

## تحلیل ارتباط ژنتیکی برخی هاپلوتیپ‌ها با میزان کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر به کمک روش Haplotype Base Association Test، در خانواده‌های دارای افراد مبتلا به سندرم متابولیک

نیما حسین‌زاده<sup>۱</sup>، دکتر یدالله محرابی<sup>۲</sup>، دکتر مریم‌السادات دانش‌پور<sup>۳</sup>، دکتر حمید علوی‌مجد<sup>۱</sup>، دکتر فریدون  
عزیزی<sup>۴</sup>

(۱) گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۲) گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۳) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۴) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، ولنجک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده‌ی بهداشت، گروه اپیدمیولوژی، دکتر یدالله محرابی؛ e-mail: ymehrab@gmail.com

### چکیده

**مقدمه:** هاپلوتیپ‌ها در بررسی ارتباط ژنتیکی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. یکی از روش‌های بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌ها با یک یا چند صفت، استفاده از روش Haplotype Base Association Test (HBAT) است. آماره‌ی آزمون این روش که برای هر یک از هاپلوتیپ‌ها محاسبه می‌شود، از توزیع نرمال استاندارد تبعیت می‌نماید. در پژوهش حاضر به کمک روش HBAT، به بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌های برخی میکروستلایت‌های منتخب با میزان کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر برای شناخت نواحی ژنی موثر در سندرم متابولیک پرداخته شد. مواد و روش‌ها: تعداد ۱۲۵ خانواده از بین شرکت‌کنندگان در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران به گونه‌ای انتخاب شدند که دست کم یک نفر از اعضای آن‌ها مبتلا به سندرم متابولیک (براساس معیار ATP III)، و دست کم دو نفر دچار کاهش میزان کلسترول - HDL باشند. بررسی ارتباط ژنتیکی میزان کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر با هاپلوتیپ‌های به دست آمده از برخی میکروستلایت‌های کروموزوم‌های ۸، ۱۱، ۱۲ و ۱۶، و با به کارگیری روش HBAT بررسی گردید. یافته‌ها: ۱۲۵ خانواده شامل ۵۶۳ نفر (۲۶۹ مرد و ۲۹۴ زن) بودند. در بررسی ارتباط ژنتیکی از کروموزوم ۸، ارتباط هاپلوتیپ ۲-۲-۲-۲ با میزان کلسترول - HDL و تری‌گلیسیرید و از کروموزوم ۱۲، هاپلوتیپ‌های ۲-۲-۱-۱ و ۲-۲-۲-۲ با میزان تری‌گلیسیرید و ۱-۱-۲-۲ با میزان دور کمر معنی‌دار شد ( $P < 0.05$ ). نتیجه‌گیری: هاپلوتیپ‌ها، داده‌های کامل تری را برای بررسی ارتباط ژنتیکی فراهم خواهد آورد. امید است با یافتن هاپلوتیپ‌های موثر بر میزان کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر توسط روش HBAT، راه‌کار مناسبی برای طراحی بررسی‌های بعدی به منظور یافتن ژن‌های مستعد کننده سندرم متابولیک فراهم آید.

واژگان کلیدی: HBAT، میکروستلایت، هاپلوتیپ، سندرم متابولیک

دریافت مقاله: ۹۰/۴/۲۸ - دریافت اصلاحیه: ۹۰/۱۱/۱۵ - پذیرش مقاله: ۹۰/۱۱/۱۷

## مقدمه

یکی از مهم‌ترین زمینه‌هایی که در علم ژنتیک مطرح می‌شود، مکان‌یابی یک ژن به خصوص، به منظور رسم نقشه‌ی ژنی<sup>i</sup> و تعیین مکان ژنتیکی ژن بیماری‌زا در راستای تولید داروهای موثر برای درمان بیماری است. این کار با در نظر گرفتن ناحیه‌ی ژنی که در پژوهش‌های قبلی با بیماری در ارتباط بوده، و نیز به کارگیری نشان‌گرهای منتخب<sup>ii</sup> در آن ناحیه‌ی ژنی، و استفاده از تحلیل ارتباط ژنتیکی<sup>iii</sup> انجام می‌پذیرد. با پیشرفت تکنولوژی و تکمیل شدن پروژه‌ی ژنوم انسانی<sup>iv</sup>، نشان‌گرهای چند ریخت<sup>v</sup> شناخته شده‌اند که می‌توان بسیاری از این نشان‌گرها را در فاصله‌ی فیزیکی کوتاهی مورد بررسی قرار داد. پژوهش‌ها نشان داده، بررسی چندین نشان‌گر نزدیک به هم و هاپلوتیپ‌های<sup>vi</sup> به دست آمده از آن‌ها در مقایسه با مطالعه‌ی تک نشان‌گری، داده‌های بیشتری را برای تعیین دقیق‌تر مکان ژنتیکی بیماری با استفاده از آنالیز ارتباط ژنتیکی در اختیار پژوهش‌گر قرار می‌دهد.<sup>i</sup>

