

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.17.029

# 维生素 D 受体基因多态性 FokI 位点与老年 2 型糖尿病的相关性研究 \*

马利 马政权 马晓瑞 李茉 马楼艳 翟佳佳<sup>△</sup>

(西安市第九医院全科医学科 陕西 西安 710000)

**摘要目的:**探讨维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因(删除基因)FokI 位点基因型及等位基因频率分布与老年 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)的相关性。**方法:**选取 2022 年 1 月-2023 年 12 月在西安市第九医院老年病科、全科医学科、内分泌科就诊的年龄 >60 岁的 2 型糖尿病患者 110 例及同期 112 名体检健康者为研究对象,应用电化学发光法检测其血浆 25-羟基维生素 D 水平,探针法联合测序法(测序法检验结果)分析其 VDR 基因(删除基因)FokI 位点基因多态性分布。**结果:**在 T2DM 组和对照组一般资料的比较结果提示:体重、体重指数(body mass index, BMI)、空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、维生素 D 水平(Vitamin D level)两组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 logistic 回归分析结果提示:HDL-C 可能是 T2DM 的保护性因素[OR=0.060, 95%CI(0.019-0.193),  $P<0.05$ ]。维生素 D 可能是 T2DM 的保护性因素[OR=0.969, 95%CI(0.939-0.999),  $P<0.05$ ]。VDR-FokI CC 基因型可能是 T2DM 的保护性因素[OR=0.383, 95%CI(0.150-0.982),  $P<0.05$ ]。**结论:**(1)HDL-C 及维生素 D 可能是 T2DM 保护性因素。(2)VDR-FokI 位点 CC 基因型可能是 T2DM 发病的保护性因素。

**关键词:**FokI 位点;维生素 D 受体;2 型糖尿病;老年

**中图分类号:**R394.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)17-3348-06

## A Study on the Relationship between Gene Polymorphism FokI of Vitamin D Receptor and in Elderly with Type 2 Diabetes\*

MA Li, MA Zheng-quan, MA Xiao-rui, LI Mo, MA Lou-yan, ZHAI Jia-jia<sup>△</sup>

(Department of General practice medicine, The Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the relationship between vitamin D receptor (vitamin D receptor, VDR) FokI genotypes, allele frequency and Type 2 diabetes (T2DM) in elderly. **Methods:** Included 110 patients with type 2 diabetes, over the age of 60, and 112 healthy individuals who underwent physical examinations at the departments of Geriatrics, General Medicine, and Endocrinology of Xi'an Ninth Hospital from January 2022 to December 2023. Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D were measured using the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method. Additionally, the distribution of gene polymorphisms at the FokI site of the vitamin D receptor (VDR) gene was analyzed using a probe-based method combined with sequencing. **Results:** A comparative analysis of general information between patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and a control group revealed significant differences in body weight, body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and vitamin D levels ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis indicated that HDL-C may be a protective factor for T2DM, with an odds ratio (OR) of 0.060 and a 95% confidence interval (CI) of 0.019 to 0.193 ( $P<0.05$ ). Additionally, vitamin D may be a protective factor for T2DM, with an OR of 0.969 and a 95% CI of 0.939 to 0.999 ( $P<0.05$ ). Furthermore, the CC genotype of the vitamin D receptor (VDR) FokI locus was identified as a potential protective factor against T2DM, with an OR of 0.383 and a 95% CI of 0.150 to 0.982 ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** (1) HDL-C and Vitamin D may be a protective factor for T2DM; (2) The CC genotype of FokI may be a protective factor for T2DM.

