ۲۹/۳۵±۵/۳۶        | ۱۶۰                | ۲۸/۲۵±۵/۱۵        | ۱۴۵          | ترکیه         | ۲۰۱۹       | Beysel, S.          |
| (۳۴) | ۳۰/۹۹±۴/۵۷        | ۸۲۶                | ۲۸/۸۵±۴/۲۳        | ۸۵۸          | چین           | ۲۰۲۱       | Liu, J.             |
| (۳۵) | ۳۵±۵              | ۵۰                 | ۳۳±۳              | ۵۰           | عراق          | ۲۰۲۰       | AbdulKhalik, R. J.  |
| (۳۶) | ۳۵/۱۷۵            | ۴۰                 | ۲۷/۵              | ۳۰           | عراق          | ۲۰۲۰       | Al-Mawla, R. H.     |

### ارتباط بین پلی مورفیسم ژن VDR و GDM

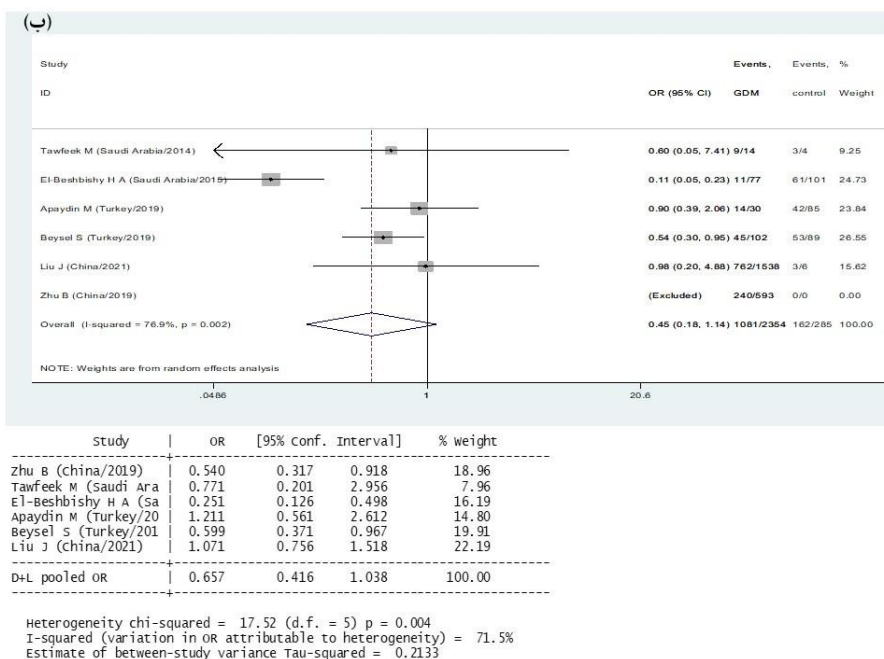
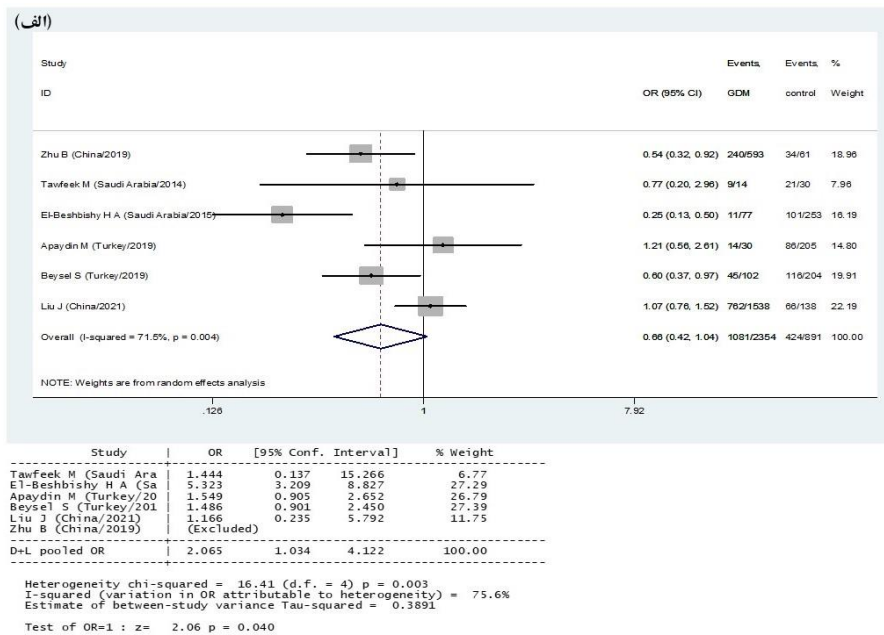
جدول ۳ همراهی خلاصه شده بین پلی مورفیسم‌های ژن VDR و GDM را نشان می‌دهد. براساس اینکه هتروژنیته مطالعات معنی دار است یا خیر، مدل مطالعه به صورت راندوم یا ثابت انتخاب شد. هتروژنی معنی داری در یک مطالعه درباره SNP های TaqI و ApaI مشاهده شد. نتایج نشان داد که پلی مورفیسم rs7975232 ژن VDR به طور قابل توجهی با GDM تحت مدل غالب [P= ۰/۰۴۵، P= ۰/۰۳۸-۱/۰۴۱۶] CI (۰/۴۱۶-۴/۱۲۲)، و مدل مغلوب [P= ۰/۰۳۵، P= ۰/۰۳۴-۴/۱۲۲] CI (۱/۰۳۴-۲/۰۶، OR=۲/۰۶، همراه بود (جدول ۳ و شکل ۲).