به کارگیری هاپلوتیپ‌ها در بررسی ارتباط ژنتیکی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. این اهمیت، زمانی که قدرت اطلاعات‌دهی<sup>vii</sup> نشان‌گرهای افراد کم بوده، و یا زمانی که چندین نشان‌گر ژنتیکی در ژن منتخب وجود داشته باشد، نمود بیشتری خواهد داشت. یکی از روش‌های بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌ها با یک یا چند صفت، استفاده از روش Haplotype Base Association Test (HBAT) است. در این روش از توزیع شرطی ژنوتیپ هاپلوتیپ فرزندان به شرط آماره‌ی بسنده‌ای<sup>viii</sup> برای متغیرهای مخدوش‌کننده‌ی<sup>ix</sup> موجود، در راستای تهیه‌ی آماره‌ی آزمون مناسب برای بررسی ارتباط ژنتیکی (آماره‌ی Z که دارای توزیع جانبی نرمال استاندارد بوده و برای هر یک از هاپلوتیپ‌ها محاسبه می‌شود) استفاده می‌گردد. توزیع صفت و فراوانی آلل‌های نشان‌گرهای والدین از جمله متغیرهای مخدوش‌کننده در نظر

گرفته می‌شوند.<sup>۲</sup> نحوه‌ی عملکرد روش HBT، در پیوست آورده شده است.

تعیین مکان ژنتیکی بیماری‌های چند عاملی مانند سندرم متابولیک، به دلیل اثر عوامل محیطی و ژنتیکی فراوان در ایجاد آن‌ها، همواره مورد توجه بوده است. برای تشخیص سندرم متابولیک، براساس معیار ATP III، نیاز به برقراری ۳ شرط از ۵ شرط ذیل است: ۱- چاقی تنه‌ای (دور کمر بیش از ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و بیش از ۸۸ سانتی‌متر در زنان)، ۲- تری‌گلیسرید بیشتر یا مساوی ۱۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، ۳- کلسترول - HDL کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در مردان و کمتر از ۵۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر در زنان، ۴- فشار خون بیشتر یا مساوی ۱۳۰/۸۵ میلی‌متر جیوه، ۵- قند خون ناشتا بیشتر یا مساوی ۱۱۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر،<sup>۳</sup> از این رو برای شناسایی سندرم متابولیک، می‌توان از بررسی تغییر عواملی مانند افزایش تری‌گلیسرید، فشار خون، قند خون ناشتا، دور کمر و کاهش میزان کلسترول - HDL بهره جست.<sup>۴</sup> از آن‌جا که پژوهش‌های پیشین نشان داده ۳۲٪ از افراد ایرانی مبتلا به این سندرم می‌باشند،<sup>۵</sup> بررسی عوامل این بیماری در جمعیت ایرانی ضروری به نظر می‌رسد. از این رو پژوهش حاضر در راستای تحلیل ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌های به دست آمده از میکروستلایت‌های منتخب مربوط به کروموزوم‌های ۸، ۱۱، ۱۲ و ۱۶ با میزان کلسترول - HDL، تری‌گلیسرید و دور کمر طراحی گردید.

## مواد و روش‌ها

افراد مورد بررسی در پژوهش حاضر از خانواده‌هایی که دارای دست کم یک نفر با علائم سندرم متابولیک و دست کم دو نفر با کاهش میزان کلسترول - HDL هستند، از میان شرکت‌کنندگان در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران<sup>x</sup> انتخاب شدند.<sup>۶</sup> بر اساس فراوانی سندرم متابولیک، تعداد ۱۲۵ خانواده شامل ۵۶۳ نفر برای بررسی هاپلوتیپ‌های چهار میکروستلایت کروموزوم ۸، سه میکروستلایت کروموزوم ۱۱، سه میکروستلایت کروموزوم ۱۲ و دو میکروستلایت کروموزوم ۱۶ انتخاب گردیدند. جزئیات مربوط به اندازه‌گیری‌های ژنتیکی و بیوشیمیایی افراد، میکروستلایت‌های منتخب،

i-Gene mapping

ii-Candidate markers

iii-Genetic association analysis

iv-Human genome project

v Polymorphic

vi-Haplotype

vii-Informativeness

viii-Sufficient Statistic

ix-Confounder Variables

x- Tehran lipid and glucose study

به منزله‌ی وجود ارتباط ژنتیکی بین تغییرات صفات مورد بررسی و هاپلوتیپ‌ها، و همچنین تفاوت تعداد مشاهده شده‌ی این هاپلوتیپ‌ها با تعداد مورد انتظار آن بوده، و منفی (مثبت) بودن آماره‌ی Z در این روش به منزله‌ی کم‌تر (بیشتر) از حد انتظار بودن تعداد این هاپلوتیپ‌ها در خانواده‌هایی با افراد مبتلا به بیماری مورد بررسی است. همچنین، بزرگی آماره‌ی Z ( بزرگی در راستای مثبت یا منفی) این روش نیز نشان‌دهنده‌ی وجود ارتباط ژنتیکی قوی‌تر میان هاپلوتیپ‌ها و صفات مورد بررسی است. از نرم‌فزارهای اکسل، ویرایش ۲۰۰۷ در آماده‌سازی داده‌ها، PowerMarker ویرایش ۲.۲۵<sup>۹</sup> برای محاسبه‌ی فراوانی هاپلوتیپ‌ها و نرم‌افزار FBAT ویرایش ۲.۰.۲<sup>۱۰</sup> برای بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌ها با صفات مد نظر در این پژوهش استفاده گردید.

