مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی پانزدهم، شماره‌ی ۴، صفحه‌های ۳۵۹ ـ ۳۵۲ (آبان ۱۳۹۲)

مقاله‌ی پژوهشی

شناسایی اثرات متقابل برخی پلی‌مورفیسم‌های ژنی موثر بر سطح پایین HDL در طول زمان با استفاده از رگرسیون منطقی انتقال: مطالعه‌ی قند و لیپید تهران

دکتر پروین سربخش[۱]، دکتر یدالله محرابی[۲]، دکتر مریم‌السادات دانشپور[۳]، دکتر فرید زایری[۴]، مریم زرکش[۵]، دکتر فریدون عزیزی[۶]

۱) گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۲) گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۳) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۴) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۵) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۶) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: تهران، ولنجک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده‌ی بهداشت، گروه اپیدمیولوژی، دکتر یدالله محرابی؛ e-mail: ymehrabi@gmail.com

چکیده

مقدمه: با توجه به ارتباط بین لیپوپروتئین باچگالی بالا (HDL) و بیماری‌های قلبی ـ عروقی، شناسایی عوامل موثر بر سطح کلسترول ـ HDL می‌تواند در کاهش ابتلا به این بیماری‌ها موثر باشد. علاوه بر عوامل بیوشیمی و محیطی، تقابل‌های ژنتیکی نیز بر میزان کلسترول ـ HDL تاثیرگذارند. با توجه به وابسته بودن تاثیر پلی‌مورفیسم‌ها به زمان، بررسی اثر تقابل‌های ژنی روی کلسترول ـ HDL در طول زمان نیز دارای اهمیت است. در این مقاله با بسط رگرسیون منطقی به داده‌های طولی دوحالتی، مدل "رگرسیون منطقی انتقال" معرفی، و به وسیله‌ی آن اثرات متقابل پلی‌مورفیسم‌های موثر بر کلسترول ـ HDL در طول زمان بررسی گردید. مواد و روش‌ها: داده‌های طولی ۳۲۹ نفراز شرکت‌کنندگان سه فاز مطالعه‌ی قند و لیپید تهران به منظور بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌ها و سایر عوامل خطرساز با سطح پایین کلسترول ـ HDL درطول زمان با استفاده از مدل پیشنهادی تحلیل شدند. یافته‌ها: ترکیب منطقی داشتن اندازه‌ی دور کمر بالا و تری‌گلیسرید بالا با نسبت شانس ۲/۲۹ و فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪ (۳/۴۸ و ۱/۵۱) تاثیر معنی‌داری بر سطح HDL داشت. هم‌چنین افرادی که در فاز دوم مطالعه دارای ژنوتایپ +/+ برای ژن ApoA1M1 یا CC برای ژن ApoCIII بودند، شانس بیشتری برای داشتنHDL پایین داشتند [نسبت شانس: ۲/۳۰، فاصله اطمینان ۹۵٪: (۲/۹۹ و ۱/۷۷)]. مردان با فشار خون بالا یا افرادی با ژنوتیپ AA برای ژن SRB1 شانس کمتری برای داشتنHDL پایین داشتند [نسبت شانس: ۰/۳۸ فاصله‌اطمینان ۹۵٪: (۰/۵۹ و ۰/۲۵)]. نتیجه‌گیری: با توجه به لزوم شناسایی تقابل‌های ژنی در مطالعات ژنتیکی و نیز اهمیت بررسی این تقابل‌ها در طول زمان، مدل رگرسیون منطقی انتقال معرفی و برای بررسی تقابل‌های ژنی موثر بر سطح HDL در طول زمان استفاده شد.

واژگان کلیدی: رگرسیون منطقی، اثرمتقابل، داده‌های طولی، مدل انتقالی، پلی‌مورفیسم، HDL

دریافت مقاله: ۹۲/۱/۱۷- دریافت اصلاحیه: ۹۲/۲/۲۳ ـ پذیرش مقاله: ۹۲/۲/۲۵

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-14]

مقدمه

شیوع بالای بیماری‌های قلبی ـ عروقی به عنوان اولین عامل مرگ و میر در جهان زمینه‌ساز انجام پژوهش‌هایی با هدف تشخیص، پیش‌گیری و درمان مبتلایان به این بیماری‌ها گردیده است. شواهد نشان داده که میزان لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL[i]) در خون محیطی ارتباط مستقیمی با خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی ـ عروقی دارد[۱] بنابراین بررسی و شناسایی عوامل موثر بر سطح این چربی می‌تواند در کاهش ابتلا افراد به بیماری‌های قلبی موثر باشد. عوامل متعددی از جمله تغذیه، فعالیت فیزیکی و استعمال دخانیات در کنترل سطح کلسترول ـ HDL موثر هستند. علاوه بر عوامل یاد شده، تغییرات ژنتیکی یا پلی‌مورفیسم‌ها نیز می‌تواند بر تنظیم میزان کلسترول ـ HDL تاثیرگذار باشند که این ژن‌ها کدکننده‌ی ترکیباتی هستند که در سوخت و ساز کلسترول ـ HDL تاثیر گذار می‌باشند. پلی‌مورفیسم ژن‌هایی مانند ApoA1M1،Apo A1M2 ،ApoB، Apo AIV، ApoCIII، ABCA1، SRB1 و ApoE با سطح HDL خون ارتباط نشان داده‌اند.[۲-۱۰]

بررسی اثرات پلی‌مورفیسم‌ها بر بیماری همواره آسان نیست زیرا گاهی وجود تقابل خاصی بین پلی‌مورفیسم‌ها سبب بروز بیماری می‌شود و نه خود پلی‌مورفیسم‌ها به تنهایی. در مورد کلسترول ـ HDL نیز علاوه بر اثرات اصلی و تکی این پلی‌مورفیسم‌ها، اثرات متقابل و جمعی بین آن‌ها هم می‌تواند بر میزان کلسترول ـ HDL تاثیرگذار باشد که با روش‌های کلاسیک آماری امکان شناسایی و بررسی چنین تقابل‌های ناشناخته‌ای وجود ندارد. برای شناسایی اثرات متقابل بین پلی‌مورفیسم‌ها که بر سطح کلسترول ـ HDL تاثیرگذار هستند می‌توان از روش رگرسیون منطقی[ii] استفاده نمود.