این نتایج نشان داد که پلی مورفیسم (rs1544410) BsmI در مدل غالب نقش محافظتی و در مدل مغلوب نقش مستعدکننده برای دیابت بارداری دارد. نسبت شانس کاهش یافته برای مدل غالب (OR=۰/۶۵) نشان دهنده اثر محافظتی بالقوه بود. هرچند مقدار P برابر ۰/۰۴۵ است و از نظر آماری معنادار تلقی می‌شود، بازه اطمینان ۹۵ درصد شامل عدد ۱ شد (۰/۳۸-۱/۰۴۱۶) که نشان می‌دهد اثر مشاهده شده ممکن است محدود یا نزدیک به بی اثری باشد. بنابراین، این نتیجه باید با احتیاط تفسیر شود. دیگر پلی مورفیسم‌های بررسی شده همراهی معنی داری با دیابت بارداری نشان ندادند (P>۰/۰۵).

جدول ۳. ارتباط پلی مورفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D (VDR) و ویژگی‌های دیابت بارداری (GDM)، همان طور که در مطالعات واجد شرایط گزارش شده است.

| شماره پژوهش  | Case/control | Q test P-value | I-squared percent | Model | Pooled OR | CI of Pooled OR | P-value |
|--------------|--------------|----------------|-------------------|-------|-----------|-----------------|---------|
| Apal         |              |                |                   |       |           |                 |         |
| A Vs a       | ۴            | ۱۲۴۳/۱۲۹۵      | <۰/۰۰۱            | ۹۱/۷  | random    | ۱/۴۹۱           | ۰/۱۰۸   |
| AA v aa      | ۴            | ۱۲۴۳/۱۲۹۵      | ۰/۰۳۱             | ۶۶/۲  | random    | ۱/۱۹۷           | ۰/۱۹۵   |
| AA + Aa v aa | ۴            | ۱۲۴۳/۱۲۹۵      | ۰/۰۰۸             | ۷۴/۵  | random    | ۱/۴۷۳           | ۰/۱۲۸   |
| aa v AA+Aa   | ۴            | ۱۲۴۳/۱۲۹۵      | ۰/۶۷۹             | ۰/۰   | fixed     | ۰/۹۹۴           | ۰/۶۱۳   |