### یافته‌ها

۱۲۵ خانوده‌ی هسته‌ای شامل ۵۶۳ نفر (۱۳۰ نفر مبتلا به سندرم متابولیک، ۴۲۴ نفر سالم و ۹ نفر نامعلوم) دارای داده‌های لازم برای بررسی‌های مدنظر بودند. میانگین (انحراف معیار) کلسترول - HDL در افراد مورد بررسی برابر (۱۱/۱۹) ۴۴/۳۲ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، تری‌گلیسیرید برابر (۸۶/۶۹) ۱۴۰/۶۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر و دور کمر برابر (۱۷/۷۲۵) ۸۵/۵۴ سانتی‌متر بود. داده‌های توصیفی در مورد سن، جنس، کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر برای کل افراد و برای گروه‌های افراد سالم و افراد مبتلا به سندرم متابولیک، در جدول ۱ درج شده است.

و همچنین فراوانی الی میکروستلایت‌ها در گزارش‌های پیشین عنوان گردیده است.<sup>۷،۸</sup> میکروستلایت‌های منتخب برای کروموزوم ۸ شامل D8S1132، D8S1779، D8S514 و D8S1743، برای کروموزوم ۱۱ شامل D11S1304، D11S1998 و D11S934، برای کروموزوم ۱۲ شامل D12S1632، D12S329 و D12S96، و برای کروموزوم ۱۶ شامل D16S3096 و D16S2624 هستند. لازم به یادآوری است برای آنالیز هاپلوتیپ، طول میکروستلایت‌های یاد شده به ترتیب با در نظر گرفتن جفت بازهای نواحی ۱۵۱، ۱۹۴، ۲۱۹، ۱۶۱، ۱۹۰، ۲۰۰، ۱۵۳، ۲۱۷، ۲۲۰، ۱۵۷، ۱۴۰ و ۱۲۵ به عنوان نقطه‌ی برش، به دو قسمت ال‌های بلند و کوتاه تقسیم شد. ال بلند موجود در هاپلوتیپ‌ها با ۲ و ال کوتاه موجود در آن‌ها با ۱ نام‌گذاری شدند.

در پژوهش حاضر به بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌های به دست آمده از چهار میکروستلایت کروموزوم ۸، سه میکروستلایت کروموزوم ۱۱، سه میکروستلایت کروموزوم ۱۲ و دو میکروستلایت کروموزوم ۱۶ با میزان کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر با استفاده از روش HBAT پرداخته، و هاپلوتیپ‌هایی با بیشترین خطر با کمک این روش شناسایی شد. مقدار P مربوط به بررسی ارتباط ژنتیکی این هاپلوتیپ‌ها بدون تعدیل نمودن اثر متغیرهای جنس، سن، وابستگی‌های قومی و نژادی و با در نظر گرفتن بهینه‌ی مقدار تعادل (H) به دست آمد. از این رو میانگین نمونه‌ای مقادیر کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر در تمام فرزندان، به گونه‌ای که فرزندان خانواده‌ها در محاسبه‌ی این میانگین با توجه به تعداد والدین ناهمگن وزندهی شده‌اند، به عنوان بهینه مقدار تعادل در نظر گرفته شدند. معنی‌داری آزمون در این روش،

### جدول ۱- داده‌های توصیفی مربوط به افراد مورد بررسی\*

مرد (تعداد)	زن (تعداد)	سن (سال)	کلسترول - HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	دور کمر (سانتی‌متر)
۲۶۹	۲۹۴	۳۶/۳±۱۹/۰	۴۴/۳±۱۱/۱	۱۴۰/۵±۸۶/۶	۸۵/۵±۱۷/۷
۲۱۱	۲۱۳	۳۰/۹±۱۶/۸	۴۶/۴±۱۱/۱	۱۱۷/۵±۶۹/۱	۸۱/۷±۱۳/۸
۵۲	۷۸	۵۴/۱±۱۴/۳	۳۸/۰±۸/۲	۲۱۶/۲±۹۶/۴	۱۰۱/۹±۸/۸

\*مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر (جدول ۲)، تنها ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ ۲-۲-۲ (هاپلوتیپ با ال‌های بلند)

در بررسی وجود ارتباط ژنتیکی بین هاپلوتیپ‌های به دست آمده از چهار میکروستلایت کروموزوم ۸، و میزان

محاسبه‌ی آماره‌ی آزمون ارتباط ژنتیکی برای این هاپلوتیپ، از عنوان آن در جدول ۳ خودداری شد.

**جدول ۳ - (آماره  $P(Z)$  به دست آمده از روش HBAT در بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌های به دست آمده از سه میکروستلایت کروموزوم ۱۱ و میزان کلاسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر**

