بررسی ارتباط ژنتیکی میکروستلایت‌های منتخب با برخی مولفه‌های سندرم متابولیک در خانواده‌های فارس و آذری

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

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

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

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

۴- *دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم*

چکیده

سابقه و هدف: آزمون ارتباط ژنتیکی بر اساس خانواده‌ها (FBAT) در بررسی ارتباط ژنتیکی بین الل‌های نشان‌گرهای ژنتیکی و انواع فنوتیپ‌ها، برای تعیین مکان ژنتیکی ژن‌ها، کاربرد گسترده‌ای دارد. این تحقیق با کمک روش FBAT، به بررسی ارتباط ژنتیکی برخی میکروستلایت‌های منتخب با میزان لیپوپروتئین با چگالی بالای کلسترول (HDL-C)، تری‌گلیسیرید و دور کمر جهت شناخت نواحی ژنی موثر در سندرم متابولیک در دو نژاد فارس و آذری از جمعیت ایرانی پرداخت.

مواد و روش‌ها: تعداد ۱۰۷ خانواده از بین شرکت‌کنندگان در مطالعه قند و لیپید تهران به گونه‌ای انتخاب شدند که حداقل یک نفر از اعضای آن‌ها مبتلا به سندرم متابولیک (طبق معیار ATP III) و حداقل دو نفر دچار کاهش میزان HDL-C باشند. ارتباط ژنتیکی میزان HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر با برخی میکروستلایت‌های منتخب کروموزوم‌های ۸، ۱۱، ۱۲ و ۱۶، با به کارگیری روش FBAT بررسی گردید.

یافته‌ها: ۱۰۷ خانواده شامل ۴۸۳ نفر بودند. در نژاد فارس، از کروموزوم ۸، میکروستلایت D8S514 با میزان HDL-C و میکروستلایت D8S1743 با میزان تری‌گلیسیرید ارتباط ژنتیکی معنی‌داری نشان دادند (P<۰/۰۵). در نژاد آذری نیز تنها ارتباط ژنتیکی میکروستلایت‌های D8S1132 و D8S1743 از کروموزوم ۸ با میزان HDL-C معنی‌دار شد (p<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: FBAT در برابر مخدوش کننده‌هایی مثل بد تعیین کردن مدل ژنتیکی و یا پدیده لایه‌بندی جمعیتی مقاوم خواهد بود. یافتن میکروستلایت‌های موثر در میزان تغییرات HDL-C و تری‌گلیسیرید توسط روش مورد استفاده در این مطالعه، می‌تواند به انتخاب مناطق کروموزومی جدید و نشان‌گرهای نزدیک‌تر به ژن‌های مستعدکننده سندرم متابولیک در جمعیت ایرانی کمک نماید.

واژه‌های کلیدی: FBAT، میکروستلایت، HDL-C، تری‌گلیسیرید، سندرم متابولیک

مقدمه

در بین روش‌های موجود در بررسی ارتباط ژنتیکی، روش‌های Transmission Disequilibrium Test (TDT) و Family Base Association Test (FBAT) از پر کاربردترین این روش‌ها محسوب می‌شوند. روش TDT نخستین بار در سال ۱۹۹۳ برای بررسی ارتباط ژنتیکی

*نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۶۳۵۰۹۱۰ نمابر: ۲۲۷۰۷۳۴۷- ۰۲۱

Email: nima_ingwie@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۴/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۹۰/۱۱/۵

Archive of SID
www.SID.ir

موجود بین اللهای یک نشان‌گر دو اللی و یک فنوتیپ کیفی دو حالته در خانواده‌های هسته‌ای (Nuclear family) با یک یا چند فرزند بیمار و بر اساس به کارگیری روش مک‌نمار (Mcnemar) ابداع گردید [۱]. در راستای تکامل این روش در آنالیز ارتباط ژنتیکی، بر مبنای الل‌های نشان‌گرهای چند اللی، انواع فنوتیپ‌ها و صفات مربوط به آن‌ها، مدل‌های گوناگون وراثت فنوتیپ‌ها، داده‌های ژنوتیپی از شجره‌نامه‌ها و خانواده‌هایی با ساختارهای متفاوت، تعدیل اثر متغیرهای مخدوش‌کننده (Confounder variable) بر ارتباط ژنتیکی مشاهده شده و الگوهای متنوعی از ژنوتیپ‌های مفقود شده (Missing genotype) اعضای خانواده، تلاش‌های بسیاری صورت گرفت و روش‌های متنوعی ابداء گردید که هر کدام از این روش‌ها به صورت انحصاری تنها بخشی از روش TDT را تکمیل کرده و این در حالی است که نیاز به روشی احساس می‌شد که تمامی نقص‌های TDT را یک جا و در قالب یک مدل برطرف کند. از این رو در سال ۲۰۰۰ روش FBAT ابداء گردید. نحوه عمل‌کرد روش FBAT در پیوست آورده شده است.

از مسائل مهم در تعیین مکان ژنتیکی ژن‌های بیماری‌زا توسط تحلیل ارتباط ژنتیکی، وجود گونه‌ای از بیماری‌ها به نام بیماری‌های چند عاملی مانند سندرم متابولیک است. به‌دلیل اثر عوامل محیطی و ژنتیکی فراوان در ایجاد این بیماری‌ها، اثر هر کدام از این عوامل به‌طور مجزا در ایجاد بیماری کم بوده و به‌ندرت می‌توان عاملی پیدا کرد که تاثیر عمده‌ای در ایجاد بیماری داشته باشد [۲]. برای تشخیص سندرم متابولیک، طبق معیار ATP III، نیاز به برقراری ۳ شرط از ۵ شرط ذیل خواهد بود: ۱- چاقی تنه‌ای (دور کمر بیش از ۱۰۲ cm در مردان و بیش از ۸۸ cm در زنان). ۲- تری‌گلیسرید بیش‌تر یا مساوی ۱۵۰ mg/dl. ۳- HDL-C کم‌تر از ۴۰ mg/dl در مردان و کم‌تر از ۵۰ mg/dl در زنان. ۴- فشار خون بیش‌تر یا مساوی ۱۳۰/۸۵ mmHg. ۵- قند خون ناشتا بیش‌تر یا مساوی ۱۱۰ mg/dl [۳]. از این رو، جهت شناسایی سندرم متابولیک، می‌توان از بررسی تغییر عواملی مثل افزایش تری‌گلیسرید، فشار خون، قند خون ناشتا، دور کمر و کاهش میزان HDL-C بهره جست [۴]. از آن‌جا که مطالعات پیشین نشان داده است که ۳۲ درصد از افراد ایرانی مبتلا به این سندرم می باشند [۵]، بررسی جدی عوامل این بیماری در جمعیت ایرانی ضروری به نظر می‌رسد. لذا هدف این تحقیق شناسایی نواحی کروموزومی اثرگذار بر میزانHDL-C ، تری‌گلیسیرید و دور کمر با استفاده از روشFBAT و به کارگیری دوازده میکروستلایت مربوط به چهار ناحیه کروموزومی متعلق به کروموزوم‌های ۸، ۱۱، ۱۲ و ۱۶ که در ارتباط با سندرم متابولیک هستند، بود. نتایج این تحقیق می تواند گامی در جهت یافتن نواحی ژنی موثر در سندرم متابولیک در دو نژاد فارس و آذری از جمعیت ایرانی باشد.