رگرسیون منطقی یک روش رگرسیونی و کلاس‌بندی تعمیم یافته‌ای است که در آن متغیرهای جدید پیش‌بینی کننده به صورت ترکیبات منطقی از متغیرهای دو حالتی اولیه با استفاده از عملگرهایی منطقی مانند "و[iii]" و "یا[iv]" ساخته و وارد مدل می‌شوند تا ارتباط و تقابل بین متغیرهای مستقل در قالب این ترکیب‌های بولی ظاهر شود جستجو برای یافتن اثرات متقابل با استفاده از الگوریتم جستجوی Simulated Annealing انجام می‌شود.[۱۱-۱۳]

از سوی دیگر، بررسی اثرات اصلی و متقابل پلی‌مورفیسم‌ها روی غلظت HDL در طول زمان با توجه به این‌که تاثیرات ژنی می‌تواند وابسته به گذر زمان باشد، نشان خواهد داد که آیا اثر تغییرات ژنی و برهم‌کنش بین آن‌ها بر سطح کلسترول ـ HDL در طول زمان عوض می‌شود یا خیر، و گذر زمان که نتیجه آن افزایش سن، تغییر عادت‌های زندگی، تغذیه‌ای و فعالیت‌های جسمانی می‌باشد، بر میزان و نوع تاثیر SNPها روی HDL تغییری ایجاد می‌کند یا نه. با توجه به شیوع بالای افزایش لیپید خون در ایران[۱۴] پژوهش‌های متعددی در ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌ها و لیپیدهای خونی در جمعیت ایرانی صورت گرفته، ولی در بیشتر آن‌ها این ارتباط به صورت مقطعی و مجزا و تکی بررسی شده [۱۶، ۱۵، ۸-۶، ۲] و بررسی طولی و نیز اثر دسته جمعی و تقابلی آن‌ها بر HDL بررسی نگردیده است. در این راستا، در پژوهش حاضر با بسط رگرسیون منطقی به داده‌های طولی، مدل "رگرسیون منطقی انتقال"[v] پیشنهاد شد، و به وسیله آن تقابل بین پلی‌مورفیسم‌های موثر بر سطح HDL در طول زمان بعد از تعدیل برای متغیرهای سن، جنسیت، شاخص‌های سندرم متابولیک، سیگار و زمان (فاز زمانی مطالعه‌ی قند و لیپید تهران[vi]) بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر، با توجه به ماهیت داده‌ها، یکی از مدل‌هایی که برای تحلیل داده‌های طولی استفاده می‌شود با عنوان "مدل‌بندی حاشیه‌ای داده‌های طولی دوحالتی با استفاده از زنجیرهای مارکف"[vii] که توسط گونکالوس و همکاران در سال ۲۰۰۸ معرفی شده،[۱۷] به منظور بسط رگرسیون منطقی برای تحلیل داده‌های طولی انتخاب شد. در این مدل برای بیان رفتار وابستگی سریالی[viii] بین مشاهدات پی در پی از نسبت شانس $OR(Y_t, Y_{t-1})$ استفاده می‌شود که Y_t مشاهده در زمان t و Y_{t-1} مشاهده در زمان t-1 است. مدل لجستیک برای احتمال حاشیه‌ای موفقیت در مقابل متغیرهای پیش‌بینی کننده و با در نظر گرفتن مقادیر

i- High density lipoprotein
ii- Logic regression
iii- AND
iv- OR

v- Transition logic regression model
vi- Tehran lipid and glucose study
vii- Marginal modeling of binary longitudinal data using Markov chains
viii- Serial dependence

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-14]

شاخص‌های وابستگی داده شده در زنجیر مارکف مدل‌بندی می‌شود. در پژوهش حاضر، مدل "رگرسیون منطقی انتقال" در قالب مدل رگرسیون منطقی با تابع پیوند $\log itP(Y_{it}=1)=L^{T}{}_{it}\beta$ و استفاده از معیار اطلاع آکائیکه (AIC^{i}) مربوط به مدل انتقال با ساختار وابستگی زنجیر مارکف مرتبه اول[ii] [۱۷] به عنوان تابع امتیاز معرفی شد، به طوری که L_{it} ها ترکیبات منطقی دربرگیرنده‌ی تقابل‌های بین متغیرهای پیش‌بینی‌کننده‌ی دوحالتی X_{it} هستند. بنابراین، الگوریتم جستجوی Annealing ترکیبات منطقی و تقابل‌هایی را جستجو کرد که بر اساس آماره AIC به دست آمده از مدل رگرسیون منطقی انتقال، کمترین امتیاز و در نتیجه بهترین برازش را داشتند. برنامه‌ی مربوط به مدل رگرسیون منطقی انتقالی و برآورد پارامترهای این مدل در محیط FORTRAN 77 نوشته، و بعد از ادغام برنامه نوشته شده با بسته‌ی نرم‌افزاری LogicReg[۱۱]، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از بسته نرم‌افزاری تکمیل شده LogicReg، که حاوی برنامه‌ی رگرسیون منطقی انتقالی نیز بود، در محیط نرم‌افزار R (2.14.1) انجام شد.