**Key words:** FokI; Vitamin D receptor; Type 2 diabetes; Elderly

**Chinese Library Classification(CLC):** R394.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)17-3348-06

### 前言

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)的发病率正在逐年上升,已经成为全球性的健康问题,主要与人口老龄化、不健康的

饮食习惯、缺乏运动以及肥胖率的增加等多种因素有关。在发展中国家,由于生活方式的快速改变,例如:不良的饮食习惯、长期摄入高糖、高脂、高能量的食物;缺乏运动;超重和肥胖以及精神压力大、吸烟等导致 T2DM 的发病率增长更为显著。

\* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2020JQ-960);西安市局级科研项目(J201702014)

作者简介:马利(1985-),女,硕士研究生,从事老年高血压的基因学研究,E-mail: shunliuer2018@126.com

<sup>△</sup> 通讯作者:翟佳佳,E-mail: zjjvic@163.com

(收稿日期:2024-04-10 接受日期:2024-05-09)

T2DM 的并发症是导致患者生活质量下降和死亡的主要原因,包括心血管疾病、肾脏疾病、视网膜病变、神经病变等。全球每年有大量患者因 T2DM 并发症而死亡,给医疗系统和社会经济带来了沉重的负担。

T2DM 的发病机制涉及遗传、环境和生活方式等多个方面。遗传因素在 T2DM 的发病中起到了重要作用。研究表明多个基因与 T2DM 的发病相关,其中研究较多的是 TCF7L2 基因<sup>[1]</sup>。这个基因编码转录因子,参与胰岛素分泌和胰岛素信号传导的调节。TCF7L2 基因突变导致胰岛素分泌异常,增加患 T2DM 的风险<sup>[2]</sup>。此外,还有其他基因与 T2DM 的发病风险相关,包括: MTHFR C677T、Dab2、Pro12Ala 等,这些基因可能影响胰岛素敏感性、胰岛素抵抗或其他与 T2DM 相关的生理过程<sup>[3-5]</sup>。

最新的一项荟萃分析发现:血清维生素 D 的活性形式(1,25-OH 维生素 D)与胰岛素敏感性和分泌功能之间存在显著正相关关系,维生素 D 缺乏与血糖控制之间存在负相关,与 T2DM 发生率呈正相关关系,维生素 D 补充有望纳入常规医疗诊治,预防糖尿病<sup>[6]</sup>。活性维生素 D 通过与其细胞内受体,维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)的结合,提高了胰岛素的敏感性,减少了胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。

目前报道较多与 T2DM 发病有关的维生素 D 受体基因位点是 Taq I、Bsm I、Apa I、Fok I 位点,依次位于第 8 内含子(Taq I)、第 8 内含子(Bsm I)、第 9 外显子及第 2 外显子上。维生素 D 受体作为亲核蛋白,是介导 1,25(OH)D 发挥生物效应的核内生物大分子,在人体维生素 D 的代谢和利用过程中扮演着重要角色。因此,对于 VDR 基因多态性位点的研究,有助于我们更深入地理解维生素 D 的生理功能和相关疾病的发生机制。本研究拟研究维生素 D 受体基因多态性 FokI 位点与 T2DM 的相关关系。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

研究采用病例对照研究,搜集我院老年病科、全科医学科、内分泌科年龄大于 60 岁的 T2DM 患者 110 例,因实验过程中不可控因素,导致实验数据丢失,最终收集有效病例组 101 例,其中男性 47 例,女性 54 例,平均年龄 66.38 岁。同时搜集性别、年龄相匹配的对照组 112 例,最终有效病例 102 例,其中男性 48 例,女性 54 例,平均年龄 66.10 岁。本研究所有受试者均同意,且签署知情同意书,本研究通过了西安市第九医院伦理委员会的审批同意(伦理审批编号:201912)。

### 1.2 研究对象的入组标准

选取 2022 年 1 月-2023 年 12 月在西安市第九医院老年病科、全科医学科、内分泌科就诊的 T2DM 病人 110 例作为 T2DM 组,年龄 >60 岁,均符合《中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)》的诊断标准。排除标准:糖尿病酮症酸中毒、高渗高血糖综合征、急性感染期、应激、极度衰弱、严重心脑血管疾病等患者、其他类型 DM 患者。同期选取 112 名与上述 T2DM 患者年龄、性别相匹配的体检健康者为正常对照(NC)组。