مواد و روش‌ها

افراد مورد بررسی در این تحقیق از خانواده‌هایی که دارای حداقل یک نفر با علائم سندرم متابولیک و حداقل دو نفر با کاهش میزان HDL-C هستند، از میان شرکت‌کنندگان در مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند [۶]. اطلاعات ژنوتیپی تعداد ۱۰۷ خانواده شامل ۴۸۳ نفر در محدوده سنی ۸۳-۳ و در دو گروه نژادی فارس (۳۸۰ نفر) و آذری (۱۰۳ نفر) برای بررسی ارتباط ژنتیکی نواحی کروموزومی اثرگذار بر میزان HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر، با کمک چهار میکروستلایت از کروموزوم ۸، سه میکروستلایت از کروموزوم ۱۱، سه میکروستلایت از کروموزوم ۱۲ و دو میکروستلایت از کروموزوم ۱۶ در اختیار بوده که برای بررسی ارتباط ژنتیکی میکروستلایت‌ها با میزان صفات مذکور توسط روش FBAT (پیوست مقاله را ملاحظه نمایید) از تمامی این اطلاعات استفاده گردید. جزئیات مربوط به اندازه‌گیری‌های ژنتیکی و بیوشیمیایی افراد، میکروستلایت‌های منتخب و فراوانی اللی میکروستلایت‌ها در گزارش‌های پیشین آمده است [۸،۷]. میکروستلایت‌های منتخب برای کروموزوم ۸ شامل D8S1132، D8S1779، D8S514 و D8S1743، برای کروموزوم ۱۱ شامل D11S1304، D11S1998 وD11S934،

Archive of SID
www.SID.ir

برای کروموزوم ۱۲ شامل D12S1632، D12S329 و D12S96 و برای کروموزوم ۱۶ شامل D16S3096 و D16S2624 هستند.

روش‌های آماری: در این تحقیق به بررسی ارتباط ژنتیکی چهار میکروستلایت کروموزوم ۸، سه میکروستلایت کروموزوم ۱۱، سه میکروستلایت کروموزوم ۱۲ و دو میکروستلایت کروموزوم ۱۶ با میزان HDL-C، تری گلیسیرید و دور کمر برای هر یک از نژادهای فارس، آذری و ترکیب هر دو نژاد با استفاده از روش FBAT پرداخته شد. p مقدارهای مربوط به بررسی ارتباط ژنتیکی این میکروستلایت‌ها بدون تعدیل نمودن اثر متغیرهای جنس، سن و وابستگی های قومی و نژادی و با در نظر گرفتن بهینه مقدار تعادل (μ) به دست آمدند. در بررسی ارتباط ژنتیکی صفات کمی، از میانگین نمونه‌ای مقادیر صفت مد نظر در فرزندان خانواده‌ها، به عنوان مقدار تعادل، استفاده می‌گردد. این در حالی است که بهینه مقدار تعادل (μ) به گونه‌ای که واریانس S را مینی‌مم کند با کمک میانگین وزنی صفات در فرزندان خانواده‌ها که با توجه به تعداد والدین ناهمگن وزن‌دهی شده‌اند به دست خواهد آمد [۹]. از این رو میانگین نمونه‌ای مقادیر HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر در تمام فرزندان، به گونه‌ای که فرزندان خانواده‌ها در محاسبه این میانگین با توجه به تعداد والدین ناهم‌گن وزن‌دهی شده‌اند، به عنوان بهینه مقدار تعادل در نظر گرفته شدند.

در این تحقیق از نرم‌افزارهای Excel ویرایش ۲۰۰۷ در آماده‌سازی داده‌ها و از نرم‌افزار FBAT ویرایش c ۲،۰،۲ [۱۰] برای بررسی ارتباط ژنتیکی میکروستلایت‌ها با صفات مد نظر استفاده شد.

نتایج

۱۰۷ خانواده هسته‌ای شامل ۴۸۳ نفر (۲۳ خانواده هسته‌ای شامل ۱۰۳ نفر با نژاد آذری و ۸۴ خانواده هسته‌ای شامل ۳۸۰ نفر با نژاد فارس) دارای اطلاعات لازم جهت بررسی‌های مد نظر بودند. میانگین، انحراف استاندارد مربوط به صفات HDL-C، تری‌گلیسیرید، دور کمر، سن و تعداد زنان و مردان و افراد مبتلا به سندرم متابولیک در دو نژاد فارس و آذری، در جدول ۱ درج شده است.