داده‌های طولی مربوط به ۳۲۹ نفر از شرکت کنندگان مطالعه‌ی TLGS با سن ۲۰ سال یا بیشتر و اطلاعات کامل ۳ فاز اول مطالعه به منظور بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌ها و سایر عوامل خطر با سطح پایین HDL خون در طول زمان با استفاده از مدل پیشنهادی مورد بررسی قرار گرفت. مطالعه‌ی قند و لیپید تهران یک مطالعه آینده‌نگر است که روی یک نمونه از جمعیت منطقه ۱۳ تهران انجام شده و هدف آن تعیین شیوع بیماریهای غیر واگیر و ترویج سبک زندگی سالم در این جمعیت می‌باشد. این مطالعه در ۵ فاز با فاصله‌ی متوسط ۳ ساله انجام شده است. در پژوهش حاضر داده‌های ۳ فاز اول مطالعه مورد بررسی قرار می‌گیرد: فاز اول که مطالعه‌ی مقطعی بود از اسفند ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۸۰ به طول انجامید؛ سپس افراد وارد فاز ۲ مطالعه شدند که از مهر ۱۳۸۰ شروع، و در شهریور ۸۴ به پایان رسید و پس از آن فاز سوم اجرا شد که از سال ۸۴ تا اسفند ۸۶ ادامه پیدا کرد، داده‌های کامل مربوط به این مطالعه در منبع مربوطه آمده است.[۱۸]

مقادیر HDL کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر برای مردان و کمتر از ۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر برای زنان به عنوان سطح پایین HDL تعریف شد. متغیرهای چاقی شکمی (اندازه دور کمر ≤ ۹۵ سانتی‌متر)[۱۹]، تری‌گلیسرید ≤۱۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، فشار خون ≤ ۱۳۰/۸۵ میلی‌متر جیوه یا درمان برای فشار خون بالا، گلوکز ناشتای پلاسما ≤۱۱۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر یا مصرف داروی پایین‌آورنده قند خون مطابق تعریف مولفه‌های سندروم متابولیک بر اساس معیار ATP III تعریف شد[۲۰] هم‌چنین افرادی که در زمان جمع‌آوری داده‌ها به صورت روزانه یا گهگاه سیگار مصرف می‌کردند، به عنوان سیگاری در نظر گرفته شدند.

پلی‌مورفیسم‌های XbaI در ژن ApoB، SstI در ژن ApoCIII، MspI در ژن ApoA1M1، XagI در ژن ABCA1، AluI در ژن SRB1، پلی‌مورفیسم ژن ApoE، پلی‌مورفیسم ژن ApoA1M2 و پلی‌مورفیسم ژن ApoAIV بررسی شدند. هر پلی‌مورفیسم به صورت متغیر تصادفی X با مقادیر ۰، ۱ و ۲ در نظر گرفته شد. این بدان معناست که عدم حضور ژنوتیپ G در ژنوتیپ AA با عدد صفر نشان داده می‌شود و بدین‌ترتیب حضور یک ژنوتیپ G در ژنوتیپ AG با عدد ۱ و دوبار حضور ژنوتیپ G در ژنوتیپ GG با عدد ۲ نمایش داده می‌شود. سپس این متغیر را به دو متغیر دوحالتی با عنوان‌های ژن غالب (X_D) و ژن مغلوب (X_R) تبدیل شد. متغیر ژن غالب به این صورت تعریف می‌گردد: $X_D=1$ اگر $X \geq 1$ باشد و $X_D=0$ اگر $X=0$. متغیر ژن مغلوب نیز به این صورت تعریف می‌شود: $X_R=1$ اگر $X=2$ باشد و $X_R=0$ اگر $X \leq 1$ باشد به این ترتیب، تعداد 2p پیش‌بینی‌کننده دوحالتی از P تا SNP به دست می‌آید.[۱۱]

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها با مدل پیشنهادی، در ابتدا مدلی با تعداد یک ترکیب منطقی و چهار متغیر که در آن فضای جستجوی الگوریتم Annealing برای یافتن بهترین ترکیبات منطقی از متغیرها فقط شامل متغیرهای مربوط به پلی‌مورفیسم‌ها بود، برازش یافت (مدل ۱). در مرحله‌ی بعدی مدلی با تعداد ۳ ترکیب منطقی و ۶ متغیر که فضای جستجوی الگوریتم Annealing شامل داده‌های پلی‌مورفیسم و نیز متغیرهای سن، جنسیت، مصرف سیگار و فاز زمانی انجام مطالعه بود بررسی گردید (مدل ۲)، و در مرحله‌ی سوم مدلی با تعداد ۳، ترکیب منطقی و ۸ متغیر که فضای جستجوی الگوریتم علاوه بر متغیرهای مدل ۲، شامل متغیرهای تری‌گلیسرید، فشار خون بالا، دور کمر بالا، قند

i- Akaike information criterion
ii- First order markov chain dependence structure

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-14]

خون ناشتا بالا نیز بود (مدل ۳)، به داده‌های طولی برازش یافت. برای مقایسه‌ی نیکویی برازش مدل‌ها از معیار اطلاع AIC و برای برآورد همبستگی بین داده‌ها از لگاریتم نسبت شانس مشاهدات متوالی پاسخ با عنوان شاخص میزان وابستگی مشاهدات متوالی استفاده شد. مقایسه‌ی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان در سه فاز مطالعه نیز با استفاده از آنالیز اندازه‌های تکراری برای متغیرهای کمی و آزمون ککران برای متغیرهای کیفی انجام شد.