### 1.3 一般资料及血标本的采集方法

采集参与者基本资料,包括:身高,体重,年龄,既往病史等一般资料。所有受试对象经肘静脉采集空腹血 5 mL,检测两组

甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总胆固醇、空腹血糖、维生素 D 水平后,置于 -80 °C 科研冰箱中冰冻保存。

### 1.4 维生素 D 水平检测

用电化学发光法检测血浆 25-羟维生素 D 水平,检测试剂盒由上海罗氏诊断公司提供,标本检测:首先严格按照《标本运送接收和处理程序》签收标本。其次标本处理:以 3500 r/min,离心 10 分钟,分离血清直接测定。所有检测过程由课题组成员(西安市第九医院检验科技师)在西安市第九医院免疫室完成。

### 1.5 DNA 的提取和基因型检测

基因组 DNA 的提取:所有受试对象均在夜间持续 8 小时的空腹后,晨起用 EDTA 抗凝管,采集 5 mL 科研血,每样吸取 200  $\mu$ L 于西安市第九医院转化医学中心,按上海生工血液基因组 DNA 快速抽提试剂盒(B518223)提取 DNA。应用探针法分别检测 FokI 位点基因型,应用测序法验证检测结果。

### 1.6 DNA 电泳检测(随机选取部分样品电泳)

电泳检测 DNA 电泳结果(1.5%琼脂糖,1X TAE 电泳缓冲液,观察并拍照),如图 1。

### 1.7 统计学方法

应用 SPSS27.0 统计软件分析结果,计量资料用 *t* 检验,计数资料用  $\chi^2$  检验,对影响 T2DM 患病的所有相关因素采用多因素 logistic 回归分析, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 T2DM 组和对照组间一般资料比较

T2DM 组和对照组在性别、年龄、身高、甘油三酯、总胆固醇比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在体重、体重指数、空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、维生素 D 水平两组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),可见 T2DM 组的体重( $68.97 \pm 11.49$  kg)、体重指数( $25.11 \pm 3.18$  kg/m<sup>2</sup>)、空腹血糖( $7.15 \pm 3.22$  mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇( $2.74 \pm 0.81$  mmol/L)明显高于对照组体重( $64.94 \pm 8.99$  kg)、体重指数( $23.50 \pm 3.65$  kg/m<sup>2</sup>)、空腹血糖( $5.32 \pm 1.49$  mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇( $2.43 \pm 0.80$  mmol/L);T2DM 组的高密度脂蛋白胆固醇( $1.15 \pm 0.28$  mmol/L)明显低于对照组( $1.47 \pm 0.47$  mmol/L),见表 1。

### 2.2 FokI 位点探针法检测结果

图 2 为 FokI 位点探针法检测结果:T 基因型为横坐标 FAM 标记,蓝色荧光,表现为 XX 纯合基因型,C 基因型为纵坐标 VIC 标记,绿色荧光,表现为 YY 纯合基因型,T/C 基因型,混合型,为红色荧光,表现为 XY 杂合子。

### 2.3 Hardy-weinberg 平衡检验

T2DM 组和对照组两个位点三种基因型分布均符合 Hardy-weinberg 平衡,符合遗传平衡定律。FokI 位点(T2DM 组  $\chi^2 = 4.67, P = 0.097$ ;对照组  $\chi^2 = 0.92, P = 0.632$ )。

### 2.4 两组间 FokI 位点基因型及等位基因频率的分布比较

T2DM 组 CC 基因型占 30.4%,对照组基因型占 12.9%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。T2DM 组等位基因 C 占 42.6%;对照组 C 等位基因 C 占 52.9%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.5 多因素 logistic 回归分析