|              |   |           |        |      |        |       |                 |       |
|--------------|---|-----------|--------|------|--------|-------|-----------------|-------|
| BsmI         |   |           |        |      |        |       |                 |       |
| B v b        | ۶ | ۱۵۰۲/۱۷۵۰ | <۰/۰۰۱ | ۸۶/۵ | random | ۰/۷۰۱ | (۰/۴۴۵ ، ۱/۱۰۴) | ۰/۱۲۶ |
| BB v bb      | ۵ | ۱۲۲۸/۱۳۷۰ | ۰/۰۰۲  | ۷۶/۹ | random | ۰/۴۵۴ | (۰/۱۸۱ ، ۱/۱۴۲) | ۰/۰۹۳ |
| BB+Bb v bb   | ۶ | ۱۵۰۲/۱۷۵۰ | ۰/۰۰۴  | ۷۱/۵ | random | ۰/۶۵۷ | (۰/۴۱۶ ، ۱/۰۳۸) | ۰/۰۴۵ |
| bb v BB+Bb   | ۵ | ۱۲۲۸/۱۳۷۰ | ۰/۰۰۳  | ۷۵/۶ | random | ۲/۰۶۵ | (۱/۰۳۴ ، ۴/۱۲۲) | ۰/۰۳۵ |
| FokI         |   |           |        |      |        |       |                 |       |
| F v f        | ۸ | ۱۵۵۶/۱۷۰۸ | ۰/۰۰۲  | ۶۹/۱ | random | ۱/۱۵۲ | (۰/۹۲۳ ، ۱/۴۳۷) | ۰/۲۱۱ |
| FF v ff      | ۸ | ۱۵۵۶/۱۷۰۸ | ۰/۰۰۶  | ۶۴/۹ | random | ۱/۲۳۲ | (۰/۷۸۶ ، ۱/۹۳۰) | ۰/۳۶۳ |
| Ff+ff v FF   | ۸ | ۱۵۵۶/۱۷۰۸ | ۰/۰۲۷  | ۵۵/۶ | random | ۱/۱۹۲ | (۰/۸۹۰ ، ۱/۵۹۷) | ۰/۲۳۹ |
| ff v FF+Ff   | ۸ | ۱۵۵۶/۱۷۰۸ | ۰/۰۳۲  | ۵۴/۴ | random | ۰/۸۹۴ | (۰/۶۵۹ ، ۱/۲۱۴) | ۰/۴۷۴ |
| TaqI         |   |           |        |      |        |       |                 |       |
| T v t        | ۶ | ۱۵۶۷/۱۷۲۵ | ۰/۰۰۲  | ۷۴/۲ | random | ۰/۸۸۲ | (۰/۶۵۹ ، ۱/۱۸۱) | ۰/۳۹۹ |
| TT v tt      | ۶ | ۱۵۶۷/۱۷۲۵ | ۰/۳۵۷  | ۴/۷  | fixed  | ۰/۹۸۲ | (۰/۷۰۶ ، ۱/۳۶۶) | ۰/۹۱۵ |
| TT + Tt v tt | ۶ | ۱۵۶۷/۱۷۲۵ | ۰/۰۶۹  | ۵۱/۱ | fixed  | ۱/۰۱۰ | (۰/۸۳۵ ، ۱/۲۲۲) | ۰/۹۱۹ |
| tt v TT+Tt   | ۶ | ۱۵۶۷/۱۷۲۵ | ۰/۴۶۷  | ۰/۰  | fixed  | ۱/۰۹۵ | (۰/۸۰۳ ، ۱/۴۹۳) | ۰/۵۶۵ |



شکل ۲. نمودار Forest plot همراهی پلی مورفیسم BsmI با دیابت بارداری. (الف) مدل غالب (BB+Bb v bb)؛ ب. مدل مغلوب (bb v BB+Bb)

این فرضیه وجود دارد که کمبود ویتامین D ممکن است برای GDM عامل خطر باشد، اما یافته‌های مطالعات قبلی درباره این موضوع متناقض است [۲۱، ۲۲]. فرضیه‌ای وجود دارد که ارتباط مشاهده‌شده بین کمبود ویتامین D و خطر GDM ممکن است با فصلی‌بودن، که کنترل با اندازه‌گیری آن آسان نیست، مخدوش شود [۲۳]. از سوی دیگر، مطالعه کوهورتی نشان داده است که واریانت‌های VDR به جای غلظت ویتامین D با خطر GDM مرتبط است [۲۴]. در مقایسه با غلظت ویتامین D، واریانت‌های VDR تحت تأثیر فصلی‌بودن قرار نمی‌گیرند. بنابراین، می‌توانند راه بهتری برای درک چگونگی دخیل شدن

در بررسی نقش مطالعات با وزن بالا در نمودارهای Forest Plot، مطالعه Liu و همکاران، که بیشترین وزن را به دلیل حجم نمونه بزرگ به خود اختصاص داده بود، به صورت جداگانه ارزیابی شد [۲۴]. حذف این مطالعه از متاآنالیز تأثیر قابل توجهی بر نتایج کلی نداشت و نسبت شانس تجمیعی همچنان در همان زمینه باقی ماند. این موضوع نشان می‌دهد که نتایج متاآنالیز ما پایدار است و تحت تأثیر نامتناسب یک مطالعه خاص قرار نمی‌گیرد.