در بررسی ارتباط ژنتیکی چهار میکروستلایت کروموزوم ۸ با میزان HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر، میکروستلایت D8S514 با میزان HDL-C و میکروستلایت D8S1743 با میزان تری‌گلیسیرید در نژاد فارس و میکروستلایت‌های D8S1132 و D8S1743 با میزان HDL-C در نژاد آذری ارتباط ژنتیکی معنی داری را نشان دادند ($p<۰/۰۵$). با ترکیب نمودن اطلاعات ژنوتیپی دو نژاد، ارتباط ژنتیکی میکروستلایت D8S514 با میزان HDL-C و میکروستلایت D8S1743 با میزان تری‌گلیسیرید در سطح ۵ درصد معنی‌دار شد (جدول ۲). این در حالی است که در هیچ یک از دو نژاد فارس، آذری و ترکیب دو نژاد، ارتباط ژنتیکی هیچ یک از سه میکروستلایت کروموزم ۱۱ (جدول ۳)، ۳ میکروستلایت کروموزوم ۱۲ (جدول ۴) و ۲ میکروستلایت کروموزوم ۱۶ (جدول ۵) با میزان صفات HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر معنی‌داری نشد. ذکر این نکته ضروری است که در صورت کم بودن تعداد خانواده‌های ناهمگن در ژنوتیپ یک میکروستلایت، FBAT قادر به محاسبه آماره آزمون بررسی وجود ارتباط ژنتیکی نبوده است. هم‌چنین به دلیل ۲ اللی بودن میکروستلایت‌های مورد بررسی در این مطالعه، p مقدارها برای هر دو الل یک میکروستلایت با هم برابر بوده و مقادیر آماره Z آن‌ها نیز در جهت مخالف هم قرار دارند.

جدول ۱. اطلاعات توصیفی مربوط به داده‌ها

نژاد	(تعداد)			(میانگین ± انحراف معیار)			
	مرد	زن	سندرم متابولیک	سن	HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر
فارس	۱۸۵	۱۹۵	۸۲	۳۵/۶۵ ± ۱۹/۰۷	۴۴/۴۵ ± ۱۱/۰۸	۱۳۷/۶۶ ± ۷۹/۳۶	۸۴/۷۸ ± ۱۸/۲۵
آذری	۵۲	۵۱	۲۳	۳۷/۰۳ ± ۱۹/۰۳	۴۳/۴۱ ± ۱۰/۶۷	۱۴۲/۸۵ ± ۹۰/۵۵	۸۷/۴۹ ± ۱۵/۱۴

Archive of SID

www.SID.ir

جدول۲. نتایج FBAT در بررسی ارتباط ژنتیکی چهار میکروستلایت کروموزوم ۸ و میزان HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر در دو نژاد فارس و آذری و ترکیب هر دو نژاد

میکروستلایت	الل	P-value (آماره Z)								
		فارس و آذری			فارس			آذری		
		HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر	HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر	HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر
D8S1132	۱	۰/۶۸۸	۰/۴۷۱	۰/۸۵۸	۰/۴۲۹	۰/۵۴۱	۰/۴۶۰	*۰/۰۴۱	۰/۸۷۰	۰/۳۷۲
		(-۰/۴۰۱)	(۰/۷۲۰)	(۰/۱۷۸)	(-۰/۷۱۹)	(۰/۶۱۱)	(۰/۷۳۸)	(۲/۰۴۳)	(-۰/۱۶۴)	(-۰/۸۹۲)
	۲	۰/۶۸۸	۰/۴۷۱	۰/۸۵۸	۰/۴۲۹	۰/۵۴۱	۰/۴۶۰	*۰/۰۴۱	۰/۸۷۰	۰/۳۷۲
		(۰/۴۰۱)	(-۰/۷۲۰)	(-۰/۱۷۸)	(۰/۷۱۹)	(-۰/۶۱۱)	(۰-/۷۳۸)	(-۲/۰۴۳)	(۰/۱۶۴)	(۰/۸۹۲)
D8S1779	۱	۰/۱۵۲	۰/۳۴۵	۰/۱۵۰	۰/۲۷۴	۰/۳۰۷	۰/۲۹۶	۰/۷۲۴	۰/۶۹۲	۰/۵۲۵
		(-۱/۴۳۱)	(۰/۹۴۳)	(۱/۴۳۷)	(-۱/۰۹۵)	(۱/۰۲۱)	(۱/۰۴۴)	(-۰/۳۵۳)	(-۰/۳۹۵)	(۰/۶۳۴)
	۲	۰/۱۵۲	۰/۳۴۵	۰/۱۵۰	۰/۲۷۴	۰/۳۰۷	۰/۲۹۶	۰/۷۲۴	۰/۶۹۲	۰/۵۲۵
		(۱/۴۳۱)	(-۰/۹۴۳)	(-۱/۴۳۷)	(۱/۰۹۵)	(-۱/۰۲۱)	(-۱/۰۴۴)	(۰/۳۵۳)	(۰/۳۹۵)	(-۰/۶۳۴)
D8S514	۱	*۰/۰۱۰	۰/۱۱۴	۰/۹۳۳	*۰/۰۱۴	۰/۱۶۰	۰/۶۲۷	۰/۳۸۶	۰/۲۷۶	۰/۵۶۱
		(۲/۵۵۵)	(-۱/۵۷۹)	(۰/۰۸۳)	(۲/۴۴۵)	(-۱/۴۰۵)	(-۰/۴۸۵)	(۰/۸۶۷)	(-۱/۰۹۰)	(۰/۵۸۰)
	۲	*۰/۰۱۰	۰/۱۱۴	۰/۹۳۳	*۰/۰۱۴	۰/۱۶۰	۰/۶۲۷	۰/۳۸۶	۰/۲۷۶	۰/۵۶۱
		(-۲/۵۵۵)	(۱/۵۷۹)	(-۰/۰۸۳)	(-۲/۴۴۵)	(۱/۴۰۵)	(۰/۴۸۵)	(-۰/۸۶۷)	(۱/۰۹۰)	(-۰/۵۸۰)
D8S1743	۱	۰/۵۲۶	*۰/۰۲۳	۰/۱۷۷	۰/۱۳۵	*۰/۰۱۸	۰/۳۲۹	*۰/۰۳۶	۰/۵۰۴	۰/۲۹۵
		(۰/۶۳۴)	(-۲/۲۵۹)	(-۱/۳۴۹)	(۱/۴۹۳)	(-۲/۳۷۰)	(-۰/۹۷۵)	(-۲/۰۹۲)	(۰/۶۶۸)	(-۱/۱۲۹)
	۲	۰/۵۲۶	*۰/۰۲۳	۰/۱۷۷	۰/۱۳۵	*۰/۰۱۸	۰/۳۲۹	*۰/۰۳۶	۰/۵۰۴	۰/۲۹۵
		(-۰/۶۳۴)	(۲/۲۵۹)	(۱/۳۴۹)	(-۱/۴۹۳)	(۲/۳۷۰)	(۰/۹۷۵)	(۲/۰۹۲)	(-۰/۶۶۸)	(۱/۱۲۹)