通过对 T2DM 组与对照组间进行计数资料、计量资料的

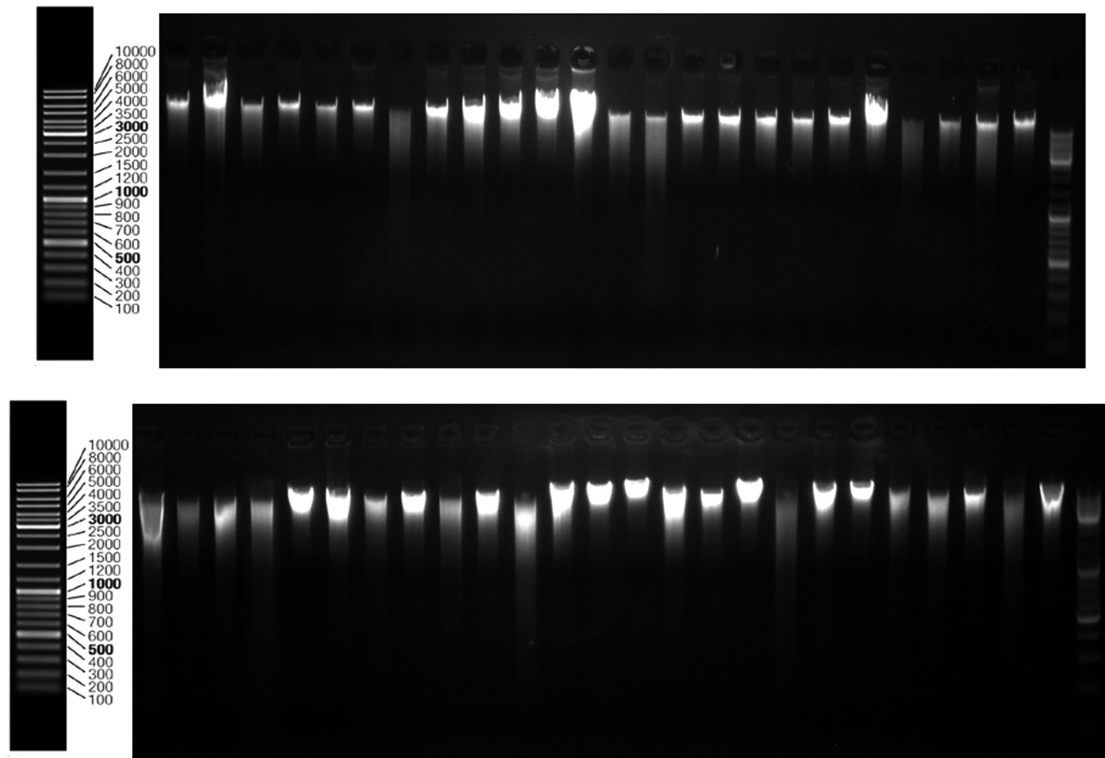


图 1 DNA 电泳检测结果

Fig. 1 DNA electrophoresis detection results

表 1 2 型糖尿病组和对照组基础资料的比较

Table 1 baseline characteristic of case and Controls

	T2DM(n=101)	Control(n=102)	$\chi^2/t$	P value
Men/women, No.	47/54	48/54	0.006	0.094
Age, y	66.38±10.95	66.10±10.80	1.784	0.076
Height, cm	165.63±8.07	165.34±7.17	0.271	0.787
Weight, kg	68.97±11.49	64.94±8.99	2.783	0.006
BMI, kg·m <sup>-2</sup>	25.11±3.18	23.50±3.65	3.346	<0.001
FBG(mmol/L)	7.15±3.22	5.32±1.49	5.199	<0.001
TG(mmol/L)	1.55±0.88	1.45±0.94	0.695	0.488
TC(mmol/L)	4.14±0.97	4.21±0.95	-0.471	0.638
HDL(mmol/L)	1.15±0.28	1.47±0.47	-5.952	<0.001
LDL(mmol/L)	2.74±0.81	2.43±0.80	2.807	0.005
Vitamin D level, ng/mL	16.14±9.90	19.43±9.32	0.603	0.016

比较,基因型的卡方检验,得出影响 T2DM 患病的因素有基因型、体重、BMI、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、维生素 D 水平。以 FokI 基因分型、BMI、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、维生素 D 水平为自变量,是否患有 T2DM 为因变量,进行多因素非条件 logistic 回归分析,结果显示: HDL-C 可能是 T2DM 的保护性因素 [OR=0.060,95% CI (0.019-0.193),P<0.05]。维生素 D 可能是 T2DM 的保护性因素 [OR=0.969,95%CI(0.939-0.999),P<0.05],VDR-FokI CC 基因型可能是 T2DM 的保护性因素 [OR=0.383,95%CI(0.150-0.982),P<0.05],见表 3。