هاپلوتیپ	کلاسترول - HDL	تری‌گلیسیرید	دور کمر
۱-۱-۱	۰/۱۷۵(۱/۲۵۵)	۰/۳۷۳(۱/۸۹۱)	۰/۷۰۲(-۰/۳۸۱)
۲-۱-۱	۰/۸۶۶(-۰/۱۶۹)	۰/۸۴۳(-۰/۱۹۸)	۰/۶۴۹(-۰/۴۵۵)
۲-۲-۱	۰/۱۸۶(۱/۳۲۲)	۰/۴۷۲(-۰/۷۱۹)	۰/۹۱۶(-۰/۱۰۶)
۱-۱-۲	۰/۵۰۷(۰/۶۶۴)	۰/۵۵۲(۱/۵۹۵)	۰/۴۷۳(-۰/۷۱۷)
۱-۲-۲	۰/۱۴۱(-۱/۴۷۲)	۰/۲۹۹(۱/۰۳۸)	۰/۴۴۶(-۰/۷۶۳)
۲-۱-۲	۰/۵۴۱(-۰/۶۱۱)	۰/۵۳۶(۰/۶۱۹)	۰/۲۴۵(۱/۱۶۳)
۲-۲-۲	۰/۴۳۵(۰/۷۸۱)	۰/۴۱۷(-۰/۸۱۲)	۰/۳۳۴(-۰/۹۶۵)

در بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌های به دست آمده از سه میکروستلایت کروموزوم ۱۲ (جدول ۴)، هاپلوتیپ ۱-۲-۱ با میزان دور کمر و هاپلوتیپ‌های ۲-۲-۱ و ۲-۲-۲ با میزان تری‌گلیسیرید ارتباط ژنتیکی معنی‌داری را نشان دادند ( $P < 0.05$ ).

**جدول ۴ - (آماره  $P(Z)$  به دست آمده از روش HBAT در بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌های حاصل از سه میکروستلایت کروموزوم ۱۲ و میزان کلاسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر**

هاپلوتیپ	کلاسترول - HDL	تری‌گلیسیرید	دور کمر
۱-۱-۱	۰/۶۸۷(-۰/۲۴۱)	۰/۶۹۴(-۰/۳۹۳)	۰/۳۱۸(۱/۰۰۰)
۱-۲-۱	۰/۰۵۸(۰/۳۴۹)	۰/۳۳۲(۰/۹۶۹)	۰/۴۴۳(-۰/۷۶۷)
۲-۱-۱	۰/۹۲۵(-۰/۳۸۸)	۰/۹۷۴(-۰/۰۳۲)	۰/۱۶۳(۱/۳۹۶)
۲-۲-۱	۰/۲۲۶(-۰/۰۳۹)	۰/۰۲۸(-۲/۰۲۲)*	۰/۳۱۶(-۱/۰۰۳)
۱-۱-۲	۰/۵۵۲(-۰/۸۵۳)	۰/۲۵۷(-۱/۱۳۴)	۰/۰۱۴(-۱/۴۵۵)*
۱-۲-۲	۰/۵۰۹(-۰/۴۰۲)	۰/۸۰۰(۰/۲۵۴)	۰/۸۳۶(-۰/۲۰۷)
۲-۱-۲	۰/۴۵۸(۱/۷۷۶)	۰/۵۶۶(-۰/۵۷۴)	۰/۸۴۳(-۰/۱۹۹)
۲-۲-۲	۰/۱۱۱(-۰/۰۱۳)	۰/۰۱۱(۲/۵۵۳)*	۰/۵۳۷(-۰/۶۱۷)

\* معنی‌داری در سطح  $P = 0.05$  در نظر گرفته شده است.

معنی‌داری آزمون به معنی وجود ارتباط ژنتیکی بین تغییرات میزان دور کمر با هاپلوتیپ ۱-۲-۱ و وجود ارتباط ژنتیکی بین تغییرات میزان تری‌گلیسیرید با هاپلوتیپ‌های ۱-۲-۲ و ۲-۲-۲، و همچنین تفاوت تعداد مشاهده شده‌ی این

با میزان کلاسترول - HDL و تری‌گلیسیرید معنی‌دار شد ( $P < 0.05$ ). معنی‌داری آزمون به منزله‌ی وجود ارتباط ژنتیکی بین تغییرات میزان کلاسترول - HDL و تری‌گلیسیرید و هاپلوتیپ ۲-۲-۲، و همچنین تفاوت تعداد مشاهده شده‌ی این هاپلوتیپ با تعداد مورد انتظار آن بوده، و منفی (مثبت) بودن آماره‌ی  $Z$  به منزله‌ی کمتر (بیشتر) از حد انتظار بودن تعداد این هاپلوتیپ در خانواده‌هایی است که دارای افرادی هستند که دست کم یک نفر از آن‌ها مبتلا به سندرم متابولیک بوده، و دست کم دو نفر از اعضایشان دچار کاهش میزان کلاسترول - HDL هستند. لازم به یادآوری است که با توجه به کم بودن فراوانی ۶ هاپلوتیپی که در جدول ۲ حضور ندارند، HBAT قادر به محاسبه‌ی آماره‌ی آزمون ارتباط ژنتیکی برای این هاپلوتیپ‌ها نبوده و از آوردن آن‌ها در این جدول خودداری شده است.