*معنی داری در سطح ۰/۰۵

جدول۳ . نتایج FBAT در بررسی ارتباط ژنتیکی سه میکروستلایت کروموزوم ۱۱ و میزان HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر در دو نژاد فارس و آذری و ترکیب هر دو نژاد

میکروستلایت	الل	P-value (آماره Z)								
		فارس و آذری			فارس و آذری			فارس و آذری		
		HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر	HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر	HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر
D11S1998	۱	۰/۴۷۹	۰/۹۸۳	۰/۱۸۷	۰/۹۸۱	۰/۸۰۶	۰/۳۷۵	------	------	------
		(۰/۷۰۷)	(-۰/۰۲۰)	(-۱/۳۱۸)	(-۰/۰۲۴)	(-۰/۲۶۴)	(-۰/۸۸۷)	------	------	------
	۲	۰/۴۷۹	۰/۹۸۳	۰/۱۸۷	۰/۹۸۱	۰/۸۰۶	۰/۳۷۵	------	------	------
		(-۰/۷۰۷)	(۰/۰۲۰)	(۱/۳۱۸)	(۰/۰۲۴)	(۰/۲۶۴)	(۰/۸۸۷)	------	------	------
D11S934	۱	۰/۸۱۸	۰/۸۷۸	۰/۳۹۸	۰/۵۰۶	۰/۸۸۱	۰/۲۶۷	۰/۵۳۶	۰/۳۶۶	۰/۴۷۶
		(۰/۲۲۹)	(-۰/۱۵۳)	(۰/۸۴۴)	(۰/۶۶۴)	(-۰/۱۴۹)	(۱/۱۰۸)	(-۰/۶۱۹)	(۰/۹۰۴)	(-۰/۷۲۶)
	۲	۰/۸۱۸	۰/۸۷۸	۰/۳۹۸	۰/۵۰۶	۰/۸۸۱	۰/۲۶۷	۰/۵۳۶	۰/۳۶۶	۰/۴۷۶
		(-۰/۲۲۹)	(۰/۱۵۳)	(-۰/۸۴۴)	(-۰/۶۶۴)	(۰/۱۴۹)	(-۱/۱۰۸)	(۰/۶۱۹)	(-۰/۹۰۴)	(۰/۷۲۶)
D11S1304	۱	۰/۲۶۴	۰/۶۶۹	۰/۷۳۳	۰/۲۶۴	۰/۷۲۳	۰/۵۰۶	۰/۵۹۷	۰/۹۷۶	۰/۲۰۴
		(۱/۱۱۶)	(۰/۴۲۷)	(۰/۳۴۰)	(۱/۱۱۷)	(۰/۳۵۵)	(-۰/۶۶۵)	(-۰/۵۲۸)	(۰/۰۳۰)	(۱/۲۶۹)
	۲	۰/۲۶۴	۰/۶۶۹	۰/۷۳۳	۰/۲۶۴	۰/۷۲۳	۰/۵۰۶	۰/۵۹۷	۰/۹۷۶	۰/۲۰۴
		(-۱/۱۱۶)	(-۰/۴۲۷)	(-۰/۳۴۰)	(-۱/۱۱۷)	(-۰/۳۵۵)	(۰/۶۶۵)	(۰/۵۲۸)	(-۰/۰۳۰)	(-۱/۲۶۹)

مقادیر Pو Z به دلیل کم بودن تعداد والدین ناهمگن در میکروستلایت D11S1998، برای صفات HDL-C، تری‌گلیسیریدو دور کمر در نـژاد آذری، قـادر بـه محاسبهٔ نبوده است.

Archive of SID

www.SID.ir

جدول۴. نتایج FBAT در بررسی ارتباط ژنتیکی سه میکروستلایت کروموزوم ۱۲ و میزان HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر در دو نژاد فارس و آذری و ترکیب هر دو نژاد

میکروستلایت	الل	P-value (آماره Z)								
		فارس و آذری			فارس و آذری			فارس و آذری		
		HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر	HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر	HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر
D12S1632	۱	۰/۵۰۴	۰/۷۲۴	۰/۶۱۹	۰/۴۴۵	۰/۵۸۲	۰/۶۳۶	۰/۶۹۲	۰/۹۲۸	۰/۸۳۱
		(−۰/۶۶۸)	(۰/۳۵۲)	(۰/۴۹۶)	(−۰/۷۳۶)	(۰/۵۴۹)	(۰/۴۷۲)	(۰/۳۹۶)	(۰/۰۹۰)	(−۰/۲۱۳)
	۲	۰/۵۰۴	۰/۷۲۴	۰/۶۱۹	۰/۴۴۵	۰/۵۸۲	۰/۶۳۶	۰/۶۹۲	۰/۹۲۸	۰/۸۳۱
		(۰/۶۶۸)	(−۰/۳۵۲)	(−۰/۴۹۶)	(۰/۷۳۶)	(−۰/۵۴۹)	(−۰/۴۷۲)	(−۰/۳۹۶)	(−۰/۰۹۰)	(۰/۲۱۳)
D12S96	۱	۰/۳۷۸	۰/۷۱۸	۰/۵۸۸	۰/۵۹۰	۰/۵۶۹	۰/۴۰۷	۰/۱۷۰	۰/۵۰۹	۰/۸۳۰
		(۰/۸۸۰)	(−۰/۳۶۰)	(−۰/۵۴۱)	(۰/۵۳۸)	(−۰/۵۶۸)	(−۰/۸۲۸)	(۱/۳۷۰)	(−۰/۶۵۹)	(۰/۲۱۴)
	۲	۰/۳۷۸	۰/۷۱۸	۰/۵۸۸	۰/۵۹۰	۰/۵۶۹	۰/۴۰۷	۰/۱۷۰	۰/۵۰۹	۰/۸۳۰
		(−۰/۸۸۰)	(۰/۳۶۰)	(۰/۵۴۱)	(−۰/۵۳۸)	(۰/۵۶۸)	(۰/۸۲۸)	(−۱/۳۷۰)	(۰/۶۵۹)	(−۰/۲۱۴)
D12S329	۱	۰/۵۵۰	۰/۷۰۳	۰/۳۰۳	۰/۶۳۲	۰/۸۵۹	۰/۷۹۳	۰/۶۱۲	۰/۲۵۸	۰/۱۸۹
		(۰/۵۹۷)	(−۰/۳۸۱)	(۱/۰۳۰)	(۰/۴۷۹)	(−۰/۱۷۷)	(۰/۲۶۱)	(۰/۵۰۷)	(−۱/۱۳۰)	(۱/۳۱۲)
	۲	۰/۵۵۰	۰/۷۰۳	۰/۳۰۳	۰/۶۳۲	۰/۸۵۹	۰/۷۹۳	۰/۶۱۲	۰/۲۵۸	۰/۱۸۹
		(−۰/۵۹۷)	(۰/۳۸۱)	(−۱/۰۳۰)	(−۰/۴۷۹)	(۰/۱۷۷)	(−۰/۲۶۱)	(۰−/۵۰۷)	(۱/۱۳۰)	(−۱/۳۱۲)