یافته‌ها

آمار توصیفی مربوط به ۳۲۹ نفر از شرکت‌کنندگان ۳ فاز متوالی مطالعه TLGS شامل متغیرهای جمعیت‌شناختی و هم‌چنین شاخص‌های خونی در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و شاخص‌های خونی افراد شرکت‌کننده در ۳ فاز متوالی از مطالعه TLGS*

متغیر	فاز مطالعه (تعداد افراد حاضر در هر ۳ فاز مطالعه=۳۲۹ نفر)			P†
	فاز ۱	فاز ۲	فاز ۳	
سن‡	۴۱/۰۹ ±۱۵/۸۲	۴۴/۸۴ ± ۱۵/۷۱	۴۷/۴۶ ± ۱۵/۶۲	<۰/۰۰۱
سطح پایین HDL‡	۲۲۵ (۶۸/۴)	۲۶۱ (۷۹/۳)	۲۱۷ (۶۶)	<۰/۰۰۱
مصرف سیگار‡	۲۷ (۸/۲)	۳۰ (۹/۱)	۲۷ (۸/۲)	۰/۶۶
دور کمر بالا‡	۹۰ (۲۷/۴)	۱۳۴ (۴۰/۷)	۱۵۱ (۴۵/۹)	<۰/۰۰۱
قند خون بالا‡	۳۹ (۱۱/۹)	۳۹ (۱۱/۹)	۴۱ (۱۲/۵)	۰/۸۵
فشار خون بالا‡	۱۱۱ (۳۳/۷)	۹۷ (۲۹/۵)	۸۲ (۲۴/۹)	۰/۰۰۲
تری‌گلیسرید بالا‡	۱۳۹ (۴۲/۲)	۱۴۰ (۴۲/۶)	۱۴۱ (۴۲/۹)	۰/۹۷
جنسیت (زن)§	۲۰۲(۶۱/۴)	۲۰۲ (۶۱/۴)	۲۰۲ (۶۱/۴)	-

*مقادیر به صورت (درصد) تعداد برای متغیرهای کیفی و انحراف معیار±میانگین برای متغیرهای کمی گزارش شده‌اند. †مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است. ‡ متغیرهایی که در طول زمان قابلیت تغییر دارند، § متغیرهایی که در طول زمان ثابت هستند.

براساس این جدول بیشترین شیوع سطح پایین HDL در فاز ۲ مطالعه یعنی ۷۹/۳٪ دیده می‌شود که به طور معنی‌داری متفاوت از فاز ۱ و ۳ است (P<۰/۰۰۱). فراوانی اللی و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی نیز در جدول ۲ آمده است. داده‌های این جدول تایید کننده تبعیت توزیع ژنوتیپ‌ها از تعادل هاردی و واینبرگ است.

جدول ۲- فراوانی اللی و ژنوتایپ پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی مرتبط با سطح HDL*

اللی و ژنوتیپ‌ها			
اللی	e2	e3	e4
ApoE	۳۴ (۱۰/۳)	۲۵۸ (۷۸/۴)	۳۷ (۱۱/۲)
ژنوتیپ	+/+	-/-	+/-
ApoA1M1	۲۳۳ (۷۰/۸)	۶ (۱/۸)	۹۰ (۲۷/۴)
ژنوتیپ	+/+	-/-	+/-
ApoA1M2	۳۰۰ (۹۱/۲)	۶ (۱/۸)	۲۳ (۷)
ژنوتیپ	+/+	-/-	+/-
ApoB	۲۸ (۸/۵)	۱۷۵ (۵۳/۲)	۱۲۶ (۳۸/۳)
ژنوتیپ	TT	GG	GT
ApoAIV	۱ (۰/۳)	۲۷۲ (۸۲/۷)	۵۶ (۱۷)
ژنوتیپ	CC	GG	CG
ApoCIII	۲۳۲ (۷۰/۵)	۱۰ (۳)	۸۷ (۲۶/۴)
ژنوتیپ	GG	AA	GA
ABCA1	۱۱۲ (۳۴)	۴۶ (۱۴)	۱۷۱ (۵۲)
ژنوتیپ	GG	AA	GA
SRB1	۲۶۸ (۸۱/۵)	۳ (۰/۹)	۵۸ (۱۷/۶)

*داده‌ها به صورت فراوانی (درصد) گزارش شده‌اند.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-14]

یافته‌های به دست آمده از برازش رگرسیون منطقی انتقال به داده‌ها نشان می‌دهد در مدل ۱ با یک ترکیب منطقی و ۴ متغیر که فقط شامل پلی‌مورفیسم‌ها است، اثر متقابل معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم‌های ApoB، A1M1، A1M2 و SRB1 وجود دارد به این مفهوم که افرادی که دارای ترکیب منطقی: (SRB1=GG و Apo A1M2=+/+ و Apo A1M1=+/+ و ApoB= -/-) از این پلی‌مورفیسم‌ها هستند، نسبت به بقیه افراد فاقد این ترکیب، دارای نسبت شانس ۲/۲۷ برابری برای داشتن سطح پایین HDL هستند.