### 3 讨论

糖尿病是一种慢性、复杂性、终身性疾病,具有很强的遗传易感性。对日常生活质量具有严重的影响,同时增加了冠心病、高血压、脑梗死的发病率及死亡率。然而其发病诱因尚未阐明。有大量研究证据表明,维生素 D 受体的四种多态性位点(BsmI、FokI、ApaI 和 TaqI)被认为与 T2DM 的发病风险有关。然而研究结果不一致。因此本课题组进一步研究维生素 D 水平、维生素 D 受体 FokI 位点与 T2DM 的相关关系。

关于维生素 D 水平与 T2DM 的相关关系,本课题组研究

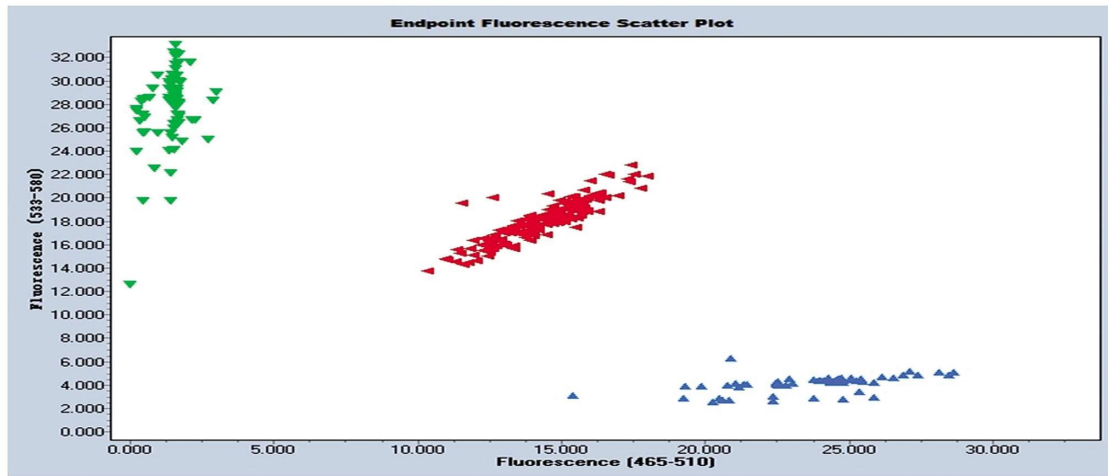


图 2 FokI 位点探针法检测结果

Fig.2 Probe method detection results of FokI site

注: FokI 位点:rs2228570 横坐标:FAM 信号强度值;纵坐标:VIC 信号强度值;蓝色点:Allele X 纯合子;绿色点:Allele Y 纯合子;红色点:杂合子。

Note: FokI site: rs2228570 Abscissa: FAM signal strength value; Vertical coordinate: VIC signal strength value; Blue dots: Allele X homozygous;

Green dots: Allele Y homozygous; Red dots: heterozygotes.

表 2 两组 VDR 基因 FokI 基因型和等位基因的分布

Table 2 The genotypes and allele distribution of FokI gene in T2DM group and control group

	N	Genotype			Allele gene	
		TT (%)	TC (%)	CC (%)	T(%)	C(%)
T2DM	101	28(27.7)	60(59.4)	13(12.9)	116(57.4)	86(42.6)
Control	102	25(24.5)	46(45.1)	31(30.4)	96(47.1)	108(52.9)
Total	203	53(26.1)	106(52.2)	44(21.7)	212(52.2)	194(47.8)

Note: Genotype comparison  $\chi^2=9.378, P=0.009$ ; Allele distribution  $\chi^2=4.372, P=0.037$ .

表 3 T2DM 的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 The T2DM multivariate logistic regression analysis

	B	stb	Wald	P	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
BMI	0.069	0.056	1.532	0.216	1.071	0.961	1.195
HDL-C	-2.816	0.597	22.222	<0.001	0.060	0.019	0.193
LDL-C	0.211	0.189	1.236	0.266	1.234	0.852	1.789
Vitamin D level	-0.032	0.016	4.011	0.045	0.969	0.939	0.999
FokI			6.934	0.031			
FokI CC vs AA	-0.959	0.480	3.989	0.046	0.383	0.150	0.982
FokI AC vs AA	0.168	0.382	0.194	0.660	1.183	0.559	2.504
Constant	2.049	1.728	1.406	0.236	7.759		

Note: The inclusion factors of BMI, HDL-C, LDL-C, vitamin D levels, and FokI were analyzed using stepwise regression with an inclusion criterion of 0.05 and an exclusion criterion of 0.05.

结果显示:T2DM 组的血浆维生素 D 水平明显低于对照组。然而关于低的维生素 D 水平与 T2DM 是否有关的证据上仍然存在矛盾,因此,一些研究已经开始测试维生素 D 水平对 T2DM 发病率、血糖控制以及 T2DM 并发症的影响。尽管研究证据的不一致性,但维生素 D 替代治疗似乎对 T2DM 的许多方面都有一些有益的影响:例如 T2DM 的发病率、控制情况和 T2DM

并发症。因此需要长期和更令人信服的对照试验,才能对维生素 D 治疗对 T2DM 的获益得出更确切的结论<sup>[8]</sup>。Malik 等<sup>[9]</sup>在病例组中发现 25 (OH)D 水平与糖化血红蛋白百分比呈负相关。Alfaqih MA 等<sup>[10]</sup>进行维生素 D 水平和 T2DM 的相关研究分析显示:25(OH)D 的降低与 T2DM 的风险相关。

关于维生素 D 受体基因多态性与 T2DM 的相关关系。既

往相关研究存在不一致性。Memon 等<sup>[11]</sup>研究显示:维生素 D 受体 FokI 位点 ff 基因型可能是 T2DM 的保护性因素。Jia 等<sup>[12]</sup>进行分型分析结果显示:FokI 位点(rs2228570)与男性 T2DM 发病风险有关。Mahjoubi 等<sup>[13]</sup>在突尼斯人群中未发现 FokI 位点基因型及等位基因频率在 T2DM 组和对照组中的差异,并没有发现 TT 基因型与 T2DM 的发病风险增加有关。Bertocchini 等<sup>[14]</sup>研究没有找到 FokI 位点(rs2228570)基因多态性和高加索人 T2DM 发病风险的关系。Yu F 等<sup>[15]</sup>研究未发现维生素 D 受体 FokI 和 BsmI 位点在 T2DM 组和对照组间的差异,发现 rs739837 and rs2239179 位点基因多态性,在 T2DM 组和对照组间有显著差异。Angel B 等<sup>[16]</sup>对智利圣地亚哥社区老年人 VDR 多态性与 T2DM 的相关分析研究,研究发现维生素 D 受体 FokI 基因多态性的 C 等位基因频率在 T2DM 组显著高于对照组,BsmI 位点基因多态性在 T2DM 和对照组的发病频率相似。Xia Z 等<sup>[17]</sup>研究结果发现维生素 D 受体 FokI 位点 C 等位基因、CC 基因型在病例组明显升高。Safar HA 等<sup>[18]</sup>对阿联酋 T2DM 患者进行的维生素 D 受体基因多态性研究,研究结果提示:维生素 D 受体 FokI 位点(rs2228570)G 等位基因和 GG 基因型和 BsmI 位点(rs1544410)T 等位基因和 TT 基因型与 T2DM 发病风险增加有关。Alfaqih MA 等<sup>[19]</sup>对研究受试者进行 VDR 中 rs2228570、rs1544410、rs7975232 和 rs731236 位点基因型分析,在显性遗传模型中,单因素和多因素分析显示,rs2228570 的 GG 基因型会增加 T2DM 的风险。王海英等<sup>[19]</sup>研究显示:维生素 D 受体 BsmI 位点 BB+Bb 基因型及 B 等位基因频率 T2DM 组明显高于对照组,差异有统计学意义。提示 BB 基因型可能是 T2DM 发病的易感基因。Xu 等<sup>[20]</sup>在中国汉族人群中的研究结果显示,维生素 D 受体 BgII 位点(rs739837)和 BsmI 位点(rs1544410)基因型和等位基因频率在 T2DM 组和对照组差异有统计学意义。Zhu 等<sup>[21]</sup>纳入 11 项病例对照研究的关于维生素 D 受体 BsmI 位点与 T2DM 的相关关系,在总体人群中发现:B 等位基因、BB 基因型、bb 基因型与 T2DM 的发病风险无关,VDR-BsmI 基因多态性也与亚洲人和高加索人的 T2DM 发病风险无关。Fatma H 等<sup>[22]</sup>对巴基斯坦人群进行的一项研究提示:维生素 D 受体基因多态性 BsmI 位点与 T2DM 的发病风险无关。

VDR-FokI 是在基因编码序列中发现的唯一多态性导致不同的 VDR 蛋白产物。FokI SNP 由基因 5' 端 2 号外显子翻译起始密码子处的 T>C 变异组成。ATG>ACG 的变化导致蛋白质由 427 个氨基酸变为 424 个氨基酸;这种少三个氨基酸的结构导致受体的生物活性改变<sup>[23,24]</sup>。然而这两种蛋白质活性差异的原因,是否与 1,25-羟基维生素 D 的结合不同,仍然不清楚;因此标志着携带 VDR-FokI 的 T 等位基因和 T2DM 之间联系的分子生物学机制尚未明确。Mackawy 等<sup>[25]</sup>研究得出维生素 D 受体基因多态性与低的维生素 D 水平有关,也可能与 T2DM 患者的脂质分布参数和较低的 HDL-C 有关,维生素 D 如何改变脂质分布的机制,考虑与维生素 D 诱导 PTH 的抑制,从而减少脂质分解<sup>[26]</sup>。或者维生素 D 可以增加肠道对钙的吸收,使肝脏甘油三酯的合成和分泌减少,导致血清甘油三酯水平的下降<sup>[27]</sup>。维生素 D 在改善胰岛素分泌和胰岛素敏感性方面也发挥

着重要作用,因此也是以这种方式间接影响脂质代谢<sup>[28]</sup>。本试验结果示维生素 D 受体 FokI 位点 CC 基因型对 T2DM 发病具有明显的保护作用,与 Memon 等<sup>[11]</sup>的研究结果一致。与 Mahjoubi 等<sup>[13]</sup>,Bertocchini 等<sup>[14]</sup>,Xia Z 等<sup>[16]</sup>研究结果不一致。导致研究结果不一致的主要原因可能与不同国家、不同种族、地理位置、生活环境、遗传背景等诸多因素共同作用的结果。

参与 T2DM 代谢过程的数个基因被认为是 T2DM 发病机制有关。在这些候选基因中,维生素 D 受体基因多态性被认为是与 T2DM 发病最优选的基因<sup>[29]</sup>。本研究结果提示:HDL-C 和维生素 D 可能是 T2DM 的保护性因素,VDR 基因位点 FokI 位点 CC 基因型及等位基因 C 可能是 T2DM 发病的保护性因素。本研究为 FokI 位点基因多态性与 T2DM 的关系研究提供了线索,而进一步探索可能机制有助于找到更多的 T2DM 基因型的相关证据,为 T2DM 的防治提供参考依据。