جدول۵ . نتایج FBAT در بررسی ارتباط ژنتیکی دو میکروستلایت کروموزوم ۱۶ و میزان HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر در دو نژاد فارس و آذری و ترکیب هر دو نژاد

میکروستلایت	الل	P-value (آماره Z)								
		فارس و آذری			فارس و آذری			فارس و آذری		
		HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر	HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر	HDL-C	تری‌گلیسیرید	دور کمر
D16S2624	۱	۰/۴۶۵	۰/۵۰۲	۰/۵۲۶	۰/۴۵۳	۰/۲۵۵	۰/۴۱۴	۰/۷۸۳	۰/۲۶۹	۰/۸۳۶
		(−۰/۷۲۹)	(۰/۶۷۱)	(۰/۶۳۴)	(−۰/۷۴۹)	(۱/۱۳۷)	(۰/۸۱۵)	(−۰/۲۷۵)	(−۱/۱۰۳)	(−۰/۲۰۶)
	۲	۰/۴۶۵	۰/۵۰۲	۰/۵۲۶	۰/۴۵۳	۰/۲۵۵	۰/۴۱۴	۰/۷۸۳	۰/۲۶۹	۰/۸۳۶
		(۰/۷۲۹)	(−۰/۶۷۱)	(−۰/۶۳۴)	(۰/۷۴۹)	(−۱/۱۳۷)	(−۰/۸۱۵)	(۰/۲۷۵)	(۱/۱۰۳)	(۰/۲۰۶)
D16S3096	۱	۰/۵۳۰	۰/۴۲۶	۰/۶۸۹	۰/۶۸۵	۰/۲۶۳	۰/۸۵۲	۰/۲۸۵	۰/۴۷۰	۰/۷۸۵
		(۰/۶۲۷)	(−۰/۷۹۶)	(۰/۳۹۹)	(۰/۴۰۵)	(−۱/۱۱۹)	(۰/۱۸۵)	(۱/۰۶۷)	(۰/۷۲۲)	(−۰/۲۷۲)
	۲	۰/۵۳۰	۰/۴۲۶	۰/۶۸۹	۰/۶۸۵	۰/۲۶۳	۰/۸۵۲	۰/۲۸۵	۰/۴۷۰	۰/۷۸۵
		(−۰/۶۲۷)	(۰/۷۹۶)	(−۰/۳۹۹)	(−۰/۴۰۵)	(۱/۱۱۹)	(−۰/۱۸۵)	(−۱/۰۶۷)	(−۰/۷۲۲)	(۰/۲۷۲)

بحث و نتیجه‌گیری

این تحقیق بـه کمـک روش FBAT بـه بررسـی ارتبـاط ژنتیکـی بـین چهـار میکروسـتلایت کرومـوزوم ۸، سـه میکروستلایت کروموزوم ۱۱، سه میکروستلایت کروموزوم ۱۲ و دو میکروستلایت کروموزوم ۱۶ با میـزان صـفات HDL-C، تری‌گلیسیرید و دور کمر در دو نژاد فارس و آذری از جمعیت ایرانی پرداخت، به گونه‌ای که بخش‌هـایی از کرومـوزوم ۸ در

Archive of SID

www.SID.ir

هر دو نژاد، ارتباط ژنتیکی معنی‌داری را با میزان صفات HDL-C و تری‌گلیسیرید نشان دادند.

به طور کلی بررسی ارتباط ژنتیکی در روش FBAT دارای دو مرحله است. نخستین مرحله شامل تعریف آماره آزمون مناسب ارتباط ژنتیکی (آماره امتیاز)، با در نظر گرفتن یک مدل ارتباط ژنتیکی بر مبنای مدل‌های خطی تعمیم‌یافته و تعریف یک تابع ربط مناسب برای ایجاد ارتباط بین داده‌های حاصل از ژنوتیپ‌ها و فنوتیپ‌های (صفات) فرزندان خانواده‌ها، و ساختن تابع درست‌نمایی از خانواده توزیع‌های نمایی برای تهیه آماره امتیاز مذکور، می‌باشد. دومین مرحله نیز شامل تعیین توزیع آماره آزمون به دست آمده در مرحله اول، تحت برقراری فرض عدم وجود ارتباط ژنتیکی، با در نظر گرفتن ژنوتیپ فرزندان به عنوان یک متغیر تصادفی و استفاده از محاسبه توزیع الل‌های نشان گرها در این فرزندان و شرطی کردن توزیع مورد انتظار این الل‌ها روی مقدار مشاهده شده فنوتیپ (صفت) مورد مطالعه در اعضای خانواده‌ها و ژنوتیپ نشان گرهای والدین، است. در این روش، آماره آزمون بر اساس تشکیل گروه کنترل به وسیله الل‌های انتقال نیافته و یا بر اساس روش‌های آماره‌های جایگشتی مثل مک‌نمار یا منتال هنزل به دست نمی‌آید. بلکه آماره آزمون بررسی ارتباط ژنتیکی، بر اساس روش آماری کلاسیک و متقارن شرطی کردن روی آماره بسنده‌ای برای متغیرهای مخدوش کننده تحت برقراری فرض صفر محاسبه می‌گردد [۱۰]. از آن‌جا که عمل شرطی کردن، متغیرهای مخدوش کننده را از مطالعه خارج می کند، این روش در برابر مخدوش‌کننده‌هایی مثل بد تعیین کردن (Misspecification) مدل ژنتیکی و یا پدیده لایه‌بندی جمعیتی (Population Stratification) مقاوم خواهد بود [۱۱].