در مدل ۲ که در آن متغیرهای زمینه‌ای تعدیل شده اند، اولین ترکیب منطقی یافت شده به صورت اثر اصلی متغیر فاز انجام مطالعه، که به نوعی بیانگر زمان است، ظاهر گردید. یعنی نتیجه‌ی جستجو شامل متغیر دوحالتی فاز ۲ مطالعه بود، به این معنی که در فاز ۲ مطالعه نسبت به مراحل دیگر مطالعه‌ی شانس داشتن سطح پایین HDL برابر ۱/۹۰ است. ترکیب منطقی دوم این مدل نشانگر وجود اثر متقابل بین جنسیت، ApoA1M1 و SRB1 است. یعنی افرادی که پلی‌مورفیسم ApoA1M1 در آن‌ها به صورت +/+ است، یا زنانی که SRB1 آن‌ها AA نیست، نسبت به افراد فاقد این ویژگی‌ها دارای نسبت شانسی برابر ۲/۲۶ برای داشتن سطح پایین HDL هستند. هم‌چنین، ترکیب منطقی سوم مربوط به این مدل بیانگر وجود اثر متقابل معنی‌دار بین ApoE و ApoA1M2 است، به این مفهوم که افرادی که دارای الل e3 از ژن ApoE هستند و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم ApoA1M2 به صورت +/+ است، نسبت به سایر افراد ۶۰٪ شانس بیشتری برای داشتن سطح پایین HDL دارند.

یافته‌های مدل با تعدیل کامل برای تمام متغیرهای دیگر نشان می‌دهد در حضور متغیرهای دیگر که خودشان نیز دارای اثر متقابل تاثیرگذار بر پاسخ هستند (ترکیب منطقی داشتن دور کمر بالا و تری‌گلیسرید بالا)، تقابلی میان زمان انجام مطالعه، پلی‌مورفیسم ApoA1M1 و Apo CIII دیده می‌شود که این تقابل تاثیر افزایشی بر داشتن سطح پایین HDL دارد. آخرین ترکیب منطقی یافت شده در مدل ۳، ترکیب منطقی شامل تقابلی از متغیرهای جنسیت، فشار خون بالا و SRB1 است. مردان با فشار خون بالا یا افرادی با ژنوتیپ AA در پلی‌مورفیسم ژن SRB1، دارای شانس کمتری برای داشتن کلسترول ـ HDL پایین هستند یعنی این ترکیب تاثیر کاهشی بر پاسخ دارد. نسبت شانس برای این ترکیب برابر ۰/۳۸ است. شاخص میزان وابستگی مشاهدات متوالی برای این مدل حدود ۲/۵۰ برآورد شد که نشان‌گر وابستگی شدید مشاهدات متوالی متغیر پاسخ به هم می‌باشد. معیار اطلاع آکائیک (AIC) این مدل برابر ۱۰۰۰/۷۲ به دست آمد.

در مدل ۲ و ۳ که متغیر سن هم به عنوان متغیر تعدیلی کمی در مدل حضور داشت، این متغیر تاثیر معنی‌داری بر داشتن سطح پایین HDL نداشت. یافته‌های مربوط به این ۳ مدل به تفصیل در جدول ۳ گزارش شده است.

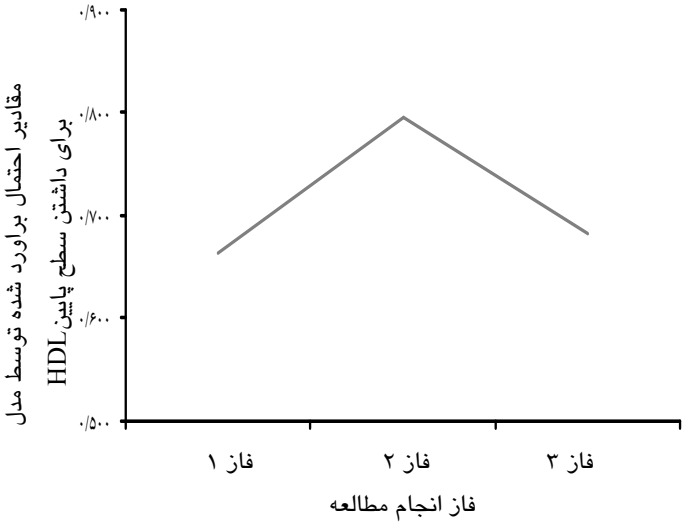
جدول ۳- یافته‌های به دست آمده از برازش مدل‌های رگرسیون منطقی انتقالی با ساختار وابستگی زنجیر مارکف مرتبه اول برای بررسی تاثیرات متقابل پلی‌مورفیسم‌ها روی سطح پایین HDL در طول زمان

مدل رگرسیون منطقی انتقالی	نسبت شانس با فاصله اطمینان ۹۵٪	معیار اطلاع آکائیکه مدل (AIC)	میزان وابستگی بین مشاهدات متوالی پاسخ
مدل ۱:* ۱ ترکیب منطقی با ۴ متغیر			
ترکیب منطقی اول: (SRB1=GG و Apo A1M2=+/+ و Apo A1M1=+/+ و ApoB=-/-)	۲/۲۷ (۱/۵۰ و ۳/۴۳)	۱۰۵۹/۱۱	۲/۰۱
مدل ۲:† ۳ترکیب منطقی با ۶ متغیر			
ترکیب منطقی اول: فاز ۲ مطالعه نسبت به فازهای دیگر	۱/۹۰ (۱/۵۲ و ۲/۳۶)		
ترکیب منطقی دوم: (ApoA1M1=+/+ یا جنسیت زن) و (SRB1≠AA)	۲/۲۶ (۱/۵۱ و ۳/۴۸)	۱۰۲۸/۸۶	۲/۳۵
ترکیب منطقی سوم: (ApoE=e3 و ApoA1M2=+/+)	۱/۶۰ (۱/۰۸ و ۲/۳۶)		
مدل ۳:‡ ۳ ترکیب منطقی با ۸ متغیر			
ترکیب منطقی اول: (تری‌گلیسرید بالا و اندازه دورکمر بالا)	۲/۲۹ (۱/۵۱ و ۳/۴۸)		
ترکیب منطقی دوم: فاز ۲ مطالعه و (Apo CIII=CC یا Apo A1M1≠+/+)	۲/۳۰ (۱/۷۷ و ۲/۹۹)	۱۰۰۰/۷۲	۲/۵
ترکیب منطقی سوم: (فشارخون بالا و جنسیت مرد) یا SRB1=AA	۰/۳۸ (۰/۲۵ و ۰/۵۹)		