**جدول ۲ - (آماره  $P(Z)$  به دست آمده از روش HBAT در بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌های به دست آمده از چهار میکروستلایت کروموزوم ۸ و میزان کلاسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر**

هاپلوتیپ	کلاسترول - HDL	تری‌گلیسیرید	دور کمر
۱-۱-۱-۱	۰/۱۰۸(-۱/۶۰۷)	۰/۹۰۴(۰/۱۲۰)	۰/۳۶۱(۰/۹۱۳)
۱-۱-۲-۱	۰/۷۳۷(-۰/۳۳۶)	۰/۴۲۶(-۰/۷۹۶)	۰/۵۷۲(-۰/۵۶۵)
۱-۲-۱-۱	۰/۰۹۰(۱/۶۹۷)	۰/۳۵۳(-۰/۹۳۰)	۰/۲۱۸(-۱/۲۳۲)
۱-۲-۱-۲	۰/۸۴۶(-۰/۱۹۴)	۰/۲۶۶(-۱/۱۱۲)	۰/۶۷۳(۰/۴۲۲)
۱-۲-۲-۱	۰/۴۵۶(-۰/۷۴۶)	۰/۵۴۵(-۰/۶۰۵)	۰/۸۴۰(-۰/۲۰۲)
۱-۲-۲-۲	۰/۷۱۸(-۰/۳۶۱)	۰/۲۱۰(۱/۲۵۳)	۰/۹۹۰(۰/۰۱۳)
۲-۲-۱-۱	۰/۵۳۳(-۰/۶۲۴)	۰/۵۵۸(۰/۵۸۶)	۰/۹۲۲(-۰/۰۹۷)
۲-۲-۱-۲	۰/۱۲۰(۱/۵۵۳)	۰/۱۰۸(-۱/۶۰۶)	۰/۵۹۲(-۰/۵۳۵)
۲-۲-۲-۱	۰/۳۳۸(-۰/۹۵۹)	۰/۸۶۳(-۰/۱۷۳)	۰/۶۸۲(-۰/۴۰۹)
۲-۲-۲-۲	۰/۰۳۴(-۲/۱۲۶)*	۰/۰۰۵(۲/۷۹۷)*	۰/۱۴۴(۱/۴۶۱)

\* معنی‌داری در سطح  $P = 0.05$  در نظر گرفته شده است.

با توجه به یافته‌های درج شده در جدول ۳، ارتباط ژنتیکی هیچ‌یک از هاپلوتیپ‌های به دست آمده از سه میکروستلایت کروموزوم ۱۱ با میزان کلاسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر معنی‌دار نشد. با توجه به کم بودن فراوانی هاپلوتیپ ۱-۲-۱، و عدم توانایی HBAT در

متغیرهای مخدوش‌کننده را از پژوهش خارج می‌کند، این روش در برابر مخدوش‌کننده‌هایی مثل بد تعین کردن<sup>i</sup> مدل ژنتیکی و یا پدیده‌ی لایه‌بندی جمعیتی<sup>ii</sup>، مقاوم<sup>iii</sup> خواهد بود.<sup>۱۱</sup> بررسی‌ها نشان داده مطالعه‌ی ارتباط ژنتیکی بر مبنای SNP ها و هاپلوتیپ‌ها، داده‌های گسترده‌ای را برای بررسی صفات ژنتیکی مرکب و تعیین فاکتورهای ژنتیکی دخیل در این صفات در اختیار پژوهش‌گران قرار خواهد داد. همچنین، بررسی هاپلوتیپ‌ها داده‌های کامل‌تری را برای بررسی ارتباط ژنتیکی فراهم خواهد آورد، به گونه‌ای که ممکن است ارتباط ژنتیکی چند نشان‌گر ژنتیکی با یک یا چند صفت معنی‌دار نشود، اما هاپلوتیپ‌های به دست آمده از این نشان‌گرها ارتباط ژنتیکی معنی‌داری با صفات مورد بررسی نشان دهند. این امر منجر به افزایش دقت و سهولت فرآیند مکان‌یابی و نقشه‌کشی ژنتیکی بیماری‌های ژنتیکی در نواحی‌ای از کروموزوم‌ها خواهد شد که توسط تحلیل پیوستگی ژنتیکی تعیین گردیده‌اند.<sup>۱۲، ۱۳</sup> با توجه به یافته‌های روش FBAT در بررسی ارتباط ژنتیکی ۳ میکروستلایت کروموزوم ۱۲ که شرح آن در پژوهش‌ها<sup>۱۴</sup> موجود است، ارتباط ژنتیکی هیچ‌یک از ۳ میکروستلایت این کروموزوم با میزان کلسترول -HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر معنی‌دار نشده است. این در حالی است که یافته‌های این پژوهش حاکی از وجود ارتباط ژنتیکی بین برخی هاپلوتیپ‌های به دست آمده از این ۳ میکروستلایت با میزان تری‌گلیسیرید و دور کمر می‌باشد.

در پژوهشی که توسط دانگ یانگ و همکاران (۲۰۰۵) روی ۹۰۷ نفر (از ۳۳۰ خانواده) از مطالعه‌ی قلب فرامینگهام برای یافتن نقشه‌ی ژنی کلسترول -HDL صورت گرفت، با استفاده از روش پیوستگی ژنتیکی، بخشی از کروموزوم ۶ [فاصله‌ی ۱۲۵ تا ۱۵۰ سانتی‌مورگان روی این کروموزوم یا (6q22.33-6q24.3)] با بالاترین نمره‌ی LOD، پیوستگی ژنتیکی معنی‌داری را با میزان کلسترول -HDL و یکی از زیر مشتقات آن (HDL3-C) نشان داد. برای تعیین دقیق‌تر مکان ژنتیکی کلسترول -HDL، با استفاده از روش FBAT، و با به کارگیری ۲۸ SNP مربوط به ۹ ژن منتخب در ناحیه‌ی کروموزومی 6q22.33-6q24.3 به نام‌های NCOA7، CTGF، VNN1، VNN2، VNN3، AIG-1، PLAGL1، LOC285746