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ توسط هارتاس و همکاران بر روی ۳۱۴ نفر از ۲۴ خانواده مکزیکی و در جهت بررسی ارتباط ژنتیکی سیزده SNP مربوط به ژن‌های USF1، F11R و LOC257106 مستقر در بخش 1q۲۱ از کروموزوم ۱ و میزان تری‌گلیسیرید و HDL-C صورت گرفت، با استفاده از روش FBAT، ارتباط ژنتیکی SNP با کد rs3737787 مربوط به ژن USF1 با میزان HDL-C و میزان تری‌گلیسیرید و ارتباط ژنتیکی rs3737787 با میزان تری‌گلیسیرید معنی‌دار شد [۱۲]. در سال ۲۰۰۸، لداک و همکاران با در اختیار داشتن اطلاعات ژنوتیپی سی و شش SNP مستقر در کروموزوم ۱۷برای ۱۶۹۶ نفر از ۵۸۳ خانواده با نژاد آفریقایی–آمریکایی، ۱۶۴۳ نفر از ۴۱۵ خانواده با نژاد مکزیکی–آمریکایی و ۱۴۰۹ نفر از ۴۹۸ خانواده با نژاد اروپایی–آمریکایی که این SNP ها در ارتباط با ژن APOH هستند، به بررسی ارتباط ژنتیکی میزان صفات HDL-C، LDL-C، تری‌گلیسیرید و کلسترول با این SNP ها با استفاده از روش FBAT پرداختند. در نژاد آفریقایی–آمریکایی، تنها یک SNP با کد rs1544556 با میزان HDL-C ارتباط ژنتیکی معنی‌داری را نشان داد. این در حالی است که ارتباط ژنتیکی هیچ یک از سی و شش SNP با میزان HDL-C در هیچ یک از دو نژاد مکزیکی–آمریکایی و اروپایی– آمریکایی معنی دار نشد. هم‌چنین در نژاد مکزیکی– آمریکایی، تنها ارتباط ژنتیکی SNP با کد rs4791077 با میزان تری‌گلیسیرید معنی‌دار شد [۱۳]. در مطالعه دو مرحله ای که در سال ۲۰۰۸ توسط لی و همکاران با توجه به نتایج حاصل از روش پیوستگی ژنتیکی در بررسی پیوستگی بخشی از کروموزوم ۱۶ (۱۶q۲۳-q۲۴) با میزان HDL-C و با هدف تعیین دقیق‌تر مکان ژنتیکی موثر بر میزان HDL-C روی کروموزوم مذکور انجام گرفت، در مرحله اول، با به کار گیری اطلاعات ژنوتیپی هزار و سیصد و هجده SNP مربوط به ناحیه کروموزومی مد نظر برای ۳۲۲ نفر از ۵۰ خانواده فنلاندی و استفاده از روش FBAT، ارتباط ژنتیکی بیست و پنج SNP مربوط به ژن های ATBF1، CNTNAP4، ADAMTS18، WWOX، MAF و CDH13 معنی‌دار شد. با توجه به نتایج مرحله اول و با اضافه کردن اطلاعات ژنوتیپی ۱۴۴ نفر از ۲۴ خانواده هلندی و ۴۶۷ نفر از ۲۸ خانواده فرانسوی به اطلاعات ژنوتیپی مرحله اول، ارتباط ژنتیکی SNP با کد شناسایی rs2548861 مربوط به ژن WWOX با میزان HDL-C بالاترین سطح معنی‌داری

Archive of SID
www.SID.ir

را نشان داد [۱۴]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ توسط لو و همکاران روی اطلاعات Genome Wide Scan مربوط به ۲۹۰۶ نفر از ساکنان ایسلند و در بررسی ارتباط ژنتیکی بین SNP های متعلق به نواحی مختلف کروموزوم ها و ۱۵ فنوتیپ انجام شد، با استفاده از روش FBAT، قسمتی از کروموزوم‌های ۴، ۱۱ و ۱۹ با میزان تری‌گلیسیرید و قسمتی از کروموزوم‌های ۵ و ۶ با میزان HDL-C ارتباط ژنتیکی معنی‌داری را نشان دادند. لازم به ذکر است، دو SNP با کد rs4783962 و rs1800775 که با میزان HDL-C ارتباط ژنتیکی معنی داری را نشان دادند، نزدیک به ژن CEPT هستند [۱۵]. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۹ توسط فی‌توسا و همکاران با توجه به نتایج پیوستگی ژنتیکی بین ناحیه کروموزومی ۱۵q۲۱ و میزان HDL-C و حضور ژن LIPC در این ناحیه کروموزومی و در جهت تعیین دقیق‌تر مکان ژنتیکی اثرگذار بر میزان HDL-C انجام شد، اطلاعات ژنوتیپی نوزده SNP مربوط به ژن LIPC در ۲۲۳۸ نفر از ۵۹۱ خانواده سفید پوست شرکت‌کننده در مطالعه قلب فرامینگهام با استفاده از روش FBAT مورد آنالیز ارتباط ژنتیکی قرار گرفتند. بعد از تعدیل HDL-C توسط مقادیر سن و جنس، ارتباط ژنتیکی SNPهایی با کدهای rs261342 و rs261338 با میزان HDL-C معنی‌دار شد [۱۶].