مسیرهای ویتامین D در بیماری زایی GDM باشند.

تناقض نتایج حاصل از مطالعات درباره رابطه بین پلی مورفیسم های ژن VDR و GDM ممکن است به دلایل متفاوتی باشد. اولاً، حجم نمونه مطالعات بسیار متفاوت است و در نتیجه، اثربخشی پژوهش متفاوت است. دوم، توزیع ژنوتیپی گیرنده ویتامین D ممکن است بین نژادها متفاوت باشد، که می تواند سوگیری را برای ارزیابی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن های گیرنده ویتامین D و استعداد ابتلا به دیابت بارداری ایجاد کند. سوم، کیفیت مطالعات، کنترل عوامل مخدوش کننده و دیگر عواملی که به ناهمگونی کمک می کنند، ممکن است نتایج مطالعات قبلی را متناقض کنند.

این مرور نظام مند و متاآنالیز خواهد موجود درباره ارتباط بین پلی مورفیسم های ژن VDR و GDM را جمع کرده است؛ با این هدف که با قدرت و اعتبار بیشتری درباره همراهی پلی مورفیسم های VDR با دیابت بارداری اظهار نظر کرد. دوازده مطالعه واجد شرایط انجام شده در شش کشور با مجموع ۲۲۰۳ نفر کنترل و ۱۷۹۳ بیمار وارد شدند. نتایج متاآنالیز نشان داد که پلی مورفیسم BsmI (rs1544410 G>A) با VDR و GDM تحت مدل ژنتیکی غالب و مغلوب همبستگی دارد، در حالی که پلی مورفیسم های FokI (rs7975232 C>A)، ApaI (rs2228570 G>A) و TaqI (rs731236 T>C) با VDR و GDM همبستگی معناداری نشان ندادند. نتایج مطالعه ما نشان داد که پلی مورفیسم BsmI در مدل ژنتیکی غالب ممکن است با اثر محافظتی، خطر ابتلا به دیابت بارداری را کاهش دهد، در حالی که همین پلی مورفیسم در مدل ژنتیکی مغلوب اثر مستعدکننده ای نشان داد، به طوری که ممکن است افراد دارای این مدل ژنتیکی تا دو برابر خطر بالاتری برای ابتلا به دیابت بارداری داشته باشند.

با این حال، نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند؛ زیرا حجم نمونه به اندازه کافی بزرگ نبود و ناهمگونی زیادی در بین مطالعات انجام شده روی پلی مورفیسم های مورد مطالعه ژن VDR وجود داشت. اگرچه دوازده مطالعه در متاآنالیز گنجانده شد، با این حال، تعداد مطالعات برای هر SNP کمتر از آن بود. بنابراین، حجم نمونه برای هر پلی مورفیسم ژن VDR خاص محدود بود. شایان ذکر است تمامی مطالعات واجد شرایط پس از سال ۲۰۱۱ منتشر شده اند که نشان می دهد این زمینه تحقیقاتی ممکن است هنوز در مراحل اولیه خود باشد. متاآنالیز دیگری که اخیراً درباره ارتباط بین GDM و هفت پلی مورفیسم ژن منتشر شد، گزارش داد که پلی مورفیسم FokI rs2228570 VDR به طور قابل توجهی با حساسیت به GDM مرتبط است [۲۵]. در متاآنالیز دیگری، پلی مورفیسم ApaI (rs7975232) ژن گیرنده ویتامین D ممکن است با خطر ابتلا به دیابت بارداری مرتبط باشد [۲۶]. این برخلاف یافته های ماست، شاید به دلیل تفاوت در معیارهای ورود به مطالعه مورد استفاده در آن بررسی باشد.

در حال حاضر، هیچ اقدام مؤثری برای پیشگیری از GDM وجود ندارد. با این حال، رابطه بین پلی مورفیسم ژن VDR و حساسیت به دیابت بارداری ممکن است ایده های جدیدی برای پیشگیری از دیابت بارداری در آینده ارائه دهد. جمعیت های مستعد به GDM در دوران بارداری را می توان براساس ژنوتیپ VDR شناسایی کرد تا توصیه های هدفمند مکمل ویتامین D ارائه شود. اگرچه درباره ارتباط بین پلی مورفیسم ژن VDR و GDM نمی توان هیچ نتیجه قطعی ای از این بررسی سیستماتیک و متاآنالیز استخراج کرد، برای مسیر تحقیقات آینده می توان اطلاعات مهمی از این پژوهش به دست آورد.

پلی مورفیسم BsmI (rs1544410 G>A) ژن VDR به احتمال زیاد با GDM همراهی دارد، به طوری که در پنج مطالعه از دوازده مطالعه وارد شده، همراهی ژن rs7975232 را با مجموع ۱۲۲۸ مورد و ۱۳۷۰ شاهد بررسی کردند که جامعه آماری نسبتاً قابل قبولی است. بنابراین، می توان توصیه کرد که مطالعات آینده باید روی BsmI (rs1544410 G>A) ژن VDR متمرکز شود. اگرچه تحلیل آماری نشان داد که این عامل با کاهش خطر مرتبط است ( $P=0.045$ ،  $OR=0.65$ )، بازه اطمینان ۹۵ درصد شامل عدد ۱ شد که نشان می دهد اثر مشاهده شده ممکن است محدود باشد. این تفاوت مرزی بین P-value و CI احتمالاً به دلیل اندازه نمونه محدود یا واریانس داده هاست. مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ تر می تواند اطمینان بیشتری درباره این ارتباط ارائه دهد.

نتایج ما نشان داد که پلی مورفیسم BsmI (rs1544410) در مدل غالب، در برابر ابتلا به دیابت بارداری اثر محافظتی دارد، در حالی که در مدل مغلوب اثر مستعدکننده مشاهده شد. این یافته در نگاه نخست متناقض به نظر می رسد، اما می تواند بازتابی از تفاوت آثار آلل ها در ترکیب های ژنوتیپی مختلف باشد. به طور خاص، حضور آلل b در حالت هموزیگوت (bb) ممکن است باعث کاهش عملکرد گیرنده ویتامین D و افزایش حساسیت به دیابت بارداری شود، در حالی که در حالت هتروزیگوت (Bb) یا همراه با آلل B (مدل غالب)، این اثر تا حدودی جبران می شود و حتی می تواند اثر محافظتی ایجاد کند. علاوه بر این، عوامل تعدیل کننده، مانند سطح ویتامین D سرمی، BMI، یا زمینه ژنتیکی دیگر می توانند باعث تفاوت در آثار مشاهده شده شوند. بنابراین، تضاد بین نتایج مدل های غالب و مغلوب احتمالاً ناشی از تعامل پیچیده بین ژنوتیپ ها و عوامل محیطی است و به مطالعات عملکردی و مکانیکی بیشتری نیاز است.

اگرچه ارتباط FokI (rs7975232 C>A)، ApaI (rs2228570 G>A) و TaqI (rs731236 T>C) ژن VDR با GDM به طور کلی معنی دار نبود، تجزیه و تحلیل زیرگروهی نشان داد که تطابق و سال انتشار رایج ترین منابع ناهمگونی هستند که نشان می دهد کیفیت مطالعه در سال های اخیر در حال بهبود بوده است. در متاآنالیز حاضر، در برخی مقایسه ها ناهمگونی قابل توجهی ( $I^2>70\%$ ) مشاهده شد. تلاش کردیم منابع احتمالی

تحلیل زیرگروهی براساس نژاد شده است. بنابراین، هنگام تفسیر نتایج این متآنالیز باید این محدودیت مدنظر قرار گیرد. توصیه می‌شود مطالعات آینده اطلاعات دقیق‌تری درباره ویژگی‌های نژادی و جمعیتی گزارش کنند تا امکان تحلیل‌های مقایسه‌ای معتبرتر فراهم شود. با این حال، از آنجاکه همه مطالعات وارد شده در متآنالیز نژاد جمعیت مورد مطالعه را گزارش نکرده بودند، کمبود داده انجام متآنالیز زیرگروه را با استفاده از نژاد، به عنوان عامل گروه‌بندی، غیرممکن کرد.