#### 参考文献(References)

- [1] Adams JD, Vella A. What Can Diabetes-Associated Genetic Variation in TCF7L2 Teach Us About the Pathogenesis of Type 2 Diabetes?[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018, 16(8): 383-389.
- [2] Velayutham K, Ramanathan B, Murugan J, et al. Carriers of the TCF7L2 rs7903146, rs12255372 Risk Alleles in the South Tamil Nadu T2DM Patients Present with Early Incidence and Insulin Dependence[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2019, 23(5): 563-569.
- [3] Meng Y, Liu X, Ma K, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism and type 2 diabetes mellitus (T2DM) susceptibility[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(12): e1020.
- [4] Li YP, Adi D, Wang YH, et al. Genetic polymorphism of the Dab2 gene and its association with Type 2 Diabetes Mellitus in the Chinese Uyghur population[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e15536.
- [5] Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12764.
- [6] Lei X, Zhou Q, Wang Y, et al. Serum and supplemental vitamin D levels and insulin resistance in T2DM populations: a meta-analysis and systematic review[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12343.
- [7] Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6644.
- [8] Issa CM. Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 996: 193-205.
- [9] Malik R, Farooq R, Mehta P, et al. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Adults With Type 2 Diabetes in the Kashmir Valley[J]. *Can J Diabetes*, 2018, 42(3): 251-256.
- [10] Alfaqih MA, Araidah A, Amarin Z, et al. Association of vitamin D levels and polymorphisms in vitamin D receptor with type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Rep*, 2022, 18(1): 3.
- [11] Memon MA, Baig S, Siddiqui PQR. VDR Gene Polymorphisms as the Risk factor for Diabetes Mellitus [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(5): 581-585.
- [12] Jia JJ, Ding H, Yang K, et al. Vitamin D Receptor Genetic Polymorphism Is Significantly Associated with Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Han Population [J]. *Arch Med Res*, 2015, 46(7): 572-579.

- [13] Mahjoubi I, Kallel A, Sbaï MH, et al. Lack of association between FokI polymorphism in vitamin D receptor gene (VDR) & type 2 diabetes mellitus in the Tunisian population [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 144(1): 46-51.
- [14] Bertocchini L, Sentinelli F, Leonetti F, et al. The vitamin D receptor functional variant rs2228570 (C>T) does not associate with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr Res*, 2017, 42(4): 331-335.
- [15] Yu F, Wang C, Wang L, et al. Study and evaluation the impact of vitamin D receptor variants on the risk of type 2 diabetes mellitus in Han Chinese[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(3): 275-284.
- [16] Angel B, Lera L, Márquez C, et al. The association of VDR polymorphisms and type 2 diabetes in older people living in community in Santiago de Chile[J]. *Nutr Diabetes*, 2018, 8(1): 31.
- [17] Xia Z, Hu Y, Han Z, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with diabetic dyslipidemia in the elderly male population in North China[J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 1673-1679.
- [18] Safar HA, Chehadeh SEH, Abdel-Wareth L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms among Emirati patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 175: 119-124.
- [19] 王海英, 孙亚东, 金涛, 等. 吉林汉族人群糖尿病与维生素 D 受体基因的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(07): 1401-1403.
- [20] Xu JR, Yang Y, Liu XM, et al. Association of VDR polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Chinese Han and Hui populations[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(4): 9588-9598.
- [21] Zhu B, Zhao HL, Ou C, et al. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with the risk of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2014, 34(6): 458-462.
- [22] Fatma H, Abdul SN. Association of Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Pakistani population [J]. *Afr Health Sci*, 2019, 19(2): 2164-2171.
- [23] Angel B, Lera L, Sánchez H, et al. FokI polymorphism in vitamin D receptor gene: differential expression of TNF $\alpha$  in peripheral mononuclear cells of type 2 diabetic subjects[J]. *Meta Gene*, 2015, 7: 1-6.
- [24] Colin EM, Weel AE, Uitterlinden AG, et al. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Clinical Endocrinology*, 2000, 52(2): 211-216.
- [25] Mackawy AM, Badawi ME. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients[J]. *Meta Gene*, 2014, 2: 540-546.
- [26] Hanafy AS, Elkatawy HA. Beneficial Effects of Vitamin D on Insulin Sensitivity, Blood Pressure, Abdominal Subcutaneous Fat Thickness, and Weight Loss in Refractory Obesity[J]. *Clin Diabetes*, 2018, 36(3): 217-225.
- [27] Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, et al. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 830.
- [28] Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, et al. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 101.
- [29] Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(7): 720-755.