همان‌طور که مشاهده می‌شود مطالعات اندکی در زمینه بررسی ارتباط ژنتیکی میکروستلایت‌ها با سندرم متابولیک و فاکتورهای آن انجام شده است. نتایج مطالعه حاضر در خصوص وجود ارتباط ژنتیکی میکروستلایت D8S514 با میزان HDL-C و میکروستلایت D8S1743 با میزان تری‌گلیسیرید در نژاد فارس و میکروستلایت‌های D8S1132 و D8S1743 با میزان HDL-C در نژاد آذری و میکروستلایت D8S514 با میزان HDL-C و میکروستلایت D8S1743 با میزان تری‌گلیسیرید در ترکیب دو نژاد، در راستای تکامل مطالعات مذکور بوده و تفاوت نتایج این مطالعه و مطالعات قبلی را می‌توان به تفاوت در جوامع و نژادهای مورد بررسی نسبت داد. محدود بودن اطلاعات ژنوتیپی مربوط به نژاد آذری و نسبت تقریباً ۳,۵ برابری اطلاعات ژنوتیپی افراد با نژاد فارس نسبت به افراد با نژاد آذری را می‌توان از کاستی‌های این تحقیق برشمرد، به گونه ای که این امر موجب شده است که نتایج بررسی ارتباط ژنتیکی میزان صفات مد نظر با میکروستلایت‌های منتخب در ترکیب دو نژاد، با نتایج حاصل از همین بررسی در نژاد فارس یکسان شود. این در حالی است که در صورت وجود توازن در تعداد داده‌های ژنوتیپی دو نژاد، بررسی ارتباط ژنتیکی صفات مد نظر در ترکیب دو نژاد، ممکن است به حصول نتایجی متفاوت با نتایج هر یک از نژادها بی‌انجامد. با این وجود، امید است که با یافتن میکروستلایت‌های موثر در میزان تغییرات HDL-C و تری‌گلیسیرید توسط روش مورد استفاده در این مطالعه، راه کارهای مناسبی برای طراحی مطالعات بعدی به منظور انتخاب مناطق کروموزومی جدید و نشانگرهای نزدیک‌تر به ژن‌های مستعدکننده سندرم متابولیک در جمعیت ایرانی فراهم آید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر در اختیار قرار دادن داده‌های مربوط به مطالعه TLGS، کمال تشکر و قدر دانی را به عمل می آوریم. این تحقیق بر گرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد در رشته آمار زیستی است.

منابع

[1] Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Am J Hum Genet 1993; 52: 506-516.

[2] Harrap SB. Where are all the blood-pressure genes? Lancet 2003; 361: 2149-2151.

[3] NCEP. 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 (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.

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

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

Archive of SID

www.SID.ir

[6] Azizi F, Rahmani M, Emami H, Madjid M. Tehran lipid and glucose study: rationale and design. CVD Prevention 2000; 3: 242-247.

[7] Daneshpour MS, Alfadhli S, Houshmand M, Zeinali S, Hedayati M, Zarkesh M, et al. Allele frequency distribution data for D8S1132, D8S1779, D8S514, and D8S1743 in four ethnic groups in relation to metabolic syndrome: Tehran lipid and glucose study. Biochem Genet 2009; 47: 680-687.

[8] Daneshpour MS. The association of the low HDL-C level with 8(q22.1-q24.3), 11(q23.3-q25), 12(q13.12-q15), 16(q23.3-q24.3) Chromosomal region in metabolic syndrome family. [dissertation]. National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology 2009. (Persian).

[9] Lunetta KL, Farone SV, Biederman J, Laird NM. Family based tests of association and linkage using unaffected sibs, covariates and interactions. Am J Hum Genet 2000; 66: 605-614.

[10] Rabinowitz D, Laird N. A unified approach to adjusting association tests for population admixture with arbitrary pedigree structure and arbitrary missing marker information. Hum Hered 2000; 50: 211-223.

[11] Lazzeroni LC, Lange K. A conditional inference framework for extending the transmission/disequilibrium test. Hum Hered 1998; 48: 67-81.

[12] Huertas-Vazquez A, Aguilar-Salinas C, Lusis AJ, Cantor RM, Canizales-Quinteros S, Lee JC, et al. Familial combined hyperlipidemia in mexicans: association with upstream transcription factor 1 and linkage on chromosome 16q24.1. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 1985-1991.

[13] Leduc MS, Shimmin LC, Klos KL, Hanis C, Boerwinkle E, Hixson JE. Comprehensive evaluation of apolipoprotein H gene (APOH) variation identifies novel associations with measures of lipidmetabolisminGENOA. J. Lipid Res 2008; 49: 2648-2656.

[14] Lee JC, Weissglas-Volkov D, Kyttälä M, Dastani Z, Cantor RM, Sobel EM, et al. WW-domain-containing oxidoreductase is associated with low plasma HDL-C levels. Am J Hum Genet 2008; 83: 180-192.

[15] Lowe JK, Maller JB, Pe'er I, Neale BM, Salit J, Kenny EE, et al. Genome-wide association studies in an isolated founder population from the pacific island of kosrae. PLoS Genet 2009; 5: e1000365.

[16] Feitosa MF, Myers RH, Pankow JS, Province MA, Borecki IB. LIPC variants in the promoter and intron 1 modify HDL-C levels in a sex-specific fashion. Atherosclerosis 2009; 204: 171-177.

[17] Laird NM, Horvath S, Xu X. Implementing a unified approach to family-based tests of association. Genet Epidemiol 2000; 19: S36-S42.

پیوست (**Supplement**)

برای آشنایی با روش FBAT، فرض کنید که تعداد N خانواده هسته‌ای در اختیار باشد که این خانواده‌ها با انـدیس i نمـادگـذاری شوند. هر خانواده تعداد ni فرزند دارد که فرزندان هر خانواده با اندیس j نشان داده خواهند شد، به گونه‌ای که $j=1,2,...,n_i$. مقـدار فنوتیپ مورد مطالعه درj امین فرزند i امین خانواده با Yij معرفی شده و تعریف می‌کنیم $\mu_{ij}=E(Y_{ij})$. همچنین فرض کنیـد کـه Xij معرف کُد تعیین شده برای ژنوتیپ نشان‌گر j امین فرزند خانواده i ام باشد. با به کارگیری مدل‌های خطی تعمیم یافته۱ و تعریف رابطه :

$$L_{ij}=\beta_0+\beta_1 X_{ij}$$

و با در نظر گرفتن تابع ربط۲ Lij به صورت تبدیلی از μ_{ij} ، میان تابعی از فنوتیپ فرزندان و ژنوتیپ آن‌ها ارتباط برقرار می‌گـردد. تعیین آماره امتیاز۳ مناسب برای بررسی ارتباط ژنتیکی، نیازمند محاسبه تابع درستنمایی۴ فنوتیپ‌های Yij به شرط ژنوتیـپ‌هـای Xij است. با فرض خانواده توزیع‌های نمایی۵، توزیع دوجمله‌ای برای فنوتیپ‌های کیفی دو حالته و توزیع نرمال برای فنوتیـپ‌هـای کمـی، لگاریتم تابع درستنمایی برای هر دو توزیع احتمال بیان شده به صورت :