هاپلوتیپ‌ها با تعداد مورد انتظار آن‌ها است. منفی بودن آماره‌ی Z برای هاپلوتیپ‌های ۱-۱-۲ و ۲-۲-۱ به منزله‌ی کم‌تر از حد انتظار بودن، و مثبت بودن آماره‌ی Z برای هاپلوتیپ ۲-۲-۲ به منزله‌ی بیش از حد انتظار بودن این هاپلوتیپ‌ها در خانواده‌هایی است که دارای افرادی هستند که دست کم یک نفر از آن‌ها مبتلا به سندرم متابولیک بوده، و دست کم دو نفر از اعضایشان دچار کاهش میزان کلسترول -HDL هستند. همچنین، ارتباط ژنتیکی هیچ‌یک از هاپلوتیپ‌های به دست آمده از دو میکروستلایت کروموزوم ۱۶ با میزان کلسترول -HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر معنی‌دار نبود (جدول ۵).

جدول ۵ - (آماره P(Z) به دست آمده از روش HBAT در بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌های به دست آمده از دو میکروستلایت کروموزوم ۱۶ و میزان کلسترول -HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر

هاپلوتیپ	کلسترول - HDL	تری‌گلیسیرید	دور کمر
۱-۱	۰/۷۸۴(۰/۲۷۴)	۰/۴۷۸(-۰/۷۰۹)	۰/۶۱۵(۰/۵۰۳)
۱-۲	۰/۶۱۰(-۰/۵۱۰)	۰/۲۹۶(۱/۰۴۵)	۰/۹۰۶(۰/۱۱۸)
۲-۱	۰/۷۳۶(۰/۲۳۷)	۰/۹۷۷(۰/۰۲۹)	۰/۷۲۶(-۰/۳۵۰)
۲-۲	۰/۹۶۴(-۰/۰۴۵)	۰/۵۸۲(-۰/۵۵۱)	۰/۹۲۶(-۰/۰۹۲)

## بحث

پژوهش حاضر به بررسی هاپلوتیپ‌هایی با بیشترین تاثیر بر میزان کلسترول -HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر در راستای تعیین نواحی کروموزومی اثر گذار بر این صفات، با کمک روش بررسی ارتباط ژنتیکی HBAT پرداخت. اساس روش بررسی ارتباط ژنتیکی HBAT در تعیین آماره‌ی آزمون مناسب برای بررسی ارتباط ژنتیکی، مانند بررسی ارتباط ژنتیکی در روش FBAT است، به گونه‌ای که با فرض هاپلوتیپ‌ها به عنوان الل یک نشان‌گر ژنتیکی چند اللی، توزیع مشاهده شده هاپلوتیپ‌های به دست آمده از چند نشان‌گر ژنتیکی فرزندان بیمار با توزیع مورد انتظار این هاپلوتیپ‌ها، تحت برقراری فرض عدم وجود ارتباط ژنتیکی مقایسه می‌گردد. توزیع مورد انتظار هاپلوتیپ‌ها با استفاده از الگوریتم موجود در روش HBAT و شرطی کردن روی آماره‌ی بسنده‌ای برای متغیرهای مخدوش‌کننده‌ی موجود در پژوهش، به دست خواهد آمد. از آنجا که عمل شرطی کردن،

i-Misspecification  
ii-Population stratification  
iii-Robust

کمک روش HBAT، ارتباط ژنتیکی به دست آمده از این هاپلوتیپ‌ها با میزان کلسترول - HDL و تری‌گلیسیرید بررسی شد، که ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ NIRALCW در نژاد اروپایی-آمریکایی و هاپلوتیپ STHALCS در نژاد مکزیکی-آمریکایی با میزان کلسترول - HDL و هاپلوتیپ SIRALGW در نژاد مکزیکی-آمریکایی با میزان تری‌گلیسیرید معنی‌دار گردید. تمام صفات مد نظر با استفاده از روش Generalized Estimating Equation (GEE) و تعدیل متغیرهای جنس، سن، قد، وزن، مبتلا بودن به دیابت و فشار خون وارد مطالعه گردیدند.<sup>۱۷</sup>

همان‌طور که مشاهده گردید، پژوهشی در زمینه‌ی بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌ها با میزان صفات کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر با کمک روش HBAT در جمعیت ایرانی انجام نشده، که یافته‌های بررسی حاضر در مورد نواحی کروموزومی اثرگذار بر میزان کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر در راستای تکامل داده‌های یاد شده بود، و تفاوت یافته‌های این بررسی و پژوهش‌های قبلی را می‌توان به متفاوت بودن جوامع، نژادها و نشان‌گرهای مورد بررسی نسبت داد.