* فضای جستجوی الگوریتم Annealing فقط شامل پلی‌مورفیسم‌ها است، † فضای جستجوی الگوریتم Annealing شامل پلی‌مورفیسم‌ها و متغیرهای سن، جنسیت، مصرف سیگار و فاز اجرای مطالعه است. ‡ فضای جستجوی الگوریتم Annealing شامل پلی‌مورفیسم‌ها و متغیرهای سن، جنسیت، مصرف سیگار و فاز اجرای مطالعه، فشار خون بالا، تری‌گلیسرید بالا، قند خون ناشتا بالا و دور کمر بالا است.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-14]

مقادیر احتمال برآورد شده برای داشتن سطح پایین HDL در مقابل زمان (فاز انجام مطالعه) بر اساس مدل رگرسیون منطقی انتقال که تمام متغیرهای مورد بررسی در فضای جستجوی الگوریتم Annealing حضور داشتند (مدل ۳)، در نمودار ۱ نمایش داده شده است. براساس این نمودار مشاهده می‌شود احتمال برآورد شده برای داشتن HDL پایین در فاز ۲ نسبت به فاز ۱ و ۳ بیشتر است. در مقایسه با آمارهای توصیفی، برآوردهای به دست آمده از مدل رگرسیون منطقی انتقال برای احتمال داشتن HDL پایین در فازهای انجام مطالعه همسو با انتظار است.



نمودار ۱- نمودار مربوط به مقادیر احتمال برآورد شده برای داشتن سطح پایین HDL در ۳ فاز مطالعه توسط مدل رگرسیون منطقی انتقال با حضور تمام متغیرهای مورد بررسی در فضای جستجوی الگوریتم Annealing (مدل ۳).

بحث

در پژوهش حاضر، مدلی برای بررسی اثرات متقابل در داده‌های طولی معرفی گردید و مدل پیشنهاد شده روی داده‌های TLGS استفاده شد و اثرات متقابل بین برخی از پلی‌مورفیسم‌ها و متغیرهای تعدیل‌گر روی سطح پایین HDL در طول زمان شناسایی گردید. در تمام مدل‌ها شاخص میزان وابستگی مشاهدات متوالی نشان می‌دهد که بین مشاهدات متوالی متغیر پاسخ وابستگی شدید وجود دارد و وجود این وابستگی قوی بین مشاهدات پاسخ در فازهای متوالی TLGS لزوم استفاده از مدل مناسب برای تحلیل داده‌های طولی را تایید می‌کند، زیرا این مدل‌ها قادرند با لحاظ کردن وابستگی بین مشاهدات، برآوردهای دقیق‌تری برای شاخص‌ها و در نتیجه برازش بهتری برای داده‌ها داشته باشند. هم‌چنین، مقایسه‌ی یافته‌های مدل‌های رگرسیون منطقی انتقال برازش یافته با مدل به دست آمده از اثرات اصلی نشان می‌دهد که اثرات متقابل شناسایی شده برازش مدل را به نحو چشمگیری بهبود داده‌اند (یافته‌های مدل با اثرات اصلی نشان داده نشده است)، و این به معنی وجود اثرات متقابل مهم و تاثیرگذار در داده‌ها است که شناسایی و لحاظ کردن آن در مدل سبب بهبود برازش مدل گردیده است. بنابراین با توجه به یافته‌ها و برازش مناسب مدل رگرسیون منطقی انتقال، لزوم لحاظ کردن اثرات متقابل با استفاده از رگرسیون منطقی انتقال برای تحلیل این داده‌ها مشهود است. مقایسه‌ی بین AIC مدل‌های منطقی انتقالی برازش داده شده نیز نشان می‌دهد که مدل ۳ با تعدیل برای تمام متغیرهای موثر دارای AIC کمتر و در نتیجه برازش بهتری نسبت به مدل‌های قبلی بود، بنابراین این مدل به عنوان مدل منتخب، مبنای بحث مطالعه قرار گرفت. در مدل ۳ که برای تمام متغیرها تعدیل شده بود، مشاهده گردید متغیر تری‌گلیسرید بالا و دور کمر بالا با سطح پایین HDL ارتباط معنی‌داری به صورت اثرات متقابل نشان دادند. در پژوهش‌ها و مطالعات متعدد پزشکی، ارتباط معکوس بین این دو متغیر با سطح HDL مشاهده شده، به طوری که افراد با سطح پایین HDL دارای اندازه‌ی دور کمر و تری‌گلیسرید بالاتری هستند.[۲۱-۲۳] در مدل با تعدیل کامل مشاهده می‌شود که پلی‌مورفیسم‌های Apo A1M1، Apo CIII و زمان در یک ترکیب منطقی و در تقابل با هم دیگر ظاهر شدند. ظاهر شدن متغیر زمان در این ترکیب و اثر متقابل آن با Apo A1M1 و Apo CIII اهمیت فاکتور زمان را در این داده‌ها نشان می‌دهد. در مورد پلی‌مورفیسم‌های Apo A1M1 و Apo CIII براساس پژوهش‌های قبلی، اثرات اصلی یا تقابلی این پلی‌مورفیسم‌ها به صورت مقطعی بر سطح HDL بررسی شده،[۶،۹،۲۴] ولی بررسی آن‌ها به صورت طولی و مطالعه‌ی اثرات متقابل آن‌ها با زمان برای اولین بار با استفاده از مدل رگرسیون منطقی انتقال پیشنهاد شده بررسی و شناسایی شد. براساس این اثر متقابل می‌توان گفت که در فاز ۲ مطالعه، افراد با ترکیب منطقی (ژنوتیپ -/+ یا -/- در ژن Apo A1M1 و یا ژنوتیپ CC در ژن Apo CIII) شانس بیشتری برای داشتن HDL پایین دارند، براساس آمار توصیفی هم چنین تقابلی مشاهده می‌شود، به این صورت که