### نتیجه‌گیری

این بررسی نظام‌مند نشان می‌دهد که پلی مورفیسم BsmI (rs1544410 G>A) ژن VDR ممکن است با استعداد یا محافظت GDM همراهی داشته باشد. مطالعات آینده باید از جمع‌آوری داده‌های استاندارد و جوسازی برای عوامل مخدوش‌کننده مهم مانند BMI، سن و نژاد استفاده کنند.

### تشکر و قدردانی

از همه نویسندگانی که داده‌های ضروری را برای این بررسی سیستماتیک و متآنالیز ارائه کردند، تشکر می‌کنیم.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه زیرنظر کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی کردستان (IR.MUK.REC.1398.235) انجام شد و به تأیید اخلاقی و رضایت آگاهانه نیازی نداشت.

### تضاد منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافی را اعلام نمی‌کنند.

### حمایت مالی

دانشگاه علوم پزشکی کردستان از این پژوهش حمایت مالی و معنوی کرده است (گرنه شماره ۱۳۹۸.۲۳۵).

ناهمگنی را شناسایی کنیم. اگرچه تحلیل‌های زیرگروهی براساس سال انتشار و وجود جوسازی امکان‌پذیر بود و نشان داد که این عوامل بخشی از ناهمگنی را توضیح می‌دهند، انجام تحلیل‌های زیرگروهی براساس منطقه جغرافیایی یا نوع طراحی مطالعه امکان‌پذیر نبود. مهم‌ترین دلایل این محدودیت، تعداد اندک مطالعات موجود برای هر پلی مورفیسم ژن VDR و همچنین نبود گزارش کامل درخصوص ویژگی‌های جمعیتی (مانند نژاد یا منطقه جغرافیایی) در برخی مقالات بود.

علاوه بر این، اغلب مطالعات وارد شده طراحی موردشاهدی مشابهی داشتند که امکان تحلیل تفکیکی براساس نوع طراحی را کاهش می‌داد. این محدودیت باید در تفسیر نتایج مطالعه حاضر مورد توجه قرار گیرد و پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر و در جمعیت‌های متنوع‌تر انجام شوند تا امکان تحلیل‌های زیرگروهی دقیق‌تر فراهم شود. مطالعات آینده باید سعی کنند با جوسازی عوامل مهمی مانند BMI، سن و نژاد، عوامل مخدوش‌کننده را کنترل کنند. اطلاعات مهمی مانند SNP‌های ژن VDR یا توزیع پلی مورفیسم ژن VDR در برخی از مطالعات واجد شرایط گزارش نشده است که گنجانند این مطالعات در متآنالیز را دشوار می‌کند. اگر بتوان در آینده جمع‌آوری داده‌ها را استاندارد کرد، مطالعات بیشتری می‌تواند به متآنالیزها کمک کنند.

مطالعه ما چندین محدودیت داشت. اول، برای انتشارات فقط به زبان انگلیسی جست‌وجو کردیم و مقالات به زبان‌های دیگر یا ادبیات خاکستری (gray literature) را از مطالعه حذف کردیم. دوم، ناهمگنی تجزیه و تحلیل زیاد بود که نشان می‌دهد تفسیر نتایج این مطالعه باید با احتیاط انجام شود. سوم، نبود گزارش نژاد یا پیشینه جمعیتی در برخی از مقالات وارد شده بود. با توجه به اینکه توزیع پلی مورفیسم‌های ژن VDR می‌تواند در جمعیت‌های مختلف نژادی متفاوت باشد، این کمبود اطلاعات احتمالاً بخشی از ناهمگنی نتایج را توضیح می‌دهد و مانع از انجام