در الگوریتم HBAT، محدودیتی به منظور تعیین ژنوتیپی برای ژنوتیپ هاپلوتیپ‌های مفقود شده، وجود ندارد. همچنین، نمی‌توان مشخص نمود که چه میزان از داده‌ها توسط الگوریتم روش HBAT مورد آنالیز قرار می‌گیرند. تابع توان این روش نیز به صورت کلی محاسبه نگردیده و برای مقایسه‌ی توان این روش با روش‌های مشابه، از شبیه‌سازی استفاده شده است.<sup>۲</sup> از سوی دیگر مشخص نیست به ازای چه مقدار فراوانی برای هاپلوتیپ‌ها، HBAT قادر به محاسبه‌ی آماره‌ی آزمون بررسی ارتباط ژنتیکی است. فرآیند محاسبه‌ی آماره‌ی آزمون، بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌ها در نرم‌افزار FBAT مشخص نبوده و نرم‌افزار تنها مقادیر آماره‌ی  $Z$ ، امید ریاضی آماره‌ی  $Z$ ، واریانس آماره‌ی  $Z$ ، و مقدار  $P$ ها را گزارش نموده و به دلیل پایین بودن فراوانی برخی از هاپلوتیپ‌ها، مثل ۶ هاپلوتیپ به دست آمده از ۴ میکروستلایت کروموزوم ۸ (که در جدول ۲ نیامده) و یک هاپلوتیپ به دست آمده از ۳ میکروستلایت کروموزوم ۱۱ (که در جدول ۳ نیامده) نسبت به سایر هاپلوتیپ‌ها، نرم‌افزار قادر به انجام محاسبات نبوده است. محدودیت‌های یاد شده در روش HBAT و همچنین، کمبود داده‌های ژنوتیپی افراد مورد بررسی را می‌توان از نقاط

و FLJ14753، ارتباط ژنتیکی تنها یکی از ۴ SNP مورد بررسی (rs2257104) مربوط به ژن PLAGL1، با میزان کلسترول - HDL معنی‌دار شد. با به کارگیری هاپلوتیپ‌های به دست آمده از ۴ SNP مد نظر مربوط به ژن PLAGL1، و با در نظر گرفتن ۶ هاپلوتیپ با بیشترین فراوانی و استفاده از روش HBAT، ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ GAGT به دست آمده از SNP های rs2076684، rs2064495، rs2257104 و rs1884087 با میزان کلسترول - HDL معنی‌دار شد.<sup>۱۵</sup> در بررسی دیگری که در سال ۲۰۰۵ توسط هارتاس و همکاران روی ۲۱۴ نفر از ۲۴ خانواده‌ی مکزیکی و در راستای بررسی ارتباط ژنتیکی ۱۳ SNP مربوط به ژن‌های USF1، F11R و LOC257106 مستقر در بخش ۱۹۲۱ از کروموزوم ۱ با میزان تری‌گلیسیرید و کلسترول - HDL صورت گرفت، با استفاده از روش FBAT، ارتباط ژنتیکی SNP با کد rs3737787 مربوط به ژن USF1 با میزان کلسترول - HDL و تری‌گلیسیرید، و ارتباط ژنتیکی SNP با کد rs3737787 با میزان تری‌گلیسیرید معنی‌دار شد. با به کارگیری روش HBAT، ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ ۱-۱ (۱ نشان‌دهنده‌ی الی با فراوانی کمتر) به دست آمده از دو SNP یاد شده با میزان تری‌گلیسیرید و کلسترول - HDL، و ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ ۲-۲ با میزان تری‌گلیسیرید نیز معنی‌دار شد.<sup>۱۶</sup> در سال ۲۰۰۸، لداک و همکاران با در اختیار داشتن داده‌های ژنوتیپی ۳۶ SNP مستقر در کروموزوم ۱۷ برای 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 SNPها در ارتباط با ژن APOH هستند، به بررسی ارتباط ژنتیکی میزان کلسترول-HDL، کلسترول-LDL، تری‌گلیسیرید و کلسترول با این SNPها با استفاده از روش FBAT پرداختند. در نژاد آفریقایی - آمریکایی، تنها یک SNP با کد rs1544556 با میزان کلسترول - HDL ارتباط ژنتیکی معنی‌داری را نشان داد. این در حالی است که ارتباط ژنتیکی هیچ‌یک از ۳۶ SNP با میزان کلسترول - HDL در هیچ یک از دو نژاد مکزیکی - آمریکایی و اروپایی-آمریکایی معنی‌دار نشد. همچنین، در نژاد مکزیکی - آمریکایی، تنها ارتباط ژنتیکی SNP با کد rs4791077 با میزان تری‌گلیسیرید معنی‌دار شد. از سوی دیگر در بررسی حاضر، برای ساختن هاپلوتیپ‌های به دست آمده از اسیدهای آمینه که ال‌های پروتئینی مربوط به ژن APOH را تعریف می‌کنند، از ۷ SNP استفاده گردید که با

پژوهش‌های بعدی به منظور یافتن ژن‌های مستعد کننده‌ی سندرم متابولیک فراهم آید.

سپاسگزاری: به‌این‌وسیله از پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر در اختیار قرار دادن داده‌های مربوط به مطالعه‌ی TLGS، کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. پژوهش حاضر بر گرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد در رشته‌ی آمار زیستی است.