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-14]

از افرادی که دارای ترکیب ژنوتیپ -/+ یا -/- در ژن Apo A1M1 و یا ژنوتیپ CC در ژن Apo CIII بودند، در فاز یک مطالعه ۶۶/۹٪، در فاز دو ۸۱/۳٪ و در فاز سه ۶۵٪ سطح HDL خون‌شان پایین بود، و مشاهده گردید تاثیر تقابل بین پلی‌مورفیسم‌ها بر سطح HDL می‌تواند وابسته به زمان باشد، و در نقاط زمانی مختلف رفتارهای متفاوتی را از تقابل‌های پلی‌مورفیسم‌ها بر HDL را می‌توان مشاهده نمود، به این مفهوم که اثر متقابل (ژنوتیپ -/+ یا -/- در ژن Apo A1M1 و یا ژنوتیپ CC در ژن Apo CIII) که بر سطح HDL تاثیرگذار است، خود دارای تقابل با زمان است و رفتار آن بر سطح HDL در طول زمان عوض می‌گردید. هم‌چنین براساس این مدل، مشاهده می‌شود مردان با فشار خون بالا یا افراد با ژنوتیپ AA در ژنSRB1 دارای نسبت شانس کمتری برای داشتن سطح پایین HDL هستند. تقابل بین جنسیت و فشار خون یافته‌ای است که توسط داده‌ها نیز تایید شد یعنی احتمال داشتن HDL غیرطبیعی در مردان با فشار خون بالا کمتر بود، ولی در زنان ارتباطی بین فشار خون و HDL وجود نداشت.

در پژوهش حاضر با توجه به اهمیت اثرات متقابل و لزوم شناسایی این تقابل‌ها در مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژنی و بیماری‌ها می‌پردازند و نیز اهمیت شناسایی تقابل بین پلی‌مورفیسم‌های ژنی با زمان، مدل رگرسیون منطقی انتقال معرفی شد که می‌تواند در تحلیل اثرات متقابل در مطالعات طولی کاربرد داشته باشد. مدل پیشنهادی برای بررسی و شناسایی اثرات متقابل بین پلی‌مورفیسم‌ها و متغیرهای تعدیل‌گر روی سطح HDL در طول زمان برای داده‌های طولی TLGS استفاده شد که یافته‌ها نشان‌گر وجود تقابل‌های مهم و تاثیرگذار بین پلی‌مورفیسم‌ها با خودشان و با زمان بود که توسط مدل پیشنهاد شده قادر به یافتن و لحاظ کردن چنین تقابل‌هایی در مدل بودیم.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به این مورد اشاره نمود که تعداد پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی نسبت به تعداد پلی‌مورفیسم‌های تاثیرگذار بر سطح HDL کم بود و نیز امکان بررسی سایر متغیرهای موثر دیگر بر سطح HDL وجود نداشت.

سپاسگزاری: در پژوهش حاضر، از داده‌های طرح قند و لیپید تهران که توسط پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا شده، استفاده گردید. پژوهش‌گران از تمام کسانی که در طراحی و جمع‌آوری داده‌های TLGS مشارکت داشتند، نهایت قدردانی را به عمل می‌آورند. هم‌چنین محاسبات انجام شده در این پژوهش به‌وسیله کلاسترهای محاسباتی گروه علوم کامپیوتر پژوهشگاه دانش‌های بنیادی (IPM) انجام شده، بنابراین نویسندگان مراتب قدرشناسی خود را نسبت به اساتید و مسئولین مرکز IPM به‌ویژه آقایان دکتر پزشک، دکتر عرب و آقای لشگر به خاطر مساعدت‌های ارزنده‌شان ابراز می‌دارند. این مقاله، برگرفته از پایان نامه‌ی خانم پروین سربخش (دانشجوی دکتری آمار زیستی) است که در ضمن طرح مصوب پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم نیز می‌باشد.

References

1. Toth PP. Cardiology patient page. The "good cholesterol": high-density lipoprotein. Circulation 2005; 111: e89-e91.
2. Daneshpour MS, Faam B, Hedayati M, Eshraghi P, Azizi F. ApoB (XbaI) polymorphism and lipid variation in Teharnian population. European Journal of Lipid Science and Technology 2011; 113: 436-40.
3. Brown CM, Rea TJ, Hamon SC, Hixson JE, Boerwinkle E, Clark AG, et al. The contribution of individual and pairwise combinations of SNPs in the APOA1 and APOC3 genes to interindividual HDL-C variability. J Mol Med (Berl) 2006; 84: 561-72.
4. McCarthy JJ, Lehner T, Reeves C, Moliterno DJ, Newby LK, Rogers WJ, et al. Association of genetic variants in the HDL receptor, SR-B1, with abnormal lipids in women with coronary artery disease. Journal of Medical Genetics 2003; 40: 453-8.
5. Frikke-Schmidt R. Context-dependent and invariant associations between APOE genotype and levels of lipoproteins and risk of ischemic heart disease: a review. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2000; 233: 3-25.
6. Daneshpour MS, Faam B, Mansournia MA, Hedayati M, Halalkhor S, Mesbah-Namin SA, et al. Haplotype analysis of Apo AI-CIII-AIV gene cluster and lipids level: Tehran Lipid and Glucose Study. Endocrine 2012; 41: 103-10.
7. Daneshpour M, Zarkesh M, Hedayati M, Mesbah SN, Halalkhor S, Faam B, et al. The G360t Polymorphism in the APO AIV Gene and its Association with Combined HDL/LDLCholesterol Phenotype: Tehran Lipid and Glucose Study. Int J Endocrinol Metab 8: 32-8.
8. Daneshpour MS, Hedayati M, Eshraghi P, Azizi F. Association of Apo E gene polymorphism with HDL level in Tehranian population. European Journal of Lipid Science and Technology 2010; 112: 810-6.
9. Halalkhor S, Mesbah-Namin SA, Daneshpour MS, Hedayati M, Azizi F. Association of ATP-binding cassette transporter-A1 polymorphism with apolipoprotein AI level in Tehranian population. J Genet 2011; 90: 129-32.
10. Zarkesh M, Daneshpour MS, Faam B, Hedayati M, Azizi F. Is there any association of apolipoprotein E gene polymorphism with obesity status and lipid pro-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-14]

files? Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). Gene 2012; 509: 282-5.
11. Ruczinski I, Kooperberg C, LeBlanc M. Logic Regression. Journal of Computational and Graphical Statistics 2003; 12: 475-511.
12. Mehrabi Y, Khadem-Maboudi A, Hadaegh F, Sarbakhsh P. Prediction of Diabetes Using Logic Regression. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2010; 12: 16-24. [Farsi]
13. Sarbakhsh P, Mehrabi y, Khadem Maboudi AA, Hadaegh F. Logic regression and its application in predicting diseases. Andish-ye-amari. [Research]. 2011, 16: 34-46. [Farsi]
14. 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.
15. Daneshpour MS, Hedayati M, Azizi M. Hepatic lipase C-514T polymorphism and its association with high-density lipoprotein cholesterol level in Tehran. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; 13: 101-3
16. Daneshpour MS, Hedayati M, Azizi F, Azari F, Ghasemi F. Association between the cholesteryl ester transfer protein_TaqI polymorphism and low HDL-C concentration in Tehran population. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2004; 5 Suppl 4: S355-61.
17. Goncalves MH, Azzalini A. Using Markov chains for marginal modelling of binary longitudinal data in an exact likelihood approach. Metron - International Journal of Statistics 2008; 0: 157-81.
18. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study (Phase 1). Soz Praventivmed 2002; 47: 408-26.
19. Azizi F, Khalili D, Aghajani H, Esteghamati A, Hosseinpanah F, Delavari A, et al. Appropriate waist circumference cut-off points among Iranian adults: the first report of the Iranian National Committee of Obesity. Arch Iran Med 2010; 13: 243-4.
20. 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) final report. Circulation 2002; 106: 3143-421.
21. Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. Am J Clin Nutr 2001; 74: 315-21.
22. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, Stefanick ML, Wood PD, Lindgren FT. Associations of lipoproteins and apolipoproteins with gradient gel electrophoresis estimates of high density lipoprotein subfractions in men and women. Arterioscler Thromb 1992; 12: 332-40.
23. Miller M, Langenberg P, Havas S. Impact of lowering triglycerides on raising HDL-C in hypertriglyceridemic and non-hypertriglyceridemic subjects. Int J Cardiol 2007; 119: 192-5.
24. Sarbakhsh P, Mehrabi Y, Daneshpour MS, Zayeri F, Zarkesh M. Logic regression analysis of association of gene polymorphisms with low HDL: Tehran Lipid and Glucose Study. Gene 2013; 513: 278-81.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-14]

Original Article

Studying the Interaction Effects of Gene Polymorphisms on Low Level of HDL Over Time Using Transition Logic Regression: Tehran Lipid and Glucose Study

Sarbakhsh P[1], Mehrabi Y[2], Daneshpour M[3], Zayeri F[4], Zarkesh M[5], Azizi F[6]

[1]Department of Statistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Tabriz University of Medical Sciences, & [2]Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, & [3]Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, & [4]Proteomics Research Center, [5]Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, & [6]Research Institute for Endocrine Sciences Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: ymehrabi@gmail.com

Received: 06/04/2013 **Accepted**: 15/05/2013

Abstract

Introduction: As High-density lipoprotein (HDL) is directly associated with cardiovascular disease, the factors affecting the levels of this fat can be effective in reducing heart diseases. In addition to biochemical and environmental factors, genetic interactions also affect HDL level. Since polymorphism effects can be time-dependent, study of genetic interactions on HDL over time is important. In this study, we proposed Transition Logic Regression to analyze interactions in binary longitudinal data and used it to investigate polymorphism interactions related to low HDL over time. Materials and Methods: Data of 329 subjects who participated in three phases of TLGS was analyzed using the proposed model. Results: Results showed that subjects with high triglyceride levels and increased waist circumference have an odds ratio of 2.29 (CI95%: 1.51, 3.48) of having low HDL. Also, being in phase 2 and being a carrier of the minor allele of ApoA1M1 or being homozygous for the common allele of ApoCIII, were associated with an increased odds of having low HDL (OR= 2.30, CI95%: 1.77, 2.99). The odds ratio for having low HDL in male subjects with high blood pressure or being homozygous for the minor allele of SRB1 is 0.38 (CI95%: 0.25,0.59). Conclusions: Considering the identification of gene interactions in genetic studies and their importance over time, Transition Logic Regression was introduced and used to find gene interactions influencing low HDL over time and the most important models for gene interactions were identified.

Keywords: Logic Regression, Interaction effect, longitudinal data, Transition model, SNP, HDL

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-07-14]