

بررسی ارتباط پلی مورفیسم‌های شایع ژن گیرنده ویتامین D با خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب: شواهد حاصل از یک مطالعه متاآنالیز با ۵۲۵۹ مورد بیمار

*شهاب علیزاده: گروه تغذیه سلولی و مولکولی، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). sh_alizadeh@razi.tums.ac.ir

حسین حسینی: گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

حمزه علیزاده: بخش ژنتیک و اصلاح نژاد، مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

کوروش جعفریان: گروه تغذیه بالینی، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۶/۶/۲۸

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات پیشین نتایج ضدونقیضی را در زمینه ارتباط بین پلی مورفیسم‌های *Apal* و *BsmI*، *FokI*، *TaqI* ژن گیرنده ویتامین D و خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب به دست داده‌اند. هدف این مطالعه متاآنالیز تعیین ارتباط بین این پلی مورفیسم‌ها و خطر بیماری عروق کرونر قلب به صورت جامع بود.

روش کار: به منظور دستیابی به تمام مطالعاتی که به مطالعه ارتباط بین پلی مورفیسم‌های شایع ژن گیرنده ویتامین D و خطر بیماری عروق کرونر قلب پرداخته بودند، پایگاه‌های علمی MEDLINE و EMBAS به صورت نظام‌مند و با استفاده از کلیدواژه‌های مشخص مورد جستجو قرار گرفتند. نسبت‌های خطر (OR) به همراه فاصله اطمینان (CI) متناظر آن‌ها حساب شد و روابط ژنتیکی در مدل‌های غالب، مغلوب، آلی، هموزیگوت و هتروزیگوت مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: ۹ مطالعه با حجم نمونه کلی ۵۲۵۹ مورد بیمار و ۱۹۸۱ کنترل سالم در متاآنالیز حاضر گنجانده شدند. رابطه آماری معنی‌داری بین پلی مورفیسم‌های *Apal* و *BsmI*، *FokI*، *TaqI* با خطر بیماری عروق کرونر قلب در هیچ‌کدام از مدل‌های ژنتیکی تعریف‌شده مشاهده نشد ($P > 0.05$). علاوه بر این، آنالیز زیرگروه‌ها بر اساس نژاد رابطه معنی‌داری بین پلی مورفیسم‌های مورد تحقیق و شانس ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب در نژاد هند - اروپایی و آسیای شرقی در هیچ‌کدام از مدل‌های ژنتیکی نشان نداد ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: شواهد حاضر نشان می‌دهد که پلی مورفیسم‌های *Apal* و *BsmI*، *FokI*، *TaqI* ژن گیرنده ویتامین D ممکن است با استعداد ژنتیکی افراد برای ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب در ارتباط نباشند. برای تأیید این نتایج مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر نیاز است.

کلیدواژه‌ها: گیرنده ویتامین D، پلی مورفیسم، بیماری عروق کرونر، متاآنالیز

مقدمه

بیماری عروق کرونر قلب شایع‌ترین بیماری قلبی و عروقی است (۱) که مهم‌ترین علت مرگ‌ومیر و بیمارگونگی را در سراسر جهان دارد (۲ و ۳). بیماری عروق کرونر قلب به واسطه انسداد ترومبوتیک عروق کرونر آغاز می‌شود که منجر به اختلال در پلاک‌های آترواسکلروزی و در نهایت فعال‌سازی مسیرهای انعقادی می‌شود (۴). این بیماری یک بیماری چند علیتی و چندژنی بوده که حاصل برهمکنش استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی می‌باشد (۵). نشان داده شده است که عوامل خطر سنتی شامل رژیم غذایی، چاقی،

فشارخون بالا، التهاب، دیس لیپیدمی، مصرف سیگار و الکل تنها عامل پیش‌بینی کننده ۵۰٪ از خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی را در افراد مشخص می‌کنند (۶ و ۷) و بقیه خطر را عوامل ژنتیکی رقم می‌زنند (۸). استعداد ژنتیکی ممکن است که به واسطه جهش‌ها و پلی مورفیسم‌های موجود در طیف وسیعی از ژن‌های دخیل در تنظیم فشارخون، انعقاد خون و همچنین متابولیسم لیپیدها، گلوکز و یا هموسیستئین رخ دهد (۷).

مطالعات وسیعی در جهت شناسایی جهش‌های ژنی دخیل در بروز بیماری عروق کرونر قلب

مورفیسیم‌های TaqI، FokI، BsmI و ApaI ژن گیرنده ویتامین D و خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب پرداخته بودند با جستجوی نظام‌مند پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed Central، MEDLINE و EMBASE با استفاده از کلیدواژه‌های زیر جمع‌آوری شدند: (vitamin d receptor OR VDR) AND (polymorphism* OR variant* OR mutation) AND (cardiovascular diseases OR coronary artery disease OR coronary heart disease OR ischemic heart disease OR myocardial infarction OR angina).

از سایر پایگاه‌های اطلاعاتی از جمله Google Scholar و بررسی متقاطع مراجع سایر مقالات جهت تکمیل جستجوی اینترنتی بهره گرفته شد. استراتژی جستجو به زبان انگلیسی محدود شد.

معیارهای ورود و خروج مطالعه: دو محقق به‌طور مستقل تمام مقالات را جهت ورود به مطالعه مورد مرور قراردادند. شرایط ورود به متا آنالیز حاضر به شرح زیر بود: ۱- مطالعه به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسیم‌های پلی مورفیسیم‌های مشروح و خطر بیماری عروق کرونر قلب پرداخته باشد، ۲- طراحی مطالعات از نوع مورد- شاهد، کوهورت و یا مورد- شاهد لانه گزیده باشد، ۳- فراوانی ژنوتیپی برای هر کدام از پلی مورفیسیم‌ها در گروه‌های مورد و شاهد گزارش شده باشد و ۴- تشخیص صحیح بیماری قلبی گزارش شده باشد. مطالعات مروری، گزارش‌های موردی، مطالعات حیوانی و مطالعاتی که اطلاعات کافی را گزارش نداده بودند از آنالیز حذف شدند.

گردآوری داده‌ها: اطلاعات زیر از هر کدام از مطالعات استخراج شد: نام نویسنده اول، نام مجله و سال انتشار، کشور، گروه نژادی، جنس، میانگین سن، حجم نمونه و فراوانی ژنوتایپ‌ها در گروه‌های مورد و شاهد. گروه‌های نژادی به نژاد آسیای شرقی و هند- اروپایی تقسیم‌بندی شدند. داده‌ها به‌طور مستقل توسط دو نفر از محققین جمع‌آوری گردید و اختلافات با تشکیل شورا به کمک نفر سوم حل شد.

ارزیابی کیفیت مطالعات: برای تعیین کیفیت

صورت گرفته که در بین آن‌ها ژن گیرنده ویتامین D (VDR) توجه محققان را به خود جلب کرده است. این ژن به‌عنوان ژن منتخب احتمالی برای بیماری‌های قلبی و عروقی معرفی شده است (۹). اخیراً یک مطالعه متآنالیز نشان داد که سطوح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D با خطر بروز بیماری‌های قلبی و عروقی رابطه معکوس خطی دارد (۱۰). گیرنده ویتامین D یک فاکتور رونویسی می‌باشد که واسطه عمل لیگاند مخصوص خود که غالباً ۱-۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D است، در دامنه وسیعی از بافت‌ها می‌باشد (۱۱). VDR بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۲ قرار گرفته است و شامل حداقل ۵ ناحیه پروموتور، ۸ اگزون باند شونده به پروتئین و ۶ اگزون غیرقابل ترجمه می‌باشد که حاصل ویرایش متناوب پس از ترجمه می‌باشند (۱۱-۱۳). بیش از ۳۰ پلی مورفیسیم تک نوکلئوتیدی بر روی ژن گیرنده ویتامین D تاکنون کشف شده است که در میان آن‌ها FokI (rs2228570) ApaI (rs7975232) BsmI (rs1544410) و TaqI (rs731236) از منظر اثرات بالقوه‌ای که در پیش‌بینی انواع فنوتیپ‌های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی از جمله سرطان، دیابت و بیماری‌های قلبی و عروقی دارند بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۳-۱۵).

مطالعات اپیدمیولوژیک نتایج متناقضی را در زمینه نقش پلی مورفیسیم‌های ژن VDR در افزایش استعداد به بیماری عروق کرونر قلب به دست داده‌اند. مطالعات انفرادی به دلیل حجم نمونه کم و همچنین سایر محدودیت‌ها توان آماری پایینی داشته و در برآورد خطر بیماری‌ها ضعیف عمل می‌کنند. بنابراین مطالعه متآنالیز نظام‌مند حاضر جهت غلبه بر محدودیت‌های مطالعات انفرادی و همچنین رفع تناقضات موجود و برآورد دقیق خطر بیماری عروق کرونر قلب صورت پذیرفت.

روش کار

استراتژی جستجو و پایگاه‌های علمی مورد استفاده: تمام مطالعات انگلیسی‌زبانی که تا تاریخ ژانویه ۲۰۱۶ به بررسی ارتباط بین پلی

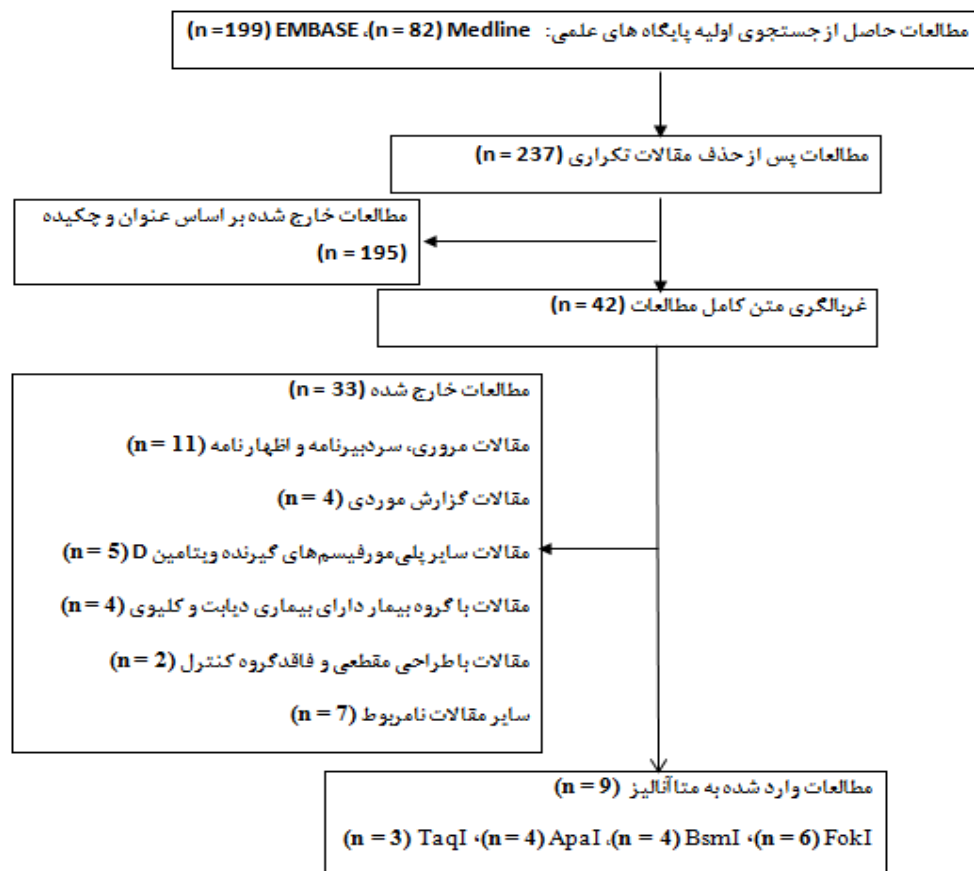
زیرگروه‌ها بر اساس نژاد صورت گرفت. جهت بررسی هتروژنیته مطالعات از آزمون I² و آزمون Q کوکران استفاده شد (۱۸ و ۱۹). در صورت معنی دار بودن آزمون هتروژنیته از مدل اثرات تصادفی و در غیر این صورت از مدل اثرات ثابت جهت انباشت نتایج استفاده شد (۲۰ و ۲۱). احتمال خطای انتشاراتی به‌طور کیفی با استفاده از Plot Funnel و به‌طور کمی با استفاده از آزمون Egger ارزیابی گردید (۲۲). آنالیز داده‌ها به کمک نرم‌افزار STATA (ورژن ۱۴) صورت گرفت.

یافته‌ها

مشخصات مطالعات: تعداد ۲۸۱ مطالعه در نتیجه جستجوی اولیه پایگاه‌های علمی به دست آمد. فرایند غربالگری مطالعات و مقالات خارج شده از آنالیز نهایی با ذکر دلایل مربوط در شکل ۱ آمده است. از ۲۷۲ مطالعه خارج شده، ۴۴ مطالعه تکراری بود، ۱۹۵ مورد در زمینه ارتباط بین پلی

متدولوژی مطالعات از پرسشنامه Newcastle - Ottawa Quality استفاده شد (۱۶). این پرسش نامه برای تعیین کیفیت مطالعات مشاهده‌ای بکار می‌رود که بر اساس یک مقیاس ۹ نمره‌ای مطالعات را به سه دسته دارای کیفیت ضعیف (امتیاز ۰-۳)، کیفیت متوسط (۴-۶) و کیفیت بالا (۷-۹) تقسیم‌بندی می‌کند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها و روش‌های آماری: انحراف از تعادل هاردی-واینبرگ در گروه‌های کنترل با آزمون X² مورد بررسی قرار گرفت. به‌منظور ترکیب نتایج حاصل از مطالعات انفرادی، میزان‌های خطر در مطالعات با حدود اطمینان ۹۵٪ با استفاده از روش Woolf (۱۷) محاسبه گردید و میزان و جهت روابط در مدل‌های ژنتیکی غالب، مغلوب، آلی، تقابل هتروزیگوت و تقابل هموزیگوت مورد بررسی قرار گرفت. برای هر یک از پلی مورفیسم‌ها در هر کدام از این مدل‌ها جهت شناسایی اثر تفاوت‌های نژادی بر روی نتایج، آنالیز



شکل ۱- فرایند غربالگری مطالعات

جدول ۱- مشخصات مطالعات وارد شده به متاآنالیز

نام نویسنده	سال	کشور	نژاد	جنسیت	تعداد مورد / تعداد کنترل سال	سن گروه مورد / سن گروه کنترل	روش تعیین ژنوتایپ	پلی مورفیسم	امتیاز کیفیت
Ortlepp et al.	2001	آلمان	هند- اروپایی	مردان	217/76	61.5±9.9/61.5 ±9.9	PCR- RELP	BsmI	7
Ortlepp et al.	2003	آلمان	هند- اروپایی	مردان	2087/775	59.8 ± 7.1/56.5 ± 11.2	PCR- RELP	BsmI	7
O'Halloran et al.	2006	ایرلند	هند- اروپایی	مردان	1598/386	گزارش نشده/گزارش نشده	PCR- RELP	Apal, FokI	7
Pan et al.	2009	چین	آسیای شرقی	مردان	152/212	59.2±11.3/58. 6 ± 11.1	PCR- RELP	FokI, BsmI	8
Hosseini-Nezhad	2014	ایران	هند- اروپایی	مردان	642/118	57.93 ± 16/57.46 ± 10	PCR- RELP	FokI	6
Maaty et al.	2014	مصر	هند- اروپایی	مرد	137/58	35-50/35-50	PCR- RELP	TaqI, Apal	8
He et al.	2015	چین	آسیای شرقی	مردان	215/67	62.1 ± 9.4/59.6 ± 13.3	PCR- RELP	Tru9I, Apal, TaqI, FokI	9
Garbuzova et al.	2015	اکراین	هند- اروپایی	مردان	118/234	55.9 ± 0.8/66.0 ± 0.9	PCR- RELP	Apal, FokI, BsmI, TaqI	8
Maaty et al.	2016	مصر	هند- اروپایی	مرد	98/55	35-50/35-50	PCR- RELP	FokI	8

سن به صورت مانگین ± انحراف معیار و دامنه سنی گزارش شده است.

کرونر قلب: چهار مطالعه با حجم نمونه کلی ۲۵۷۴ مورد و ۱۲۹۷ کنترل به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم BsmI با بیماری عروق کرونر قلب پرداخته بودند که از این میان سه مطالعه بر روی نژاد هند-اروپایی و یک مطالعه بر روی نژاد آسیای شرقی انجام شده بود. برای این پلی مورفیسم، مطالعه Ortlepp و همکاران از تعادل هاردی-واینبرگ خارج بود. نتایج انباشت نسبت‌های خطر در مدل‌های ژنتیکی مختلف در جدول ۳ گزارش شده است. در آنالیز کلی، هنگامی که نتایج تمام مطالعات باهم ترکیب شد، این متاآنالیز رابطه معنی‌داری بین پلی مورفیسم BsmI و خطر بیماری عروق کرونر قلب در تمام مدل‌های ژنتیکی مورد بررسی شامل مدل غالب (OR=1/02, 95% CI = 0/87-1/19)، مدل مغلوب (OR=1/53, 95% CI = 0/88-2/68)، مدل آللی (OR=1/17, 95% CI = 0/87-1/58) و هموزیگوت (OR=1/61, 95% CI = 1/82-3/17) و مدل تقابل هتروزیگوت (OR=0/97, 95% CI = 0/82-1/14) نشان نداد. همچنین، آنالیز زیرگروه‌ها بر اساس نژاد رابطه آماری معنی‌داری را بین پلی مورفیسم BsmI با بیماری عروق کرونر قلب در نژاد هند-اروپایی و نژاد آسیای شرقی نشان نداد.

مورفیسم‌های ویتامین D با خطر بیماری عروق کرونر قلب نبود، ۱۱ مقاله مروری، سردبیرنامه و یا اظهارنامه بود، ۴ مقاله گزارش موردی بود، ۵ مطالعه به بررسی ارتباط سایر پلی مورفیسم‌های گیرنده ویتامین D با بیماری عروق کرونر قلب پرداخته بود که خارج از اهداف این مطالعه بودند، در ۴ مقاله گروه بیمار علاوه بر بیماری عروق کرونر قلب دارای بیماری‌های دیگر مانند دیابت نوع دو و اختلالات کلیوی بودند که برای جلوگیری از خطای مطالعاتی این مطالعات کنار گذاشته شدند، ۲ مقاله طراحی مقطعی داشتند و فاقد گروه کنترل بودند و ۷ مطالعه به دلایل دیگر شرایط ورود به مطالعه را نداشتند. نهایتاً، بر اساس شرایط ورود به متاآنالیز، تعداد ۹ مطالعه (۳۱-۲۳) شامل ۵۲۹۵ مورد و ۱۹۸۱ کنترل وارد آنالیز شد. از میان این مطالعات، ۷ مطالعه بر روی نژاد هند-اروپایی و ۲ مطالعه بر روی نژاد آسیای شرقی صورت گرفته بود. مشخصات مطالعات وارد شده به آنالیز در جدول ۱ آورده شده است. افزون بر این، فراوانی آللی و ژنوتایپی این مطالعات در جدول ۲ گزارش شده است.

- متاآنالیز ارتباط بین پلی مورفیسم BsmI (rs1544410) با خطر بیماری عروق

جدول ۲- توزیع ژنوتایی و آلی پلی مورفیسم های TAQI, FokI, BsmI و ApaI ژن گیرنده ویتامین D در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب و گروه کنترل همتای آن‌ها در مطالعات وارد شده به متآنالیز

BsmI	فراوانی ژنوتایی در بیماران					فراوانی ژنوتایی در گروه کنترل سالم					P-HWE	MAF
	bb	bB	BB	b	B	bb	bB	BB	B	B		
نام نویسنده												
Ortlepp et al	51	110	56	212	222	26	42	8	94	58	0/136	0/38
Ortlepp et al.	643	1093	351	2379	2186	232	419	124	883	667	0/004*	0/43
Pan et al.	129	21	2	279	25	170	38	4	378	46	0/285	0/11
Garbuzova et al.	44	52	22	140	104	105	104	25	314	154	0/92	0/33
Apal	AA	Aa	Aa	A	a	AA	Aa	aa	A	A	P-HWE	MAF
O'Halloran et al.	443	797	358	1683	1513	109	195	82	413	359	0/767	0/46
Maaty et al.	38	63	36	139	135	22	22	14	66	50	0/084	0/43
He et al.	104	93	18	301	129	31	29	7	91	43	0/954	0/32
Garbuzova et al.	34	58	26	126	110	77	102	55	256	212	0/065	0/45
FokI	FF	Ff	Ff	F	f	FF	Ff	ff	F	F	P-HWE	MAF
O'Halloran et al.	615	756	227	1986	1210	131	207	48	469	303	0/014*	0/39
Hossein-et Nezhad et al.	338	254	50	930	354	76	34	8	186	50	0/136	0/21
Pan et al.	47	65	40	159	145	68	97	47	233	191	0/269	0/45
He et al.	61	103	53	225	209	28	27	12	83	51	0/234	0/38
Garbuzova et al.	32	61	25	125	111	67	115	52	249	219	0/841	0/47
Maaty et al.		31	15	135	61	24	13	18	61	49	0/0001*	0/44
TaqI	TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC	T	C	P-HWE	MAF
Maaty et al.	36	60	41	132	142	18	27	13	63	53	0/636	0/46
He et al.	195	20	0	410	20	63	4	0	130	4	0/801	0/03
Garbuzova et al.	44	57	17	145	91	103	108	23	314	154	0/488	0/33

P-HWE مقدار P-value تعادل هاردی- واینبرگ است و MAF فراوانی آلل مغلوب می‌باشد

آماري معنی داری را بین پلی مورفیسم Apa-I با بیماری عروق کرونر قلب در نژاد هند- اروپایی و نژاد آسیای شرقی، را آشکار ساخت (جدول ۳).

– متآنالیز ارتباط بین پلی مورفیسم FokI (rs2228570) و خطر بیماری عروق کرونر قلب: شش مطالعه شامل ۲۸۲۳ مورد بیمار و ۱۰۷۲ نمونه سالم به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم FokI (rs2228570) و خطر بیماری عروق کرونر قلب پرداخته بودند که از میان آن‌ها چهار مطالعه مربوط به نژاد هند – اروپایی و دو مطالعه مربوط به نژاد آسیای شرقی بود (جدول ۱ و ۲). برای این پلی مورفیسم، تعادل ژنوتایی در گروه کنترل مطالعاتی که توسط O'Halloran و همکاران و Maaty و همکاران انجام شده بود از تعادل هاردی – واینبرگ خارج بود. آنالیز داده‌ها رابطه آماری

متآنالیز ارتباط بین پلی مورفیسم ApaI (rs7975232) و خطر بیماری عروق کرونر قلب: چهار مطالعه با حجم نمونه ۲۰۶۸ مورد بیمار و ۷۴۵ کنترل به این موضوع پرداخته بودند (جدول ۱ و ۲). از این مطالعات، سه مطالعه بر روی نژاد هند – اروپایی و یک مطالعه بر روی نژاد آسیای شرقی انجام شده بود. ارتباط آماری معنی داری بین پلی مورفیسم ApaI و خطر بیماری عروق کرونر قلب در مدل غالب (OR=1/05, 95% CI = 0/83-1/27, مدل مغلوب (OR=1/02, 95% CI = 0/78-1/27), مدل آلی (OR=1/03, 95% CI = 0/90-1/17), مدل تقابل هموزیگوت (OR=1/06, 95% CI = 0/75-1/37) و مدل تقابل هتروزیگوت (OR=1/05, 95% CI = 0/81-1/28) دیده نشد. علاوه بر این، آنالیز زیرگروه‌ها بر اساس نژاد رابطه

خطر بیماری عروق کرونر قلب پرداخته بودند که از میان آن‌ها دو مطالعه مربوط به نژاد هند - اروپایی و یک مطالعه مربوط به نژاد آسیای شرقی بود (جدول ۱ و ۲). آنالیز داده‌ها رابطه آماری معنی داری را بین این پلی مورفیسم و خطر بیماری عروق کرونر قلب در تمام مدل‌های ژنتیکی از جمله مدل غالب (OR=1/31, 95%CI= 0/77-1/85)، مدل مغلوب (OR=1/51, 95%CI= 0/62-2/40)، مدل آلی (OR=1/28, 95%CI= 0/93-1/64)، مدل تقابل هموزیگوت (OR=1/66, 95%CI= 0/91-3/03) و مدل تقابل هتروزیگوت (Ff vs FF, OR=1/21, 95%CI= 0/68-1/74) در کل جمعیت نشان نداد (جدول ۳). علاوه بر این، آنالیز زیرگروه‌ها بر اساس نژاد رابطه آماری معنی داری را بین این پلی مورفیسم و بیماری عروق کرونر قلب در نژاد هند- اروپایی و آسیای شرقی در کلیه مدل‌های مورد بررسی نشان نداد.

معنی داری را بین پلی مورفیسم FokI و خطر بیماری عروق کرونر قلب در تمام مدل‌های ژنتیکی از جمله مدل غالب (OR=0/91, 95%CI= 0/75-1/07)، مدل مغلوب (OR=1/08, 95%CI= 0/86-1/35)، مدل آلی (OR=1/05, 95%CI= 0/85-1/30)، مدل تقابل هموزیگوت (OR=0/83, 95%CI= 0/58-1/08) و مدل تقابل هتروزیگوت (OR=1/13, 95%CI= 0/83-1/55) در کل جمعیت دیده نشد (جدول ۳). علاوه بر این، در آنالیز زیرگروه‌ها بر اساس نژاد رابطه آماری معنی داری را بین پلی مورفیسم Apa-I با بیماری عروق کرونر قلب در هر دو نژاد هند- اروپایی و آسیای شرقی نیافتیم.

متاآنالیز ارتباط بین پلی مورفیسم TaqI (rs731236) و خطر بیماری عروق کرونر قلب:
سه مطالعه شامل ۴۷۰ مورد بیمار و ۳۵۹ نمونه سالم به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم TaqI و

جدول ۳- نتایج متاآنالیز انباشت نسبت‌های خطر پلی مورفیسم های TaqI, FokI, BsmI و ApaI ژن گیرنده ویتامین D برای بیماری عروق کرونر قلب در کل جمعیت‌ها و به تفکیک نژاد

مدل غالب	مدل مغلوب	مدل غالب		مدل مغلوب		مدل غالب		مدل مغلوب			
		OR (95% CI)	p ^a	p ^b	OR (95%CI)	p ^a	p ^b	OR (95%CI)	p ^a	p ^b	
BsmI	کل	1/02 (0/87-1/19)	0/847	0/12	1/53 (0/88-2/68)	0/136	0/06	2574/1297	1/02 (0/87-1/19)	0/847	0/12
	هند - اروپایی	1/04 (0/88-1/23)	0/624	0/10	1/64 (0/88-3/06)	0/123	0/02	2422/1085	1/04 (0/88-1/23)	0/624	0/10
ApaI	کل	1/05 (0/83-1/27)	0/453	0/74	1/02 (0/78-1/27)	0/798	0/92	2068/745	1/05 (0/83-1/27)	0/453	0/74
	هند - اروپایی	1/08 (0/84-1/32)	0/366	0/61	1/04 (0/78-1/30)	0/712	0/88	1853/678	1/08 (0/84-1/32)	0/366	0/61
FokI	کل	1/02 (0/86-1/21)	0/829	0/02	1/08 (0/86-1/35)	0/512	0/18	2823/1072	1/02 (0/86-1/21)	0/829	0/02
	هند - اروپایی	0/96 (0/79-1/16)	0/656	0/03	1/00 (0/76-1/30)	0/983	0/10	2456/793	0/96 (0/79-1/16)	0/656	0/03
	آسیای شرقی	1/30 (0/89-1/88)	0/829	0/15	1/32 (0/86-2/02)	0/204	0/71	367/279	1/30 (0/89-1/88)	0/829	0/15
TaqI	کل	1/31 (0/77-1/85)	0/148	0/97	1/51 (0/62-2/40)	0/129	0/94	470/359	1/31 (0/77-1/85)	0/148	0/97
	هند - اروپایی	1/30 (0/75-1/85)	0/198	0/92	1/51 (0/62-2/40)	0/129	0/94	255/292	1/30 (0/75-1/85)	0/198	0/92

مدل آلی		مدل تقابل هتروزیگوت			مدل تقابل هموزیگوت			
OR (95% CI)	p ^a	p ^b	OR (95% CI)	p ^a	p ^b	OR (95% CI)	p ^a	p ^b
1/17 (0/87-1/58)	0/310	0/01	0/97 (0/82-1/14)	0/705	0/47	1/61 (1/82-3/17)	0/166	0/03
1/28 (1/91-1/80)	0/151	0/01	0/99 (0/83-1/17)	0/906	0/44	1/77 (0/83-3/77)	0/140	0/01
1/03 (0/90-1/17)	0/557	0/80	1/05 (0/81-1/28)	0/483	0/73	1/06 (0/75-1/37)	0/575	0/89
1/05 (0/90-1/19)	0/454	0/74	1/06 (0/81-1/31)	0/426	0/54	1/09 (0/77-1/41)	0/483	0/86
1/05 (0/85-1/30)	0/624	0/02	1/13 (0/83-1/55)	0/431	0/04	1/06 (0/83-1/37)	0/633	0/17
0/97 (0/74-1/27)	0/134	0/03	1/09 (0/73-1/65)	0/666	0/03	0/95 (0/71-1/28)	0/732	0/20
1/25 (0/93-1/68)	0/802	0/24	1/25 (0/71-2/22)	0/440	0/16	1/45 (0/89-2/38)	0/134	0/34
1/28 (0/93-1/64)	0/059	0/98	1/21 (0/68-1/74)	0/302	0/94	1/66 (0/91-3/03)	0/095	0/89
1/28 (0/92-1/64)	0/075	1/0	1/20 (0/66-1/74)	0/397	0/82	1/66 (0/91-3/03)	0/095	0/89

P^a مقدار معنی داری برای روابط بین پلی مورفیسم های مورد تحقیق و بیماری عروق کرونر قلب است.

P^b مقدار معنی داری برای آزمون هتروزیگوتی است که از آزمون I² و Q کوکران مستخرج شده است

پلی مورفیسم‌های *FokI*، *BsmI*، *TaqI* و *ApaI* ژن گیرنده ویتامین D به‌عنوان عوامل ژنتیکی دخیل در استعداد ژنتیکی ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب پیشنهاد شده‌اند. با این حال، نتایج مطالعات پیشین در این زمینه متناقض است و شدت و جهت روابط بین این پلی مورفیسم‌ها با خطر بیماری مورد مطالعه هم متفاوت می‌باشد. لذا، متآنالیز حاضر جهت رفع این ابهامات صورت گرفت. نتایج متآنالیز نشان داد که هیچ‌کدام از پلی مورفیسم‌های *FokI*، *BsmI*، *TaqI* و *ApaI* ژن گیرنده ویتامین D با خطر بیماری عروق کرونر قلب در ارتباط نیستند. این یافته نشان می‌دهد که این پلی مورفیسم‌ها ممکن است در پاتوژنز بیماری عروق کرونر قلب نقش نداشته باشند و بنابراین نمی‌توانند تفاوت‌های فردی در استعداد ژنتیکی افراد به بیماری مذکور را توضیح دهند. از آنجایی که پیشینه ژنتیکی نتایج آنالیز را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۲)، علاوه بر انباشت کلی، مطالعات بر اساس نژاد مورد آنالیز قرار گرفتند، اما دوباره رابطه آماری معنی‌داری بین این پلی مورفیسم‌ها و خطر بیماری کرونر قلب در نژادها مختلف مشاهده نشد.

نتایج این مطالعه با نتایج برخی از مطالعات مقطعی که به بررسی خطر بیماری عروق کرونر قلب بر اساس پلی مورفیسم‌های گیرنده ویتامین D پرداخته‌اند در توافق نیست. در مطالعه‌ای که *Ortlepp* و همکاران (۳۳) بر روی ۳۴۳۶ نمونه از نژاد هند - اروپایی انجام دادند، ژنوتایپ BB ژن گیرنده ویتامین D به‌طور معنی‌داری (OR 1/38, 95% CI 1/07-1/79, p = 0/016) با خطر انفارکتوس میوکارد در افراد زیر ۶۵ سال در ارتباط بود. برخلاف *Ortlepp* و همکاران (۳۳)، در مطالعه‌ای که *van Shooten* و همکارانش (۳۴) انجام دادند، ناقلین ژنوتایپ bb پلی مورفیسم *BsmI* یک رابطه حاشیه‌ای (OR 4/2; 95% CI 0/8-22/5; p = 0/06) با خطر بروز بیماری عروق کرونر قلب نشان دادند. در این مطالعه که بر روی ۴۱ نفر از نژاد هند - اروپایی انجام شد، محققین ژنوتایپ bb را به‌عنوان یک عامل خطر برای بیماری عروق کرونر قلب معرفی کردند. افزون بر

ارزیابی هتروژنیتی و خطای انتشاراتی مطالعات: مقدار هتروژنیتی مطالعات در مدل‌های مختلف ژنتیکی در جدول ۳ آمده است. برای پلی مورفیسم *BsmI*، در آنالیز کلی در مدل‌های مغلوب ($I^2 = 54/1\%$, $P = 0/06$)، آلی ($I^2 = 71/6\%$, $P = 0/01$) و هموزیگوت ($I^2 = 65/9\%$, $P = 0/03$) مقدار هتروژنیتی از نظر آماری معنی‌دار بود. همچنین، در مطالعاتی که به بررسی ارتباط پلی مورفیسم *FokI* و خطر بیماری عروق کرونر قلب پرداخته بودند، در مدل‌های غالب ($I^2 = 62/0\%$, $P = 0/02$)، آلی ($I^2 = 62/6\%$, $P = 0/02$) و هتروزیگوت ($I^2 = 56/3\%$, $P = 0/04$) مقدار هتروژنیتی از نظر آماری معنی‌دار بود. برای سایر پلی مورفیسم‌ها در آنالیز کلی مقدار هتروژنیتی معنی‌دار نبود. به دلیل اینکه تعداد مطالعات آنالیز شده در این متآنالیز محدود بود، بر اساس اصول آماری مطالعات متآنالیز ارزیابی آزمون خطای انتشاراتی فقط در مورد پلی مورفیسم *FokI* که شامل ۶ مطالعه بود انجام شد (در صورتی که تعداد مطالعات کمتر از ۵ مطالعه باشد احتمال سوگیری در آزمون‌های آماری سنجش خطای انتشاراتی وجود دارد). آزمون‌های *Begg's* و *Egger's* در هیچ‌کدام از مدل‌های ژنتیکی شواهدی دال بر وجود خطای انتشاراتی برای این پلی مورفیسم نشان ندادند.

آنالیز حساسیت: از آنجایی که خروج از تعادل هاردی - واینبرگ در مطالعات ژنتیکی همیشه نشان‌دهنده سوگیری در انتخاب گروه کنترل و خطای متدولوژی است، در آنالیز حساسیت به‌منظور بررسی روایی نتایج، مطالعات انجام‌شده توسط *Ortlepp* و همکاران، *Maaty* و همکاران و *O'Halloran* و همکاران به این دلیل که فراوانی ژنوتایپی گروه کنترل مربوط به پلی مورفیسم *BsmI* و *FokI* آن‌ها از تعادل هاردی - واینبرگ خارج بود، از آنالیز حذف شدند. یافته‌ها نشان داد که مقدار انباشت نسبت خطر نسبت به حالت اول تغییر معنی‌داری ندارد که این امر بیانگر روایی نتایج حاصل از این مطالعه می‌باشد.

بحث و نتیجه گیری

مورفیسم‌ها بر خطر بیماری عروق کرونر قلب در نژادهای مختلف به‌ویژه در نژاد آفریقایی و آسیای شرقی نیاز است.

مهم‌ترین هدف طراحی مطالعات متآنالیز افزایش توان آماری، به‌واسطه افزایش حجم نمونه، جهت به دست آوردن نتایج دقیق‌تر می‌باشد. باین‌وجود، برخی از محدودیت‌های مطالعه حاضر جای بحث دارد. اولاً به دلیل تعداد کم مطالعات منتشرشده، تعداد مطالعات واردشده به این متآنالیز محدود می‌باشد. ثانیاً، این متآنالیز صرفاً بر مقالات چاپ‌شده به زبان انگلیسی تمرکز داشت، لذا، این احتمال وجود دارد که برخی از مطالعات وارد آنالیز نشده باشند. هرچند که آزمون‌های خطای انتشاراتی معنی‌دار نبودند. ثالثاً، تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که عواملی همچون سن (۳۷ و ۳۸)، برهمکنش ژن - محیط (۳۹)، برهمکنش ژن - ژن (۴۰) و عوامل وابسته به سبک زندگی (۴۱) در گسترش بیماری عروق کرونر قلب نقش دارند. متآنالیز حاضر مبتنی بر تخمین‌های خام و بدون تعدیل عوامل مخدوشگر بالقوه‌ای نظیر سن، دریافت غذایی ویتامین D و مواجهه با نور خورشید بود که این یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. نهایتاً، در آنالیز کلی پلی مورفیسم‌های BsmI و FokI مقدار هتروژنیتی بین مطالعاتی معنی‌دار بود. این هتروژنیتی می‌تواند ناشی از تفاوت در زمینه ژنتیکی نمونه‌ها، تفاوت در حجم نمونه و ناهمگونی گروه‌های بیمار و شاهد مطالعات باشد. با انجام آنالیز زیرگروه‌ها بر اساس نژاد مشاهده شد که مقدار هتروژنیتی به‌طور معنی‌داری در نژاد هند - اروپایی کاهش می‌یابد که بیانگر این است که پیشینه ژنتیکی منبع هتروژنیتی بین مطالعاتی بوده است.

در نتیجه، این متآنالیز نشان داد که بر اساس شواهد موجود، پلی مورفیسم‌های BsmI، FokI، BsmI، TaqI و ApaI ژن گیرنده ویتامین D با استعداد ژنتیکی ابتلا به بیماری عروق کرونر در ارتباط نیستند. به دلیل محدود بودن تعداد مطالعات، تحقیقات اپیدمیولوژی بیشتری جهت نتیجه‌گیری قاطع‌تر نیاز می‌باشد. افزون بر این، پیشنهاد می‌

این، مطالعه آینده‌گر DIABHYCAR (۳۵) که دربرگیرنده ۳۱۳۷ بیمار دیابتی بود، نشان داد که نواقین آلل B پلی مورفیسم BsmI درخطر بیشتری برای بروز بیماری قلبی و عروقی هستند (HR: 1/16, 95% CI: 1/05-1/29; P = 0/002). اگرچه متآنالیز حاضر رابطه آماری معنی‌داری بین پلی مورفیسم‌های BsmI، FokI، TaqI و ApaI ژن گیرنده ویتامین D و خطر بیماری عروق کرونر قلب را در کل جمعیت، نژاد هند - اروپایی و نژاد آسیای شرقی نشان نداد، اما نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند. در آنالیز پلی مورفیسم‌های موردتحقیق، تعداد مطالعات محدودی منتشرشده بود. در نتیجه، به دلیل حجم نمونه نسبتاً پایین، برآورد دقیق خطر بیماری میسر نبود. علاوه بر این، در آنالیز زیرگروه‌ها برحسب نژاد، مطالعات موردبررسی فقط منحصر به نژادهای هند - اروپایی و آسیای شرقی بود و در مورد سایر نژادها همچون نژاد آفریقایی (نگرو) مطالعه‌ای موجود نبود. از این گذشته، فقط دو مطالعه به بررسی ارتباط این پلی مورفیسم‌ها و خطر بیماری عروق کرونر قلب در نژاد آسیایی پرداخته بود. با این حجم نمونه پایین، به علت فقدان توان آماری کافی، یافتن نتایج قاطع و قابل‌اعتماد در این زمینه مشکل است. همچنین، بیش از ۳۰ پلی مورفیسم بر روی ژن گیرنده ویتامین D شناسایی شده است (۳۶)، اما فقط تعداد معدودی از آن‌ها در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب موردبررسی قرار گرفته‌اند. این متآنالیز به چهار پلی مورفیسمی که کانون توجه مطالعات پیشین بوده‌اند و بیشتر از سایر پلی مورفیسم موردتحقیق واقع شده‌اند، محدودشده است. بنابراین، نمی‌توان احتمال ارتباط پلی مورفیسم‌ها دیگر ژن گیرنده ویتامین D با خطر بیماری عروق کرونر قلب را رد کرد. از آنجایی که گیرنده ویتامین D میانجی عملکردهای ویتامین D است، حتی اگر هیچ‌کدام از این پلی مورفیسم‌ها با خطر بیماری عروق کرونر قلب در ارتباط نباشند، گیرنده ویتامین D همچنان ممکن است در پاتوژنز این بیماری نقش داشته باشد. بر این اساس، مطالعات بیشتری جهت بررسی اثر این پلی

2012;5(6): 819-29.

11. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Journal abbreviation*??? 2000;22(2):203-17.

12. List up to 6 authors and then use et al Vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in Caribbean patients with type 2 diabetes. *Journal abbreviation*??? 2011;37(6):540-5.

13. List up to 6 authors and then use et al Vitamin D receptor genetics on extracellular matrix biomarkers and hemodynamics in systolic heart failure. *Journal abbreviation*??? 2014;19(5):439-45.

14. Sygitowicz G, Pera L, Sitkiewicz D. Vitamin D receptor (VDR) polymorphism and the risk of cardiovascular events. *Journal abbreviation*??? 2014;72(1):64.

15. Barakat K, Hitman GA. The emerging role of vitamin D and its receptor in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Journal abbreviation*??? 2006;13(1):9.

16. List up to 6 authors and then use et al The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Journal abbreviation*??? 2000;vol(no):page no..

17. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet* 1955;19(4): 2513.

18. List up to 6 authors and then use et al Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414):557-60.

19. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Journal abbreviation*??? 1997;127(9):820-6.

20. Mantel, N. and W. Haenszel, Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies. *J Natl Cancer Inst* 1959;22(4):719-48.

21. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Journal abbreviation*??? 1986;7(3):177-88.

22. List up to 6 authors and then use et al Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34.

23. List up to 6 authors and then use et al The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabetic medicine*, 2001. 18(10): p. 842-845.

24. List up to 6 authors and then use et al Vitamin D receptor gene polymorphism BsmI is not associated with the prevalence and severity of CAD in a large-scale angiographic cohort of 3441 patients. *Journal abbreviation*??? 2003;33(2):106-09.

25. List up to 6 authors and then use et al The role of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Journal abbreviation*??? 2014;2014.

شود که مطالعات همچنین به بررسی ارتباط بین سایر پلی مورفیسیم‌های ژن گیرنده ویتامین D و بیماری عروق کرونر قلب بپردازند. به منظور درک جامع‌تر ارتباط بین این پلی مورفیسیم‌ها و بیماری عروق کرونر قلب، مطالعات آتی باید نقش عوامل محیطی که با این ژن برهمکنش دارند را در نظر بگیرند.

تقدیر و تشکر

این طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۳۱۵۰۹-۶۱-۰۱-۹۵ می‌باشد.

منابع

1. Prevalence of thrombophilic gene polymorphisms (FVL G1691A and MTHFR C677T) in patients with myocardial infarction. 2014;15(2): 113-23.

2. Muscle-derived follistatin-like 1 functions to reduce neointimal formation after vascular injury. 2014; cvu105.

3. Metabolites derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids are important for cardioprotection. 2015;769:147-53.

4. MTHFR C677T polymorphism and its relationship to myocardial infarction in the Eastern Black Sea region of Turkey. 2011;42(8):709-12.

5. Prothrombotic gene polymorphisms and plasma factors in young north Indian survivors of acute myocardial infarction. 2012;34(2): 276-82.

6. Szabó GV, Kunstar A, Acsády G. Methyltetrahydrofolate reductase and nitric oxide synthase polymorphism in patients with atherosclerosis and diabetes. *Journal abbreviation*??? 2009;15(4): 631-7.

7. Prevalence of myocardial infarction polymorphisms in Afyonkarahisar, Western Turkey. *Journal abbreviation*??? 2012;39(9):9257-64.

8. List up to 6 authors and then use et al C677T polymorphism of the 5, 10 MTHFR gene in young Mexican subjects with ST-elevation myocardial infarction. *Journal abbreviation*??? 2010;41(4): 246-50.

9. List up to 6 authors and then use et al Genetic variants of vitamin D receptor and susceptibility to ischemic stroke. *Journal abbreviation*??? 2015;456(2): 631-6.

10. List up to 6 authors and then use et al Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *Journal abbreviation*???

Coronary artery disease pattern: a comparison among different age groups. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014;26(4):466-9.

39. Humphries SE, Donati MB. Analysis of gene-environment interaction in coronary artery disease. *Journal abbreviation???* 2002;3(1):3-5.

40. list up to 6 authors and then use et al., Analysis of gene-gene interactions among common variants in candidate cardiovascular genes in coronary artery disease. *PLoS one* 2015;10(2): e01176.^{۸۴}

41. list up to 6 authors and then use et al. Sex differences in mental stress-induced myocardial ischemia in young survivors of an acute myocardial infarction. *Psychosomatic medicine journal abbreviation???* 2014;76(3):171.

26. List up to 6 authors and then use et al The impact on coronary artery disease of common polymorphisms known to modulate responses to pathogens. *Journal abbreviation???* 2006;70(6):934-45.

27. He L, Wang M. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese. *Journal abbreviation???* 2015;8(4):6224.

28. List up to 6 authors and then use et al Association of allelic polymorphisms of the Matrix Gla-protein system genes with acute coronary syndrome in the Ukrainian population. *Journal abbreviation???* 2015;31(1):page no???

29. List up to 6 authors and then use et al Vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and ApaI) in relation to 25-hydroxyvitamin D levels and coronary artery disease incidence. *Journal abbreviation???* 2015;35(5):391-5.

30. List up to 6 authors and then use et al, No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population. *Journal abbreviation???* 2009;28(10):521-5.

31. Abu el Maaty MA, Hassanein SI, Gad MZ. Genetic variation in vitamin D receptor gene (Fok1: rs2228570) is associated with risk of coronary artery disease. *Biomarkers* 2016;21(1):68-72.

32. List up to 6 authors and then use et al Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: an update by meta-analysis. *Journal abbreviation???* 2012;355(1):135-42.

33. List up to 6 authors and then use et al Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Journal abbreviation???* 2005;105(1):90-5.

34. List up to 6 authors and then use et al Putative susceptibility markers of coronary artery disease: association between VDR genotype, smoking, and aromatic DNA adduct levels in human right atrial tissue. *Journal abbreviation???* 1998;12(13): 1409-17.

35. List up to 6 authors and then use et al Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics: the DIABHYCAR prospective study. *Journal abbreviation???* 2013;39(3):263-70.

36. Davis CD. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs. *The Journal abbreviation???* 2008;88(2):565S-569S.

37. List up to 6 authors and then use et al .Developmental origin of age-related coronary artery disease. *Journal abbreviation???* 2015;107(2): 287-94.

38. List up to 6 authors and then use et al.

vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease: findings from a meta-analysis with 5259 cases

***Shahab alizadeh**, Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran, Tehran University of Medical Sciences; (*Corresponding author). sh_alizadeh@razi.tums.ac.ir

Hossein Hassani, Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran.

Hamzeh Alizadeh, Department of Genetics and Breeding, Genetics Research Center, Guilan University, Rasht, Iran.

Kurosh Jafarian, Department of Clinical Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences (TUMS), Tehran, Iran.

Abstract

Background: Previous studies evaluating the association between **Apal**, **FokI**, **TaqI**, and **BsmI** polymorphisms of vitamin D receptor gene (VDR) and risk of coronary artery disease (CAD) have produced inconsistent results. The present meta-analysis of eligible studies was conducted to reveal whether this polymorphism plays a role in susceptibility to CAD.

Methods: Literature search of Medline and EMBASE databases were conducted to identify all eligible studies. Odd ratios (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated to assess the strength of association in the dominant model, recessive model, allelic model, homozygotes contrast, and heterozygote contrast.

Results: a total of nine case-control studies with 5259 CAD cases and 1981 healthy controls were included in this meta-analysis. Overall, we found no significant association between the **Apal**, **FokI**, **TaqI**, and **BsmI** polymorphisms of vitamin D receptor gene and CAD risk in any genetic model tested ($P > 0.05$). Moreover, in subgroup analysis by ethnicity, no significant association was evident between these polymorphisms and susceptibility to CAD in Caucasians and east-Asians in all models.

Conclusion: This meta-analysis suggests that **Apal**, **FokI**, **TaqI**, and **BsmI** polymorphisms of vitamin D receptor gene might not be associated with susceptibility to CAD. Further studies are needed to confirm our results.

Keywords: Vitamin D receptor, polymorphism, coronary artery disease, meta-analysis