## REFERENCES

- Schäfer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F, Groten T, Hummel S, Hösli I, et al. Gestational diabetes mellitus (GDM)—diagnosis, treatment and follow-up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 level, AWMF registry number 057/008, February 2018). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018;78(12):1219-31. [DOI: 10.1055/a-0659-2596]
- Badakhsh M, Daneshi F, Abavisani M, Rafiemanesh H, Bouya S, Sheyback M, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Eastern Mediterranean region: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2019;65(3):505-14. [DOI: 10.1007/s12020-019-02026-4]
- Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. Diabetes Care. 2012;35(4):780-6. [DOI: 10.2337/dc11-1790]
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care. 2002;25(10):1862-8. [DOI: 10.2337/diacare.25.10.1862]
- Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. Nutrients. 2019;11(4):794. [DOI: 10.3390/nu11040794]
- Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, and vitamin D. Curr Diabetes Rep. 2019;19:1-12. [DOI: 10.1007/s11892-019-1201-y]
- Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status—a systematic review. Matern Child Nutr. 2016;12(4):647-68. [DOI: 10.1111/mcn.12210]
- Guo S-W, Magnuson VL, Schiller JJ, Wang X, Wu Y, Ghosh S. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies. Am J Epidemiol. 2006;164(8):711-24. [DOI: 10.1093/aje/kwj278]
- Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene. 2004;338(2):143-56. [DOI: 10.1016/j.gene.2004.05.014]

10. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):203-17. [DOI: [10.1093/oxfordjournals.epirev.a018033](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018033)]
11. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):123-33. [DOI: [10.1016/j.abb.2012.04.001](https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001)]
12. Jain R, von Hurst PR, Stonehouse W, Love DR, Higgins CM, Coad J. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D. *Metabolism*. 2012;61(3):293-301. [DOI: [10.1016/j.metabol.2011.06.018](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.06.018)]
13. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah JM, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K, et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes*. 2002;51(7):2294-300. [DOI: [10.2337/diabetes.51.7.2294](https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2294)]
14. Abdollahzadeh R, Fard MS, Rahmani F, Moloudi K, Azarnezhad A. Predisposing role of vitamin D receptor (VDR) polymorphisms in the development of multiple sclerosis: a case-control study. *J Neurol Sci*. 2016;367:148-51. [DOI: [10.1016/j.jns.2016.05.053](https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.05.053)]
15. Abdollahzadeh R, Shushizadeh MH, Barazandehrokh M, Choopani S, Azarnezhad A, Paknahad S, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and clinical/severe outcomes of COVID-19 patients. *Infect Genet Evol*. 2021;96:105098. [DOI: [10.1016/j.meegid.2021.105098](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105098)]
16. Mohammadi A, Azarnezhad A, Khanbabaie H, Izadpanah E, Abdollahzadeh R, Barreto GE, et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Steroids*. 2020;158:108615. [DOI: [10.1016/j.steroids.2020.108615](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108615)]
17. Abdollahzadeh R, Moradi Pordanjani P, Rahmani F, Mashayekhi F, Azarnezhad A, Mansoori Y. Association of VDR gene polymorphisms with risk of relapsing-remitting multiple sclerosis in an Iranian Kurdish population. *Int J Neurosci*. 2018;128(6):505-11. [DOI: [10.1080/00207454.2017.1398158](https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1398158)]
18. Shahmoradi A, Aghaei A, Ghaderi K, Rezaei MJ, Azarnezhad A. A meta-analysis of the association of Apal, BsmI, FokI, and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor gene with the risk of polycystic ovary syndrome in the Eastern Mediterranean Regional Office population. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(6):433. [DOI: [10.18502/ijrm.v20i6.11439](https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i6.11439)]
19. Shahmoradi A, Ghaderi K, Aghaei A, Azarnezhad A. Associations of vitamin D receptor rs1544410 polymorphism with type 1 diabetes mellitus risk: systematic review and meta-analysis. *Meta Gene*. 2021;30:100973. [Link]
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41. [DOI: [10.1016/j.ijsu.2010.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007)]
21. Amraei M, Mohamadpour S, Sayehmiri K, Mousavi SF, Shirzadpour E, Moayeri A. Effects of vitamin D deficiency on incidence risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:310807. [DOI: [10.3389/fendo.2018.00007](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00007)]
22. Zhang Y, Gong Y, Xue H, Xiong J, Cheng G. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG*. 2018;125(7):784-93. [DOI: [10.1111/1471-0528.15060](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15060)]
23. Casey C, McGinty A, Holmes V, Hill A, Patterson C, Young I, et al. Maternal vitamin D and markers of glycaemia during pregnancy in the Belfast Centre of the Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome study. *Diabet Med*. 2018;35(7):972-9. [DOI: [10.1111/dme.13632](https://doi.org/10.1111/dme.13632)]
24. Zhu B, Huang K, Yan S, Hao J, Zhu P, Chen Y, et al. VDR variants rather than early pregnancy vitamin D concentrations are associated with the risk of gestational diabetes: the Ma'anshan birth cohort (MABC) study. *J Diabetes Res*. 2019;2019. [DOI: [10.1155/2019/8313901](https://doi.org/10.1155/2019/8313901)]
25. Wang B, Xue X. Investigations of associations between seven gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus: evidence from a meta-analysis. *S Karger AG Basel, Switzerland*; 2020. p. 229-36. [DOI: [10.1159/000505453](https://doi.org/10.1159/000505453)]
26. Zhou Q, Wen S, Liu M, Zhang S, Jin X, Liu A. Association between gene polymorphisms of vitamin D receptor and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1):205. [DOI: [10.3390/ijerph18010205](https://doi.org/10.3390/ijerph18010205)]
27. Javorski N, Lima C, Silva L, Crovella S, de Azêvedo Silva J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018;642:58-63. [DOI: [10.1016/j.gene.2017.10.087](https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.087)]
28. Rahmannedzhad G, Mashayekhi FJ, Goodarzi MT, Rezvanfar MR, Sadeghi A. Association between vitamin D receptor Apal and TaqI gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus in an Iranian pregnant women population. *Gene*. 2016;581(1):43-7. [DOI: [10.1016/j.gene.2016.01.026](https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.01.026)]
29. Aslani S, Hossein-Nezhad A, Mirzaei K, Maghbooli Z, Afshar AN, Karimi F. VDR FokI polymorphism and its potential role in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus and its complications. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(12):1055-60. [DOI: [10.3109/09513590.2011.569786](https://doi.org/10.3109/09513590.2011.569786)]
30. El-Beshbishy HA, Tawfeek MA, Taha IM, FadelElahi T, Shaheen AY, Bardi FA, et al. Association of vitamin D receptor gene BsmI (A>G) and FokI (C>T) polymorphism in gestational diabetes among Saudi women. *Pak J Med Sci*. 2015;31(6):1328. [DOI: [10.12669/pjms.316.7525](https://doi.org/10.12669/pjms.316.7525)]
31. Tawfeek M, Habib F, Saultan EEM. Vitamin D receptor BsmI gene polymorphisms and gestational diabetes mellitus: a Saudi study. 2011. [Link]
32. Apaydin M, Beysel S, Eyerci N, Pinarli FA, Ulubay M, Kizilgul M, et al. The VDR gene FokI polymorphism is associated with gestational diabetes mellitus in Turkish women. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):1-6. [DOI: [10.1186/s12881-019-0820-0](https://doi.org/10.1186/s12881-019-0820-0)]
33. Beysel S, Eyerci N, Ulubay M, Çalışkan M, Kizilgul M, Hafizoğlu M, et al. Maternal genetic contribution to pre-pregnancy obesity, gestational weight gain, and gestational diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):1-10. [DOI: [10.1186/s13098-019-0434-x](https://doi.org/10.1186/s13098-019-0434-x)]
34. Liu J, Dai Q, Li W, Guo Y, Dai A, Wang Y, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with gestational diabetes mellitus—a case-control study in Wuhan, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):1-8. [DOI: [10.1186/s12884-021-03621-y](https://doi.org/10.1186/s12884-021-03621-y)]
35. AbdulKhaliq RJ, Farhan SH, AlKhateeb HM. The relationship of TaqI (rs731236) polymorphism in the vitamin D receptor gene besides gestational diabetes mellitus in Iraqi prenatal women. *Ann Trop Med Public Health*. 2020;23:231-833. [Link]
36. Al-Mawla RH, Ali HH, Al-Ani WY. Association between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and gestational diabetes mellitus among Iraqi pregnant women. *Indian J Forensic Med Toxicol*. 2020;14(4):1553. [Link]