تحلیل پیوستگی رگرسیونی دوسطحی چندمتغیره و کاربرد آن در پیوستگی ژنتیکی صفات میزان HDL-C، تری‌گلیسیرید و چاقی تنه‌ای در بین ۹۱ خانواده ایرانی مبتلا به سندرم متابولیک

مهدی اکبرزاده [۱](M.Sc)، حمید علوی‌مجد [۲*](Ph.D)، مریم‌السادات دانشپور [۳](Ph.D)، یدالله محرابی [۴](Ph.D)، فریدون عزیزی [۳](Ph.D)

۱- *دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی*

۲- *دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی، گروه آمار زیستی*

۳- *دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم*

۴- *دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده بهداشت، گروه اپیدمیولوژی*

چکیده

سابقه و هدف: سندرم متابولیک یک فنوتیپ مرکب است که ۳۲ درصد از افراد ایرانی به آن مبتلا می‌باشند. این تحقیق به بررسی ژنتیکی نواحی کروموزومی اثرگذار بر میزان HDL-C، میزان تری‌گلیسیرید و دور کمر به کمک میکروستلایت‌ها و روش رگرسیونی چندمتغیره tHE جهت شناخت نواحی ژنی موثر در سندرم متابولیک در جمعیت ایرانی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: افراد مورد بررسی در این مطالعه از بین شرکت‌کنندگان در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران انتخاب شده‌اند که شامل ۹۱ خانواده ایرانی بوده و انتخاب آن‌ها به این صورت بوده است که حدقل یک نفر از اعضای این خانوارها مبتلا به سندرم متابولیک (طبق معیار ATP III) و حداقل دو نفر از اعضای آن‌ها دچار کاهش HDL-C بودند. تکثیر ۱۲ قطعه مختلف در ۴ ناحیه کروموزومی افراد مربوط به ۹۱ خانواده ایرانی (۴۹۳ نفر)، با استفاده از تکنیک Fragment Analysis انجام گردید. تحلیل پیوستگی ژنتیکی صفات میزان HDL-C، میزان تری‌گلیسیرید و دور کمر با سه مدل تک متغیره، سه مدل دو متغیره و یک مدل سه متغیره انجام گردید.

یافته‌ها: ۹۱ خانوار کامل شامل ۴۹۳ نفر (۲۳۴ مرد و ۲۵۹ زن) بود. در مدل‌های تک متغیره، پیوستگی میزان HDL-C با مارکر D11S1998 و هم‌چنین پیوستگی تری‌گلیسیرید با مارکرهای D11S1934 و D12S1632 معنی‌دار شده است ($p<0/05$). در مدل‌های دو متغیره، پیوستگی توام دو صفت میزان HDL-C و تری‌گلیسیرید، هم‌چنین میزان HDL-C و چاقی تنه‌ای با مارکر D11S1998، معنی دار شده است و پیوستگی توام چاقی تنه‌ای و تری‌گلیسیرید با مارکرهای D8S1743 و D11S934 معنی‌دار شده است. در مدل سه‌متغیره نیز پیوستگی توام میزان HDL-C، چاقی تنه‌ای و تری‌گلیسیرید با مارکر D8S1743 معنی‌دار شده است.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می دهند که، وقتی صفتی در بین مدل های متفاوت، مشترک است، مارکرهایی که با آن صفت پیوستگی نشان می‌دهند نیز اشتراک دارند. لذا با مشاهده این اشتراک‌ها در بین مارکرهای موجود، با روش‌های چند متغیره، با اطمینان بیش‌تری می‌توان فرض پیوستگی بین صفات مذکور با این مکان‌های ژنتیکی را پذیرفت. یافتن این نواحی ژنی توسط روش مذکور می‌تواند راه‌کار مناسبی برای طراحی مطالعات بعدی به منظور یافتن ژن‌های مستعدکننده سندرم متابولیک باشد.

واژه‌های کلیدی: سندرم متابولیک، میکروستلایت، روش رگرسیونی tHE چند متغیره

مقدمه

تکمیل طرح پروژه ژنوم انسانی منابع بسیاری را برای مطالعه ژنتیک بیماری ها فراهم کرده است. اما تکمیل این طرح انتهای این فرایند نخواهد بود، و در واقع نقطه شروع است.

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۱۴۸۳۶۸۷ نمابر: ۰۲۱-۲۲۷۲۱۱۵۰

Email: alavimajd@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۳/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۷/۱۳

Archive of SID

www.SID.ir

آن‌چه هم‌اکنون باقی‌مانده است، تعیین ژن‌های تعیین‌کننده صفات مورد نظر، تغییرات آن‌ها در جامعه و این‌که این ژن‌ها چطور با سایر عوامل اثرات متقابل دارند، می‌باشد. لذا تعیین ژن‌های مربوط به بیماری‌ها همواره از اهداف مهم در مطالعات اپیدمیولوژی ژنتیک بوده است. یکی از مراحل مهم در این مسیر، تحلیل پیوستگی ژنتیکی می‌باشد. مسئله مهم در تحلیل پیوستگی، مرکب بودن برخی فنوتیپ‌هاست. ممکن است چند صفت هم‌بسته منجر به بروز یک بیماری پیچیده شوند، و هیچ‌یک از صفات به تنهایی نمی‌توانند تغییرات و خصوصیات بیماری مورد نظر را بیان کند. برای مثال در یک بیماری چند عاملی مانند بیماری‌های قلبی- عروقی یا سندرم متابولیک، عوامل مختلفی مانند عوامل محیطی، اجتماعی، تغییرات ژنتیکی و فاکتورهای بیوشیمیایی دخیل می‌باشند. لذا در این حالت بهتر است از تحلیل پیوستگی چند متغیره استفاده کرد.

همه روش‌های تحلیل پیوستگی چند متغیره که تا سال ۲۰۰۶ ارائه شده است، بر اساس تعمیم روش مولفه‌های واریانس هستند، و تحلیل پیوستگی را با استفاده از روش (Likelihood ratio test LRT) برای یافتن مولفه واریانسِ مکان صفت کمیِ(Quantitative trait loci QTL) معنی‌دار انجام می‌دهد [۱]. واضح است که، در این روش‌ها، اعتبار روش مولفه‌های واریانس به برقراری فرض نرمال چند متغیره وابسته است. از آن‌جایی که دست‌یابی به پیش فرض نرمال چند متغیره در عمل کار ساده‌ای نیست، نتایج حاصل از روش مذکور چندان معتبر نبوده و شک برانگیز است. استفاده از یک روشِ استوار نسبت به انحراف از فرض نرمال چند متغیره، به خصوص زمانی که با صفاتی سروکار داریم که به وضوح دارای توزیع غیرنرمال هستند، می‌تواند توان آزمون را بهبود بخشد. چنین روشی اخیراً تحت عنوان روش tHE (Two level Haseman-Elston) چند متغیره معرفی شده که در واقع به عنوان تعمیمی از روش oHE (Original Haseman-Elston) ، است [۲]. در سال ۲۰۰۷ اولین مقاله کاربردی در مورد استفاده از این روش در بررسی پیوستگی صفات فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و شاخص توده بدنی یا BMI چاپ شد [۳]. در آوریل سال ۲۰۰۹ نیز برنامه مربوط به استفاده از این روش در نرم‌افزار S.A.G.E ارائه شد [۴].

سندرم متابولیک یک فنوتیپ مرکب است و با افزایش ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی همراه می‌باشد که جهت شناسایی آن از بررسی تغییر عوامل مختلفی مانند افزایش تری‌گلیسرید، فشار خون، قند خون ناشتا، دور کمر و کاهش HDL-C استفاده نمود [۵]. ۳۲ درصد از افراد ایرانی مبتلا به این سندرم می‌باشند [۶]. فراوان‌ترین فنوتیپ این سندرم کاهش HDL-C است. برای شناسایی دلیل کاهش HDL-C نیاز به شناسایی ژن‌های اثرگذار بر متابولیسم آن می‌باشد.

این تحقیق به بررسی ژنتیکی نواحی کروموزومی اثرگذار بر میزان HDL-C، تری‌گلیسرید و دور کمر، به کمک میکروستلایت‌ها و روش رگرسیونی tHE چند متغیره جهت شناخت نواحی ژنی موثر در سندرم متابولیک در جمعیت ایرانی می‌پردازد و به علاوه نتایج حاصل از مدل‌های مختلف نیز با یک‌دیگر مقایسه می‌شود.

مواد و روش‌ها

جامعه مورد بررسی و حجم نمونه. افراد مورد مطالعه از میان شرکت‌کنندگان طرح مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند که در محدوده سنی ۶۹-۳ سالگی و در دو گروه مذکر و مونث قرار گرفته بودند. بدین ترتیب که خانواده‌هایی که حدقل یک نفر از افراد آن علائم سندرم متابولیک و حداقل دو نفر از اعضای آن دچار کاهش HDL-C بودند، انتخاب شدند [۷]. معیار انتخاب افراد بر اساس تعریف ATP III بوده‌است [۸]. در این مطالعه حجم نمونه با استفاده از فرمول مطرح شده توسط Oliver Hädike و همکاران به‌دست‌آمده است [۹]. برای محاسبه حجم نمونه با این روش، برنامه power.HE در نرم‌افزار R اجرا شده‌است [۱۰]. با درنظر گرفتن سطح معنی‌داری ۰/۰۵، توان آزمون ۸۰ درصد، وراثت‌پذیری ۰/۴۰۳ و هم‌بستگی مانده‌های مدل فالکونر برابر ۰/۳، حداقل حجم نمونه مورد نیاز با استفاده از این روش ۲۴۶ sibpair

Archive of SID
www.SID.ir

برآورد شد. تکثیر ۱۲ قطعه مختلف در ۴ ناحیه کروموزومی مربوط به این افراد با استفاده از تکنیک Fragment Analysis انجام گردید.

روش‌های آماری. استفاده از روش‌های رگرسیونی Haseman-Elston یا HE در تحلیل پیوستگی صفات کمی بسیار رایج است. در تمام تعمیم‌های روش HE به شجره نامه‌ها، این اشکال وجود دارد که نتوانسته‌اند تحلیل پیوستگی را به شجره نامه‌های کلی بسط دهند. روش tHE با در نظرگرفتن متغیرهای سطح فرد در مدل رگرسیونی، خطای مانده‌ای را کاهش داده و با در نظرگرفتن سطح شجره نامه نیز ناهمگنی داده‌ها را کنترل می‌کند، به عبارتی اثر متقابل محیط و ژنتیک را در مدل در نظر می‌گیرد. روش HE دو سطحی تحت چارچوب کلی رگرسیون چندسطحی و با استفاده از الگوریتم IGLS انجام می‌شود. در این مقاله از روش tHE چند متغیره جهت بررسی تحلیل پیوستگی ژنتیکی صفات میزان HDL-C، چاقی تنه ای و تری‌گلیسیرید استفاده شده است. مدل آماری این روش به صورت زیر است.

فرض کنید y_{jik} مقدار صفت k ام $(k=1, 2, \ldots, m)$ برای عضو i ام $(i=1, 2, \ldots, s_j)$ در خانواده j ام $(j=1, 2, \ldots, N)$باشد. فرض را بر این می‌گیریم که مقادیر صفت موردنظر با QTL موردنظر، اثرات مشترک پلی‌ژنیک، محیط و اثر تصادفی فرد، تعیین می‌شوند. برای سادگی کار فرض می‌کنیم که مدل به‌صورت افزایشی است، زیرا تعمیم این مدل به مدلی با اثر غالبیت ساده است. در مدل tHE میانگین نمونه‌ای در سطح اول رگرسیونی برآورد شده و پیوستگی را در سطح دوم رگرسیونی مورد بررسی قرار می‌دهد.

پارامترهای مدل رگرسیونی موردنظر عبارتند از:

$$\sigma^2_{pk}, \sigma^2_{pkt}, \sigma^2_{ckt}, \sigma^2_{ek}, \sigma^2_{ekt}, \sigma^2_{gk}, \sigma^2_{gkt}$$

برآوردهای این پارامترها و ماتریس واریانس-کوواریانس را می‌توان با استفاده از الگوریتم IGLS برآورد کرد، که تحت توزیع نرمال چند متغیره، این برآوردها همان برآوردهای حداکثر درست نمایی هستند. هم‌چنین محاسبه p-value در این روش ممکن است پیچیده باشد و با استفاده از فرآیند ترتیب این‌کار انجام می‌شود. در این مقاله به بررسی سه مدل تک متغیره، سه مدل دو متغیره و یک مدل سه‌متغیره خواهیم پرداخت. شایان ذکر است که در تمام تحلیل‌ها، مدل‌های رگرسیونی مورد نظر با متغیرهای سن و جنس تعدیل شده اند. هم‌چنین نتایج متغیرهای کمی به صورت میانگین (انحراف معیار) ارائه، و سطح معنی‌داری، ۰/۰۵ در نظرگرفته شده است. جهت محاسبه P-value از روش ترتیب، تعداد تکرارها را حداقل ۱۰۰۰ و حداکثر ۱۰۰۰۰۰ در نظر گرفته‌ایم.

نرم‌افزارهای مورد استفاده. در تهیه این مقاله از برنامه power.HE در نرم‌افزار R ویرایش ۲,۱۰,۰ جهت تعیین حجم نمونه [۱۰]، از نرم‌افزارهای Excel ویرایش ۲۰۰۷، SPSS ویرایش ۱۶ و نرم‌افزار PowerMarker ویرایش ۳,۲۵ [۱۱] در آماده‌سازی داده‌ها، و در نهایت از نرم‌افزار S.A.G.E [۴] ویرایش ۶,۰,۱ جهت اجرای آنالیزهای رگرسیونی HE استفاده شده است.

نتایج

۹۱ خانوار، شامل ۴۹۳ نفر (۲۳۴ مرد و ۲۵۹ زن)، دارای اطلاعات کاملی از مارکرها، متغیر پاسخ و متغیرهای مستقل جهت انجام آنالیز پیوستگی بوده‌اند. از این میان ۲۳۱ نفر Founder، و ۲۶۲ نفر Non-founder بوده‌اند. هم‌چنین اطلاعات مربوط به روابط خانوادگی در بین خانواده‌ها در جدول ۱ آمده است.

جدول (۱): روابط خانوادگی در جمعیت مورد مطالعه

نوع رابطه	تعداد
والد- فرزندی	۵۲۴
خواهر- خواهری	۷۱
برادر- برادری	۷۰
برادر- خواهری	۱۱۵
برادر(خواهری) ناتنی	۰
پدر(مادر)بزرگ- نوه	۴۶
دایی (عمو، خاله، عمه)- خواهرزاده (برادرزاده)	۲۸
پسر (دختر)-خاله (عمو، عمه، دایی)	۳

www.SID.ir
Archive of SID

میانگین (انحراف معیار) HDL در افراد مورد بررسی برابر mg/dl (۱۱/۰۱) ۴۴/۴۱، تری‌گلیسرید برابر mg/dl (۸۶/۵۳) ۱۴۲/۸۰ و چاقی تنه ای برابر cm (۱۵/۶۱) ۸۷/۴۷ بود.

در مدل‌های تک متغیره، پیوستگی میزان HDL-C با مارکر D11S1998 و همچنین پیوستگی تری گلیسرید با مارکرهای D11S1934 و D12S1632 معنی‌دار شد و چاقی تنه ای با هیچ‌یک از مارکرهای موجود پیوستگی معنی‌داری نشان نداد.

در مدل‌های دو متغیره، پیوستگی توام دوصفت میزان HDL-C و تری‌گلیسرید، همچنین میزان HDL-C و چاقی تنه‌ای با مارکر D11S1998، معنی دار شد و نیز پیوستگی توام چاقی تنه‌ای و تری‌گلیسرید با مارکرهای D8S1743 و D11S934 نیز معنی‌دار شد. همچنین در مدل سه‌متغیره نیز پیوستگی توام میزان HDL-C، چاقی‌تنه‌ای و تری‌گلیسرید با مارکر D8S1743 معنی‌دار شد. این نتایج در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. p-value های حاصل از روش رگرسیونی tHE

مارکر	نوع مدل						
	مدل تک متغیره			مدل دو متغیره			مدل سه متغیره
	Waist	TG	HDL	TG/waist	HDL/waist	HDL/TG	HDL/TG/waist
D8S1132	۰/۱۴۶	۰/۱۶۶	۱/۰۰۰	۰/۵۳۳	۰/۶۶۵	۰/۴۳۲	۰/۶۹۷۹
D8S1779	۰/۱۳۱	۰/۰۵۷	۱/۰۰۰	۰/۵۴۱	۰/۶۹۱	۰/۵۰۵	۰/۶۰۷
D8S514	۰/۴۷۸	۱/۰۰۰	۰/۳۹۰	۱/۰۰۰	۰/۶۶۰	۰/۶۵۵	۰/۸۶۸
D8S1743	۱/۰۰۰	۰/۰۹۸	۰/۲۵۰	۰/۰۳۵*	۰/۲۸۰۸	۰/۶۲۴۶	۰/۰۳۰*
D11S1998	۰/۳۶۰	۰/۱۳۲	۰/۰۱۲*	۰/۵۲۳	۰/۰۲۹*	۰/۰۴۴*	۰/۰۹۹
D11S934	۰/۳۲۲	۰/۰۱۵*	۱/۰۰۰	۰/۰۲۵*	۰/۲۹۳	۰/۱۱۹	۰/۱۸۳
D11S1304	۰/۱۴۸	۰/۴۱۵	۱/۰۰۰	۰/۶۰۱	۰/۲۷۹	۰/۶۹۷	۰/۴۵۶
D12S1632	۰/۳۴۲	۰/۰۱۶*	۰/۳۳۷	/۱۸۰	۰/۳۶۵	۰/۲۶۱	۰/۴۱۵
D12S96	۰/۲۳۱	۰/۲۴۰	۰/۱۱۶	۰/۶۱۶	۰/۲۰۲	۰/۲۲۹	۰/۴۴۵
D12S329	۱/۰۰۰	۰/۱۳۴	۰/۱۵۱	۰/۳۱۷	۰/۲۳۸	۰/۲۶۳	۰/۳۷۴
D16S2624	۱/۰۰۰	۰/۱۰۸	۰/۲۱۰	۰/۶۱۶	۰/۲۵۱	۰/۲۳۱	۰/۳۷۳
D16S3096	۰/۰۶۵	۰/۱۹۳	۰/۱۹۵	۰/۴۱۴	۰/۲۵۱	۰/۴۴۵	۰/۴۶۹

* : p-value<۰/۰۵

بحث و نتیجه‌گیری

این مقاله به بررسی ژنتیکی نواحی کروموزومی اثرگذار بر میزان HDL-C، تری‌گلیسرید و دور کمر با استفاده از روش رگرسیونی tHE چندمتغیره برای شناخت نواحی ژنی موثر در سندرم متابولیک در جمعیت ایرانی پرداخت. با توجه به نتایج ارائه شده در جدول ۲ وقتی صفتی در بین مدل‌های متفاوت، مشترک است، مارکرهایی که با آن صفت پیوستگی نشان می دهند نیز تقریباً اشتراک دارند و پیام مشابه‌ای را می‌رسانند. در مورد HDL-C این مارکر، مارکر D11S1998 می‌باشد. در مورد تری‌گلیسرید نیز مارکرهای D8S1743 و D11S934 این‌گونه هستند. لذا با مشاهده این اشتراک‌ها در بین مارکرهای موجود، با روش‌های چند متغیره، با اطمینان بیش‌تری می‌توان فرض پیوستگی بین صفات مذکور با این مکان‌های ژنتیکی را پذیرفت. همچنین نتایج حاصل از این مقاله نشان داد که خروجی حاصل از مدل‌های تک‌متغیره و چند متغیره با یک‌دیگر متفاوت است و این خود نشان از اثر pleiodropic در بین صفات مذکور (در این مکان‌ها) می‌باشد.

www.SID.ir

در مطالعه‌ای که توسط المِسی و همکاران در سال ۱۹۹۹ بر داده‌های حاصل از Genome wide scan از ۴۷۷ نفر (۱۰ خانواده بزرگ)، زیر نمونه‌ای از مطالعه قلب خانواده‌های مکزیکیِ سان آنتنیو، و با روش های مدل مبنا انجام شد، به این نتیجه رسیدند که دو مکان بر کروموزوم‌های ۸ و ۱۵ میزان HDL-C را کنترل می‌کنند. در این مطالعه بر روی کروموزوم‌های ۲، ۴، ۵، ۸، ۱۲ و ۱۵ کار شده بود [۱۲]. کورت و همکاران در سال ۲۰۰۰ ارتباط ناحیه D11S1998 با تغییرات میزان HDL-C را نشان داده‌اند. ناحیه مورد نظر در این مطالعه، ناحیه 11q23.3 بوده‌است که 1.7Mbp با ژن کدکننده کلاستر ژنی آپولیپوپروتئین‌های APOA1/C3/A4/A5 فاصله دارد [۱۳]. در مطالعه‌ای که توسط هیلاری و همکاران در سال ۲۰۰۱، بر روی ۱۸۲ سفیدپوست آمریکایی و ۱۹۸ سیاه‌پوست آمریکایی، انجام شد به این نتیجه رسیدند که در خانواده‌های آمریکایی میزان HDL-C (تعدیل شده با TG و تعدیل نشده) با مکان خاصی پیوستگی ژنتیکی ندارد و در خانواده‌های سفیدپوست میزان HDL-C در حالت تعدیل‌شده با TG دارای پیوستگی معنی‌داری با ناحیه کروموزوم ۵ و در حالتی که با متغیری تعدیل‌نشده با کروموزوم ۱ پیوستگی معنی‌داری نشان می‌دهد. تحلیل‌های آماری این مقاله با روش‌های مدل مبنا انجام شده است [۱۴]. در مطالعه‌ای که توسط مهانی و همکاران در سال ۲۰۰۲ بر داده های حاصل از Genome wide scan از ۴۷۲ نفر داده‌های مطالعه قلب خانواده‌های مکزیکیِ سان‌آنتنیو و با روش‌های مدل مبنا انجام شد، در مورد میزان HDL-C به مارکر D16S518 رسیدند [۱۵].در مطالعه دیگری که آریا و همکاران در سال ۲۰۰۳ بر داده‌های حاصل از Genome wide scan از ۱۷۰۲ نفر داده‌های مطالعه قلب فارمینگهام، و با روش‌های مدل مبنا دو متغیره انجام شد، در مورد میزان HDL-C و BMI به مارکرهای D261334 و D6S1009 رسیدند [۱۶]. در مطالعه دیگری که بوس و همکاران در سال ۲۰۰۳ بر داده‌های حاصل از Genome wide scan از ۹۳۰ نفر داده‌های مطالعه قلب فارمینگهام، و با روش های مدل مبنا انجام شد، در مورد میزان HDL-C به ناحیه کروموزومی 12q14.1 و مارکر D12S334 رسیدند [۱۷]. در مطالعه دیگری که هورن بنجامین و همکاران در سال ۲۰۰۳ بر داده‌های حاصل از Genome wide scan از ۹۳۰ نفر داده‌های مطالعه قلب فارمینگهام، و با روش‌های مدل مبنا انجام شد، در مورد نسبتِ TG/HDL-C به ناحیه کروموزومی ۲ رسیدند [۱۸]. هم‌چنین در مطالعه دیگری که در دسامبر سال ۲۰۰۹ توسط بیکر و همکاران انجام شد و شامل ۷۰۰ نفر با ۱۰۵۲ sib-pair از ۳۳۴ خانواده مربوط به مطالعه قلب فارمینگهام بود. این مطالعه با روش tHE تک متغیره و چند متغیره بر مولفه‌های سندرم متابولیک و با استفاده از دستور RELPAL در نرم‌افزار S.A.G.E انجام شده است که در تحلیل تک متغیره مربوط به HDL-C به ناحیه کروموزومی ۱۱ با $p\text{-value}=1.80\times10^{-4}$ و در آنالیز چند متغیره نیز به نواحی کروموزومی ۱۶ و ۱۷ رسیده‌اند [۱۹].

همان‌طور که مشاهده می‌شود، مطالعات اندکی تا سال ۲۰۱۰ میلادی در ارتباط با تحلیل پیوستگی سندرم متابولیک و فاکتورهای آن انجام شده است، که نتایج مطالعه حاضر در مورد نواحی کرموزومی HDL-C در حد زیادی با مطالعات مذکور هم‌خوانی دارد، و در مواردی که عدم مطابقت بین نتایج مطالعه حاضر و مطالعات مذکور مشاهده می شود را می‌توان به دلیل یکسان نبودن جوامع و نژادهای مورد بررسی دانست. هم‌چنین از آن‌جایی که روش tHE چند متغیره اخیراً ارائه شده، تنها در یکی از این مطالعات از روش tHE چند متغیره استفاده شده است و نتایج مدل تک متغیره مطالعه حاضر در مورد HDL-C با مطالعه مذکور مطابقت دارد [۱۹].

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر در اختیار قرار دادن داده‌های مربوط به مطالعه TLGS، از آقای دکتر Robert Elston به خاطر در اختیار قرار دادن نرم‌افزار ارزشمند S.A.G.E، و از داوران مجله کومش برای نظرات سازنده ایشان کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آوریم.

Archive of SID
www.SID.ir

منابع

[1] Allison DB, Thiel B, St. Jean P, Elston RC, Infante MC, Schork NJ. Multiple phenotype modeling in gene-mapping studies of quantitative traits: Power advantages. Am J Hum Genet 1998; 63: 1190-1201.

[2] Wang T. Extensions of Haseman-Elston regression for linkage analysis. Cleveland, Ohio: CASE WESTERN UNIVERSITY; 2006.

[3] Wang T, Elston RC. Regression-based multivariate linkage analysis with an application to blood pressure and body mass index. Ann Hum Genet 2007; 71: 96-106.

[4] Elston RC. Statisrical analysis for genetic epidemiology (S.A.G.E). 6.0.1 ed. Cleveland, Ohio: Department of Epidemiology and Biostatistics, Case Western Reserve University; April, 2009.

[5] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-1428.

[6] Azizi F, Salehi P, Etemadi A. and Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran lipid and glucose study. Diabetes Res Clin Pract 2003; 61: 29-37.

[7] Azizi F, Rahmani M, Emami H, Madjid M. Tehran Lipid and glucose study: Rationale and design. CVD prevention 2000; 3: 242-247.

[8] Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001; 285: 2486-2497.

[9] Hädike O, Pahlke F, Ziegler A. A general approach for sample size and power calculations based on the Haseman-Elston method. Biom J 2008; 50: 257-269.

[10] Hädike O. Power.HE. 1.2 ed: Universität Lübeck - Institut für Medizinische Biometrie und Statistik; 2007.

[11] K. Liu, S.V.Muse. PowerMarker: Integrated analysis environment for genetic marker data. Bioinformatics 2004, 21: 2128-2129.

[12] Almasy L, Hixson JE, Rainwater DL, Cole S, Williams JT, Mahaney MC, et al. Human pedigree-based quantitative-trait–locus mapping: Localization of two genes influencing HDL-cholesterol metabolism. Am J Hum Genet 1999; 64: 1686-1693.

[13] Kort EN, Ballinger DG, Ding W, Hunt SC, Bowen BR, Abkevich V, et al. Evidence of linkage of familial hypoalphalipoproteinemia to a novel locus on chromosome 11q23. Am J Hum Genet 2000; 66: 1845-1856.