$$Log\ell(\beta_0,\beta_1)=\sum_{ij}\left[Y_{ij}L_{ij}-a(L_{ij})\right]$$

خواهد بود به گونه‌ای که $a(L_{ij})$ تابعی از Lij بوده و:

$$\frac{\partial a(L_{ij})}{\partial L_{ij}}=\mu_{ij}$$

1-Generalized linear model

2-Link function

3-Score statistics

4-Likelihood function

5-Exponential Family

Archive of SID

www.SID.ir

بررسی فرض عدم وجود ارتباط ژنتیکی با آزمون فرض $H_0 : \beta_1 = 0$ معادل است. با محاسبه مشتق اول لگاریتم تابع درستنمایی و قرار دادن $\beta_1 = 0$، آماره امتیاز S به صورت :

$$S = \sum_{ij} X_{ij}\left(Y_{ij} - \mu\right)$$

در دست خواهد بود. پارامتر μ را مقدار تعادل۶ می‌نامند. این پارامتر تابعی از ژنوتیپ نشان‌گرها نبوده اما به پارامترهای اغتشاش

که در مدل ارتباط ژنتیکی در نظر گرفته نشده‌اند وابسته خواهد بود. تعیین نادرست این پارامتر باعث ایجاد اریبی۷ در آماره آزمون نمی‌شود، اما انتخاب مقدار صحیحی برای این پارامتر منجر به افزایش کارایی۸ آماره آزمون S خواهد شد[۱]. در صورت کامل بودن داده‌های مربوط به ژنوتیپ والدین، توزیع آماره S تحت برقراری فرض عدم وجود ارتباط ژنتیکی و با استفاده از توزیع شرطی جایگشتی۹ الل‌های فرزندان به شرط مقدار فنوتیپ مورد مطالعه در تمام افراد موجود در خانواده‌ها و ژنوتیپ والدین به دست خواهد آمد. در این شرایط توزیع مذکور از اصل جدایی۱۰ مندل پیروی خواهد کرد. توزیع آماره S در صورت وجود هر گونه ساختاری از ژنوتیپ‌های مفقود شده والدین، توسط الگوریتم FBAT و با در نظر گرفتن ژنوتیپ مشاهده شده والدین و ساختار ژنوتیپی فرزندان، به عنوان آماره بسنده۱۱ای برای ژنوتیپ‌های مفقود شده و شرطی کردن روی مقدار فنوتیپ مشاهده شده در اعضای خانواده، ژنوتیپ موجود والدین و آماره بسنده‌ای که برای ژنوتیپ‌های مفقود شده والدین تعریف می‌گردد، محاسبه می‌شود[۲]. با در اختیار بودن توزیع احتمالی آماره S، در صورتی که تعداد خانواده‌های هسته‌ای به اندازه کافی بزرگ باشد، می‌توان امید ریاضی و واریانس آماره مذکور را برای هر خانواده و تحت توزیع آن به دست آورده، با معرفی :

$$U = \sum_i \left[S_i - E\left(S_i\right)\right]$$

و به کارگیری تقریب نرمال، آماره آزمون :

$$Z = \frac{U}{\sqrt{\sum_i Var\left(S_i\right)}}$$

را برای بررسی ارتباط ژنتیکی به کار بست. لازم به ذکر است که Z برای هر یک از الل‌های نشان‌گرهای مورد بررسی محاسبه شده و تحت برقراری فرض عدم وجود ارتباط ژنتیکی از توزیع نرمال استاندارد پیروی می‌کند[۳].

Archive of SID

منابع

[1] Lunetta KL, Farone SV, Biederman J, Laird NM. Family based tests of association and linkage using unaffected sibs, covariates and interactions. Am J Hum Genet 2000; 66: 605-614.

[2] Rabinowitz D, Laird N. A unified approach to adjusting association tests for population admixture with arbitrary pedigree structure and arbitrary missing marker information. Hum Hered 2000; 50: 211-223.

[3] Laird NM, Horvath S, Xu X. Implementing a unified approach to family-based tests of association. Genet Epidemiol 2000; 19: S36-S42.

6-Offset value

7-Bias

8-Efficiency

9-Conditional permutation distribution

10-Principle of segregation

11-Sufficient statistics

www.SID.ir

Genetic association of selected microsatellite with some metabolic syndrome components in Iranian Fars and Azari families

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

1 - Dept. of biostatistics, Faculty of Paraclinical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

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

4 - Endocrine research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

(Received: 9 Jul 2011 Accepted: 25 Jan 2012)

Introduction: Family base association test (FBAT) is widely used in study of genetic association of allele of genetic markers and different phenotype for locating genes locus. The present study attempted to investigate the genetic association of some candidate microsatellites with HDL-C, triglyceride, and waist in order to find chromosomal area locus of effective genes in metabolic syndromes in Persian and Azari people of Iran.

Materials and Methods: in this study 107 families were selected from participants in Tehran Lipid and Glucose Study. Each family had at least one member with metabolic syndrome (according to ATP III) and at least two members with reduced HDL-C level. The genetic association of HDL-C, triglyceride, and waist with some candidate microsatellites in chromosome 8, 11, 12, and 16 was studied using FBAT.

Results: the data covered 107 families consisting of 483 individuals. For Persian individuals, study of Chromosome 8 revealed significant association between D8S514 and HDL-C and between D8S1743 and triglyceride ($P<0.05$). For Azari individuals, association of D8S1132 and D8S1743 in Chromosome 8 to HDL-C was significant ($P<0.05$).

Discussion: FBAT is robust against confounders such as misspecification of genetic models and population stratification. By finding microsatellites affecting HDL-C, triglyceride, and waist, the results found in this study may be helpful in determining predisposing genes in metabolic syndrome.

Key words: FBAT, Microsatellite, HDL-C, Triglyceride, Metabolic syndrome

* Corresponding author: Fax: +98 21 22707347; Tel: +98 09126350910
nima_ingwie@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir