

تحلیل پیوستگی ژنتیکی میزان HDL-C در بین ۹۱ خانواده ایرانی مبتلا به سندرم متابولیک با روش‌های رگرسیونی Haseman-Elston

حمید علوی مجد^۱، مهدی اکبرزاده^۲، یدالله محرابی^۳، مریم السادات دانشپور^۴، فریدون عزیزی^۵

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۹/۳/۱۰

تاریخ اعلام وصول: ۸۸/۱۱/۲۵

چکیده

سابقه و هدف: یکی از اهداف علم اپیدمیولوژی ژنتیک یافتن دقیق مکان ژنتیکی در ارتباط با یک فنوتیپ خاص است. گام موثر در این مسیر پر فراز و نشیب، تحلیل پیوستگی ژنتیکی این فنوتیپ‌ها و نزدیک شدن به مکان ژنی آنهاست. روش آماری رایج جهت تحلیل پیوستگی ژنتیکی فنوتیپ‌های کمی روش‌های رگرسیونی Haseman-Elston (یا HE) است که در حال حاضر هفت نوع از این روش‌ها به‌طور رایج مورد کاربرد است. تغییرات HDL-C یکی از فنوتیپ‌های تعیین‌کننده سندرم متابولیک است. هدف از نگارش این مقاله ارائه روش آماری مناسب برای تحلیل پیوستگی ژنتیکی صفات کمی و تعیین نواحی ژنی موثر در کاهش HDL-C به کمک میکروستلایت‌ها در جمعیت ایرانی، مقایسه نتایج تحلیل پیوستگی ژنتیکی با روش‌های متفاوت HE می‌باشد.

مواد و روش‌ها: افراد مورد بررسی در این مطالعه از بین شرکت‌کنندگان در مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شده‌اند که شامل ۹۱ خانواده ایرانی (۴۹۳ نفر، ۲۳۴ مرد و ۲۵۹ زن)، بوده و انتخاب آنها به این صورت بوده است که حداقل یک نفر از اعضای آنها مبتلا به سندرم متابولیک (طبق معیار ATP III) و حداقل دو نفر از اعضای آنها دچار کاهش HDL-C بودند، انتخاب شدند. تکثیر ۱۲ قطعه مختلف در ۴ ناحیه کروموزومی افراد با استفاده از تکنیک Fragment Analysis انجام گردید. تحلیل پیوستگی ژنتیکی صفت HDL-C با روش‌های رگرسیونی oHE, sHE, rHE, w₂, w₃, w₄ و tHE انجام شد. همچنین نتایج متغیرهای کمی به صورت (انحراف معیار) میانگین ارائه، سطح معنی‌داری، ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. در حین تحلیل از نرم‌افزارهای مختلفی استفاده شد که عبارت بودند از: PowerMarker، Excel، SPSS، power.HE و S.A.G.E.

یافته‌ها: (انحراف معیار) میانگین HDL-C در کل افراد برابر ۴۱/۱۱ (۱۱/۰۱) mg/dl بود. همچنین نتایج حاصل از ۷ روش رگرسیونی HE نشان داد که در ۴ روش پیوستگی ژنتیکی معنی‌داری بین مکان ژنتیکی میزان HDL-C با مارکر D11S1998 را در بین خانواده‌های ایرانی مبتلا به سندرم متابولیک وجود دارد (P<۰/۰۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری: تحلیل‌ها نشان دادند که هرچه توان آماری روش‌های رگرسیونی HE از لحاظ تئوری بیشتر می‌شود، نتایج نزدیک‌تر می‌شوند. یافتن این ناحیه ژنی توسط روش‌های مذکور می‌تواند راهکار مناسبی برای طراحی مطالعات بعدی به منظور یافتن ژن‌های مستعدکننده کاهش HDL-C باشد.

کلمات کلیدی: سندرم متابولیک، HDL-C، میکروستلایت، روش‌های رگرسیونی Haseman-Elston.

۱- دانشیار، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی، گروه آمارزیستی
۲- کارشناس ارشد آمارزیستی، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی، گروه آمارزیستی، مشاور مرکز تحقیقات طب نظامی دانشگاه علوم پزشکی ارتش
۳- استاد، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده بهداشت، گروه اپیدمیولوژی
۴- پژوهشگر، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتری ژنتیک ملکولی
۵- استاد، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، (نویسنده مسؤل)
تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۱۲۵۰۰ آدرس الکترونیک: Azizi@endocrine.ac.ir

مقدمه

۰/۰۵، توان آزمون ۸۰ درصد و وراثت پذیری ۰/۴۰۳ و همبستگی مانده‌های مدل فالکونر برابر ۰/۳، حداقل حجم نمونه مورد نیاز با استفاده از این روش برابر با ۲۴۶ sib-pair محاسبه گردید. تکثیر ۱۲ قطعه مختلف (جدول ۲) در ۴ ناحیه کروموزومی با استفاده از تکنیک Fragment Analysis انجام شد.

روش‌های آماری

اصل مهم در تحلیل پیوستگی با روش رگرسیونی Haseman-Elston اصل تشابه، یا تسهیم آلل‌ها به صورت (Allele Sharing Identical By Descent) IBD است. اولین مدل رگرسیونی در این رابطه در سال ۱۹۷۲ توسط هاسمن (Haseman) و الستون (Elston) (۸) بیان شد و به صورت زیر است:

$$E(y_j | \pi_j) = \alpha + \beta \pi_j \quad (1)$$

که در آن $y_j = (x_{1j} - x_{2j})^2$ است که مقدار صفت (میزان sib HDL-C) t در sib-pair زام با x_{ij} نشان داده شده است. همچنین $\beta = -2\sigma_e^2$ و $\alpha = (\sigma_e^2 + 2\sigma_g^2)$ این نتایج حتی زمانی که غالب بودن بین الل‌ها وجود داشته باشد نیز صحیح است (۸). با فرض وجود پیوستگی ژنتیکی بین دو مکان ژنی مفروض، هرچه احتمال رخداد IBD مربوط به دو آلل در آن دو مکان بیشتر باشد، اختلاف صفت کمی مورد نظر در بین sib-pair کمتر می‌شود. به عبارتی نزدیک بودن تشابه ژنتیکی، تشابه فتوتیپی بیشتر را نتیجه خواهد داد. بر همین اساس می‌توان فرض $\beta = 0$ را با استفاده از آزمون تک‌دامنه‌ای t آزمون کرد، زیرا اگر فرض $\beta < 0$ معنی دار شود، پیوستگی بین مکان صفت مورد نظر و نشانگر پذیرفته می‌شود. این روش به روش (oHE: original HE) معروف است. بعد از ارائه این روش به آن اشکال‌هایی وارد شد و پس از آن روش‌های جدیدتری طی مقالات متعدد بیان شد که در این مقاله این روش‌ها با علامات اختصاری sHE، rHE، W₂، W₃، W₄ و the نشان داده شده است. در روش oHE متغیر پاسخ مربع وزنی اختلاف صفت مورد بررسی در بین sib pair هاست، که در آن وزن‌ها ضرایب همبستگی مانده‌های مدل رگرسیونی اولیه (متغیر پاسخ بدون وزن) است، اما در روش sHE متغیر پاسخ مربع وزنی مجموع

تکمیل طرح پروژه ژنوم انسانی (Human genome project) منابع بسیاری را برای مطالعه ژنتیک بیماری‌ها فراهم کرده است. اما تکمیل این طرح انتهای این فرایند نخواهد بود، در واقع نقطه شروع است. آنچه هم‌اکنون باقی مانده است، تعیین ژن‌های تعیین کننده صفات، تغییرات آنها در جامعه و اینکه این ژن‌ها چگونه با سایر عوامل اثرات متقابل دارند، می‌باشد.

سندرم متابولیک یک فنوتیپ مرکب است که جهت شناسایی آن از بررسی تغییر عوامل مختلفی مانند افزایش تری گلیسرید، فشار خون، قند خون ناشتا، دور کمر و کاهش HDL-C استفاده نمود (۱). ۳۲ درصد از افراد ایرانی مبتلا به این سندرم می‌باشند (۲). این بیماری با افزایش ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی همراه می‌باشد. فراوان‌ترین فنوتیپ این سندرم کاهش HDL-C است. برای شناسایی دلیل کاهش HDL-C نیاز به شناسایی ژن‌های اثر گذار بر متابولیسم آن می‌باشد.

استفاده از روش‌های رگرسیونی Haseman-Elston (یا به اختصار HE) در تحلیل پیوستگی صفات کمی بسیار رایج است. اولین دلیل رایج شدن این روش‌ها، عدم نیاز آنها به تعیین مدل ژنتیکی، فراوانی‌های آللی (Allele frequency) و نفوذها (Penetrance) به عنوان پارامترهای مدل برای بررسی فنوتیپ‌های صفت مورد بررسی است (۳). دومین دلیل آن است که نسبت به انحراف از فرض نرمال بودن، استوار است (۴).

مواد و روش‌ها

جامعه مورد بررسی و حجم نمونه: افراد مورد مطالعه از میان شرکت کنندگان 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 حداقل یک نفر از افراد آن علایم سندرم متابولیک و حداقل دو نفر از اعضای آن دچار کاهش HDL-C بودند، انتخاب گردیدند. معیار انتخاب افراد بر اساس تعریف ۳ ATP می‌باشد (۵). در این مطالعه حجم نمونه با استفاده از فرمول مطرح شده توسط الیور هادیک (Oliver Hädike) و همکاران (۶) به دست آمده است. برای محاسبه حجم نمونه، از برنامه Power.HE در نرم‌افزار R استفاده شده است (۷). با در نظر گرفتن سطح معنی داری

۱۶ و نرم افزار PowerMarker ویرایش ۳،۲۵ (۷) در آماده سازی داده ها و در نهایت از نرم افزار (S.A.G.E: Statistical Analysis for Genetic Epidemiology) ویرایش ۶،۰،۱ جهت انجام آنالیزهای رگرسیونی HE استفاده شده است.

یافته ها

۹۱ خانوار که شامل ۴۹۳ نفر (۲۳۴ نفر مرد و ۲۵۹ نفر زن)، دارای اطلاعات کاملی از مارکرها، متغیر پاسخ و متغیرهای مستقل جهت انجام آنالیز پیوستگی بوده اند. از این میان ۲۳۱ نفر Founder (شخصی در خانواده که والدین او مشخص نیست و حداقل یک فرزند در خانواده دارد) و ۲۶۲ نفر Non-founder (شخصی در خانواده که والدین او مشخص اند) بوده اند. همچنین اطلاعات مربوط به روابط خانوادگی در بین خانواده ها در جدول (۱) آمده است.

(انحراف معیار) میانگین HDL-C در کل افراد برابر $111/01$ mg/dl (۴۴/۴۱، در بین مردان $9/80$ mg/dl) و در بین زنان $47/35$ (۱۱/۲۲) dl است. همچنین در نتایج حاصل از ۷ روش رگرسیونی HE، ۴ روش (SHE، W3، W4، tHE) پیوستگی ژنتیکی معنی داری بین مکان ژنتیکی ژن های مستعدکننده HDL-C با مارکر D11S1998 را در بین خانواده های ایرانی مبتلا به سندرم متابولیک نشان می دهد ($P < 0/05$) و ۳ روش دیگر (rHE، oHE، W2) پیوستگی ژنتیکی معنی داری بین مکان ژنتیکی ژن های مستعدکننده HDL-C با مارکرهای موجود را نشان نمی دهند ($P > 0/05$). این نتایج در جدول (۲) آمده است.

جدول ۱- روابط خانوادگی در جمعیت مورد مطالعه

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

تصحیح شده (با میانگین صفت در خانوار) صفت مورد بررسی در بین sib pair هاست (۹). اشکالی که در هر یک از این روش ها وجود دارد، این است که از تمام اطلاعات موجود در مقادیر صفت مورد بررسی استفاده نمی کند و ممکن است مقداری از اطلاعات در مورد هر sib-pair نادیده گرفته شود (۱۰). لذا نتایج حاصل از این دو روش، چندان قابل اطمینان نیست. اما در روش های W3، rHE، W4 و W2 اطلاعات حاصل از دو روش oHE و sHE ادغام شده اند، اما نحوه ادغام این روش ها متفاوت بوده است. در روش rHE حاصل ضرب متقاطع مرکزی شده با میانگین مقادیر صفت (Mean-corrected cross-product trait) به عنوان متغیر پاسخ در نظر گرفته شده است (۱۱). در روش های وزنی نیز از مانده های رگرسیونی مدل های oHE و sHE بصورت وزنی استفاده شده است. بدین صورت که در W2 از متغیرهای پاسخ در مدل های oHE و sHE با وزن واریانس مانده های مدل رگرسیونی (۱۲)، در روش W3 از مجموع وزنی متغیرهای پاسخ در مدل های oHE و sHE استفاده می کنند. در روش W4 نیز از وزن های روش W3 استفاده می کند، اما آنرا با استفاده از ضرایب همبستگی بین مقادیر مانده های رگرسیونی مدل های oHE و sHE تصحیح می کند. لذا توان آماری W4 بیشتر از روش های W2 و W3 است (۱۳). روش tHE نیز به صورت دوسطحی انجام می شود و اثر آنالیز در سطح افراد و سطح شجره نامه به صورت جدا در نظر گرفته می شوند و به عبارتی اثر پلی ژنیک و محیط نیز در مدل در نظر می شود، لذا توان این روش از روش های دیگر نیز بیشتر است (۱۴). شایان ذکر است که در تمامی این روش ها، در محاسبه متغیر پاسخ (z)، از میانگین "بهترین پیش بینی کننده نااریب خطی" یا (BLUP: Best Linear Unbiased Predictor) استفاده شده است، مدل های رگرسیونی مورد نظر با متغیرهای سن و جنس تعدیل شده اند. همچنین نتایج متغیرهای کمی به صورت (انحراف معیار) میانگین ارائه و سطح معنی داری، ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. جهت محاسبه P-value روش جایگشت (Permutation)، تعداد تکرارها حداقل ۱۰۰۰۰ و حداکثر ۱۰۰۰۰۰ در نظر گرفته شده است نرم افزارهای مورد استفاده: در مطالعه حاضر از نرم افزارهای مختلفی استفاده شد: برنامه power.HE در نرم افزار R ویرایش ۲،۱۰،۰ جهت تعیین حجم نمونه، نرم افزارهای Excel ویرایش ۲۰۰۷، SPSS ویرایش

جدول ۲- مقادیر p-value حاصل از روش‌های رگرسیونی HE

روش‌های رگرسیونی HE							مارکرها
tHE	W4	W3	W2	rHE	sHE	oHE	
۱/۰۰۰	۰/۹۷۸	۰/۹۷۸	۰/۹۵۶	۰/۹۶۳	۰/۹۲۱	۰/۹۶۶	D8S1132
۱/۰۰۰	۰/۹۴۷	۰/۹۴۷	۰/۸۵۶	۰/۸۸۹	۰/۹۲۳	۰/۸۱۷	D8S1779
۰/۳۹۰	۰/۳۴۳	۰/۳۴۳	۰/۲۰۳	۰/۲۱۳	۰/۴۵۱	۰/۲۵۵	D8S514
۰/۲۵۰	۰/۷۶۱	۰/۷۶۱	۰/۸۱۰	۰/۸۳۴	۰/۷۲۵	۰/۷۰۳	D8S1743
۰/۰۱۲*	۰/۰۴۲*	۰/۰۴۲*	۰/۲۹۶	۰/۱۵۱	۰/۰۳۶*	۰/۳۸۳	D11S1998
۱/۰۰۰	۰/۷۸۵	۰/۷۸۵	۰/۷۳۴	۰/۶۶۶	۰/۷۰۱	۰/۷۶۶	D11S934
۱/۰۰۰	۰/۶۸۳	۰/۶۸۳	۰/۲۳۷	۰/۳۶۹	۰/۸۰۳	۰/۲۰۴	D11S1304
۰/۳۳۷	۰/۳۵۶	۰/۳۵۶	۰/۵۵۲	۰/۴۳۶	۰/۲۴۴	۰/۶۹۴	D12S1632
۰/۱۱۶	۰/۱۰۹	۰/۱۰۹	۰/۱۷۸	۰/۱۶۲	۰/۱۷۴	۰/۱۸۳	D12S96
۰/۱۵۱	۰/۱۰۰	۰/۱۰۰	۰/۱۸۳	۰/۱۷۴	۰/۱۵۸	۰/۱۶۳	D12S329
۰/۲۱۰	۰/۳۲۹	۰/۳۲۹	۰/۰۹۲	۰/۱۲۱	۰/۵۶۰	۰/۰۸۶	D16S2624
۰/۱۹۵	۰/۶۲۳	۰/۶۲۳	۰/۷۵۱	۰/۷۶۶	۰/۵۳۶	۰/۶۹۱	D16S3096
۰/۰۰۰**	۰/۸۴۶	۰/۸۴۶	۰/۱۸۴	۰/۴۴۷	۰/۳۲۸	۰/۱۷۹	سن
۰/۰۰۳**	۰/۳۲۱	۰/۳۲۱	۰/۰۹۵	۰/۱۱	۰/۷۴۱	۰/۰۸۹	جنسیت

*: p-value < ۰/۰۵

**: از آنجایی که در روش tHE کووریت‌های سن و جنس در سطح یک (سطح افراد) و مارکرها در سطح دوم (سطح شجره‌نامه) وارد مدل می‌شوند، لذا p-value نوشته شده در این جا، مربوط به سطح افراد است.

بحث و نتیجه‌گیری

ژن‌های مستعدکننده HDL-C متفاوت بوده، به صورتی که هر چه توان آماری روش‌های مورد استفاده از لحاظ تئوری بیشتر می‌شود، این نتایج نزدیک‌تر شده‌اند، همچنین شدت معنی‌داری روش tHE نیز بیشتر از روش‌های دیگر شده است. یافتن این ناحیه ژنی توسط این روش‌ها می‌تواند راهکار مناسبی برای طراحی مطالعات بعدی به منظور یافتن ژن‌های مستعدکننده کاهش HDL-C باشد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی به خاطر در اختیار قرار دادن داده‌های مربوط به مطالعه TLGS، از آقای پروفسور رابرت الستون (Robert Elston) به خاطر در اختیار قرار دادن نرم‌افزار ارزشمند S.A.G.E. کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آوریم.

نتایج حاصل از ۴ روش (tHE، W4، W3، sHE) پیوستگی ژنتیکی معنی‌داری بین مارکر D11S1998 و مکان ژنتیکی ژن‌های مستعدکننده HDL-C در بین خانواده‌های ایرانی مبتلا به سندرم متابولیک وجود دارد. در مطالعه دیگری توسط کورت (Kort) و همکاران در سال ۲۰۰۰ ارتباط این ناحیه با تغییرات HDL-C را نشان داده‌اند. ناحیه به دست آمده در این مطالعه ۱/۷ Mbp با ژن کد کننده کلاستر ژنی آپولیپوپروتئین‌های APOA1/C3/A4/A5 فاصله دارد (۱۵). مطالعه دیگری در دسامبر سال ۲۰۰۹ توسط بیکر (Baker) و همکاران بر ۷۰۰ نفر با ۱۰۵۲ sib-pair از ۳۳۴ خانواده مربوط به مطالعه قلب فارمینگهام و با روش tHE در مورد مولفه‌های سندرم متابولیک انجام شد. در این مطالعه به ناحیه کروموزومی ۱۱ در مورد مکان ژنتیکی ژن‌های مستعدکننده HDL-C رسیده‌اند (۱۶). نتایج حاصل از روش‌های آماری متفاوت در یافتن مکان ژنتیکی

References

- 1- Tautz D. Notes on the definition and nomenclature of tandemly repetitive DNA sequences. *Exs.* 1993;21: 8-67.
- 2- Guyer MS, Collins FS. The Human Genome Project and the future of medicine. *Am J Dis Child.* 1993;147 (11): 1145-52.
- 3- Aberg K, Dai F, Sun G, Keighley E, Indugula SR, Bausserman L, et al. A genome-wide linkage scan identifies multiple chromosomal regions influencing serum lipid levels in the population on the Samoan islands. *J Lipid Res.* 2008;49 (10): 2169-78.
- 4- Choudhury K, McQuillin A, Puri V, Pimm J, Datta S, Thirumalai S, et al. A genetic association study of chromosome 11q22-24 in two different samples implicates the FXYP6 gene, encoding phosphohippolin, in susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2007;80 (4): 664-72.
- 5- Kathiresan S, Manning AK, Demissie S, D'Agostino RB, Surti A, Guiducci C, et al. A genome-wide association study for blood lipid phenotypes in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet.* 2007;8 Suppl 1: S17.
- 6- 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 (1): 29-37.
- 7- Xing C. Topics in Multipoint Linkage and Association Analysis. Cleveland, Ohio: CASE WESTERN UNIVERSITY; 2007.
- 8- Wang T. Extensions of Haseman-Elston regression for linkage analysis. Cleveland, Ohio: CASE WESTERN UNIVERSITY; 2006.
- 9- Azizi F, Emami H, Salehi P, Ghanbarian A, Mirmiran P, Mirbolooki M, et al. Cardiovascular risk factors in the elderly: the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Cardiovasc Risk.* 2003;10 (1): 65-73.
- 10- 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 (19): 2486-97.
- 11- Hädike O, Pahlke F, Ziegler A. A General Approach for Sample Size and Power Calculations Based on the Haseman-Elston Method. *Biometrical Journal.* 2008;50 (2).
- 12- Hädike O. Power.HE. 1.2 ed: Universität Lübeck - Institut für Medizinische Biometrie und Statistik; 2007.
- 13- Haseman JK, Elston RC. The investigation of linkage between a quantitative trait and a marker locus. *Behavior Genetics.* 1972;2 (1): 3-19.
- 14- Allison DB, Fernández JR, Heo M, Beasley TM. Testing the robustness of the new Haseman-Elston quantitative-trait loci-mapping procedure. *The American Journal of Human Genetics.* 2000;67 (1): 249-52.
- 15- Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *American Journal of Human Genetics.* 1980;32 (3): 314.
- 16- Elston RC, Buxbaum S, Jacobs KB, Olson JM. Haseman and Elston revisited. *Genetic epidemiology.* 2000;19 (1).
- 17- Sham PC, Purcell S. Equivalence between Haseman-Elston and variance-components linkage analyses for sib pairs. *The American Journal of Human Genetics.* 2001;68 (6): 1527-32.
- 18- Shete S, Jacobs KB, Elston RC. Adding further power to the Haseman and Elston method for detecting linkage in larger sibships: weighting sums and differences. *Hum Hered.* 2003;55 (2-3): 79-85.
- 19- Visscher PM, Hopper JL. Power of regression and maximum likelihood methods to map QTL from sib-pair and DZ twin data. *Annals of human genetics.* 2002;65 (06): 583-601.
- 20- Wright FA. The phenotypic difference discards sib-pair QTL linkage information. *American Journal of Human Genetics.* 1997;60 (3): 740.
- 21- Xu X, Weiss S, Wei LJ. A unified Haseman-Elston method for testing linkage with quantitative traits. *The American Journal of Human Genetics.* 2000;67 (4): 1025-8.
- 22- Elston RC. *Statistical Analysis for Genetic Epidemiology (S.A.G.E).* 6.0.1 ed. Cleveland, Ohio: Department of Epidemiology and Biostatistics, Case Western Reserve University; 2009.
- 23- Wang T, Elston RC. Two-level Haseman-Elston regression for general pedigree data analysis. *Genetic Epidemiology.* 2005;29 (1).
- 24- Wang T, Elston RC. Regression-based multivariate linkage analysis with an application to blood pressure and body mass index. *Annals of Human Genetics.* 2007;71 (1): 96-106.
- 25- 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 (6): 1845-56.
- 26- Baker A, Goodloe R, Larkin E, Baechle D, Song Y, Phillips L, et al., editors. *Multivariate association analysis of the components of metabolic syndrome from the Framingham Heart Study.* BioMed Central Ltd. 2009.

Genetic Linkage Analysis of HDL-C in 91 Iranian families with metabolic syndrome with Haseman-Elston Regression methods

Alavi Majd. A; PHD¹, Akbarzadeh. M; MSc², Mehrabi. Y; PHD³, Daneshpour. M.S; PHD⁴, *Azizi. F; MD⁵

Received: 14 Feb 2010

Accepted: 31 May 2010

Abstract

Background: Metabolic Syndrome (Mets) is a common phenotype, which is affected on 32% of Iranian population. It is associated with an increased risk for cardiovascular disease. Low HDL-C is the most frequent phenotype in this disease.

Materials and Methods: In this study in order to find some chromosomal region in related to the HDL-C in families with metabolic syndrome, twelve microsatellite markers were investigated in 91 families and done the Haseman-Elston Regression methods (oHE, sHE, rHE, W2, W3, tHE). Finally, the results of these methods are compared. For analysis of the data, these softwares were used: power.HE (in R), Excel, PowerMarker, SPSS, S.A.G.E.

Results: In results of 4 methods, from these 7 methods, genetic linkage of HDL-C is significant with D11S1998 marker ($p < 0.05$).

Conclusion: Other studies also show this result. These results can help me in future studies in Iranian population. Results show in which theoretical power of these methods is better, the empirical significance become less and this is an evidence for accepting significant linkage between D11S1998 marker and location of HDL-C gene.

Keywords: Metabolic Syndrome, HDL-C, microsatellite, Haseman-Elston Regression methods

1- Associate Professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences , Faculty of Paraclinical Sciences, Dept. of Biostatistic, Tehran, Iran.

2- MSc. in Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences , Faculty of Para Medicin Sciences, Dept. of Biostatistic, Tehran, Iran.

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

4- Researcher, Shahid Beheshti University of Medical Sciences , Research Institute for Endocrine Sciences, Tehran, Iran.

5- (*Corresponding author) Professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences , Research Institute for Endocrine Sciences, Tehran, Iran. Tel: 021-22412500 E-mail: Azizi@endocrine.ac.ir