[14] Coon H, Leppert MF, Eckfeldt JH, Oberman A, Myers RH, Peacock JM, et al. Genome-wide linkage analysis of lipids in the hypertension genetic epidemiology network blood pressure study. Arterioscler thromb vasc biol 2001; 21: 1969-1976.

[15] Mahaney MC, Almasy L, Rainwater DL, VandeBerg JL, Cole SA, Hixson JE, et al. A quantitative trait locus on chromosome 16q influences variation in plasma HDL-C levels in mexican americans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 339-345.

[16] Arya R, Lehman D, Hunt KJ, Schneider J, Almasy L, Blangero J, al. Evidence for bivariate linkage of obesity and HDL-C levels in the framingham heart study. BMC Genet 2003; 4: S52.

[17] Bosse Y, Chagnon YC, Despres JP, Rice T, Rao DC, Bouchard C, et al. Genome-wide linkage scan reveals multiple susceptibility loci influencing lipid and lipoprotein levels in the quebec family study. J Lipid Res 2004; 45: 419-446.

[18] Horne BD, Malhotra A, Camp NJ. Comparison of linkage analysis methods for genome-wide scanning of extended pedigrees, with application to the TG/HDL-C ratio in the framingham heart study. BMC Genet 2003; 4: S93.

[19] Baker AR, Goodloe RJ, Larkin EK, Baechle DJ, Song YE, Phillips LS, Gray-McGuire CL. Multivariate association analysis of the components of metabolic syndrome from the framingham heart study. BMC Proc 2009; 3: S42.

Archive of SID

www.SID.ir

Analyzing of multivariate two levels Haseman-Elston regression and its application in genetic linkage of HDL-C, triglycerides and waist in 91 Iranian families with metabolic syndrome

Mahdi Akbarzadeh (M.Sc)[1], Hamid Alavi Majd (Ph.D)[*2], Maryam Sadat Daneshpour (Ph.D)[3], Yadolah Mehrabi (Ph.D)[4], Freydoon Azizi (Ph.D)[3]

1 - Dept. of Biostatistics, Faculty of Public Health, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

2 - Dept. of Biostatistics, Faculty of Paraclinical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 - Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 - Dept. of Epidemiology, Faculty of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 06 Jun 2010 Accepted: 05 Oct 2010)

Introduction: Metabolic syndrome is a complex trait and its prevalence is 32% in Iranian population. The present study was conducted to find chromosomal area locus of HDL-C, triglycerides and waist with microsatellites and multivariate two level Haseman-Elston regressions in Iranian families with metabolic syndrome.

Materials and Methods: 91 Iranian families (493 people) with at least one member with metabolic syndrome were selected from database of TLGS. We performed the Fragment Analysis technique to reproduce 12 different pieces from 4 chromosomal areas and to identify loci related to metabolic syndrome; both single and multi variable two level Haseman-Elston regression methods were used for traits of triglycerides, high-density lipoprotein and waist. We performed three single variable models, three double variable models and one triple variable model of these traits.

Results: 91 Iranian familes included 493 people, 234 males and 259 females. In single variable models: genetic linkage of HDL-C was significant with D11S1998 marker; genetic linkage of triglycerides was significant with D11S1934 and D12S1632 markers. In double variable models genetic linkage of HDL-C and triglyceride, HDL-C and waist was significant with D11S1998 marker and the genetic linkage of HDL-C and triglyceride, triglyceride and waist was significant with D8S1743 and D11S934 marker. In triple variable model genetic linkage of HDL-C, triglyceride and waist was significant with D8S1743 marker.

Conclusion: These results showed when a trait is common in different models; the linked markers of them are also common. We concluded that the multivariate methods can detect linked loci of mixed disease better than single variable models and these results are useful for more future studies in Iranian population.

Key words: Metabolic Syndrome, HDL-C, Microsatellite, Two levels Haseman-Elston Regression

* Corresponding author: Fax: +98 21 22721150; Tel: +98 9121483687
alavimajd@gmail.com

Archive of SID

www.SID.ir