ضعف پژوهش حاضر برشمارد. از سوی دیگر، بررسی ارتباط ژنتیکی هاپلوتیپ‌ها با میزان صفات کلسترول - HDL، تری‌گلیسیرید و دور کمر با استفاده از روش HBAT، و همچنین بررسی تئوری آماری موجود در الگوریتم روش HBAT تا به حال در ایران انجام نگرفته، که این یافته‌ها را می‌توان به عنوان نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر در نظر گرفت. امید است که با در اختیار بودن داده‌های موجود در مقاله‌ی حاضر، راه کارهای مناسبی برای طراحی

## References

- Zhao H, Zhang S, Merikangas KR, Trixler M, Wildenauer DB, Sun F, et al. Transmission/disequilibrium tests using multiple tightly linked markers. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 936-46.
- Horvath S, Xu X, Lake SL, Silverman EK, Weiss ST, Laird NM. Family based tests for association haplotypes with general phenotype data: application to asthma genetics. *Genet Epidemiol* 2004; 26: 61-9.
- 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
- 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.
- Azizi F, Madjid M, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hajipour R. Tehran Lipid and glucose study (TLGS): rationale and design. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2000; 2: 77-86. [Farsi]
- 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: 680-7.
- 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]. Tehran. National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology; 2009.
- Liu K, Muse SV. PowerMarker an integrated: Integrated analysis environment for genetic marker analysis. *Bioinformatics* 2005; 21: 2128-9.
- 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: 211-23.
- Lazzeroni L, Lange K. A conditional inference framework for extending the transmission/disequilibrium test. *Hum Hered* 2001; 48: 67-81.
- Gillanders EM, Pearson JV, Sorant AJ, Trent JM, O'Connell JR, Bailey-Wilson JE. The value of molecular haplotypes in a family-based linkage study. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 458-68.
- [13] Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, et al. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 10483-8.
- Hosseinzadeh N. Comparison of multimarker FBAT and HS-TDT method in analysis of association between low HDL-C and some markers in metabolic syndrome families. [dissertation]. Tehran. Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2011.
- Yang Q, Lai CQ, Parnell L, Cupples A, Adiconis X, Zhu Y, et al. Genome-wide linkage analyses and candidate gene fine mapping for HDL3 cholesterol: the Framingham Study. *J Lipid Res* 2005; 46: 1416-25.
- Huertas A, Aguilar C, Lusia A, Cantor R, Canizales S, Lee J, 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: 1985-91.
- Leduc MS, Shimmin LC, Klos KLE, Hanis C, Boerwinkle E, Hixson JE. Comprehensive evaluation of apolipoprotein H gene (APOH) variation identifies novel associations with measures of lipid metabolism in GENOA. *J Lipid Res* 2008; 49: 2648-56.
- Lunetta KL, Faraone SV, Biederman J, Laird NM. Family based tests of association and linkage that use unaffected sibs, covariates, and interactions. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 605-14.

## پیوست

HBAT برای محاسبه‌ی توزیع شرطی ژنوتیپ هاپلوتیپ فرزندان، از الگوریتمی مشابه با الگوریتم به کار گرفته شده در روش Family Base Association Test (FBAT)، بهره می‌گیرد.<sup>۱۰</sup> این الگوریتم داده‌هایی شامل هر تعداد نشان‌گر ژنتیکی با تعداد الل‌های متفاوت و هر الگویی از ژنوتیپ‌های مفقود شده‌ی والدین و فرزندان را مورد استفاده خود قرار می‌دهد. لازم به یادآوری است که در روش شرطی کردن به کار گرفته شده در این الگوریتم، با هاپلوتیپ‌ها مشابه با الل‌های یک نشان‌گر ژنتیکی چند اللی برخورد می‌شود. همچنین نشان‌گرهای به وجود آورنده‌ی هاپلوتیپ‌ها باید در فاصله‌ی فیزیکی کوتاهی نسبت به هم واقع شوند، به گونه‌ای که نوترکیبی میان آن‌ها رخ ندهد. برای آشنایی با نحوه‌ی عملکرد روش HATB فرض کنید  $N$  خانواده‌ی هسته‌ای<sup>ii</sup> که با اندیس  $i$  نماد گذاری شده‌اند و تعداد  $n_i$  فرزند برای خانواده  $i$  ام در اختیار باشد. همچنین فرض کنید که  $S_i = S(g_i, Y_i)$  نشان‌دهنده‌ی برداری باشد که تابعی از مقدار صفت ( $Y_i$ ) مورد مطالعه و ژنوتیپ هاپلوتیپ‌های ( $g_i$ ) فرزندان خانواده  $i$  ام را در بردارد.  $Y_i$  به صورت تابعی از یک مقدار تعادل<sup>iii</sup> ( $\mu$ ) تعریف می‌گردد، به گونه‌ای که  $\mu$  وابسته به متغیرهای مخدوش‌کننده‌ی موجود در مدل ارتباط ژنتیکی است. تعیین نادرست این پارامتر سبب ایجاد اریبی<sup>iv</sup> در آماره‌ی آزمون ارتباط ژنتیکی نمی‌شود، اما انتخاب مقدار بهینه برای این پارامتر، با مینیم کردن واریانس آماره‌ی آزمون ارتباط ژنتیکی، منجر به افزایش کارایی<sup>v</sup> آماره آزمون یاد شده خواهد شد. باید توجه داشت که این انتخاب برای صفات کیفی و کمی متفاوت خواهد بود. 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 ( $\mu$ ) به گونه‌ای که واریانس  $S_i$  را مینیمم کند با کمک میانگین وزنی صفات در فرزندان خانواده‌ها که با توجه به تعداد والدین ناهمگن وزندهی شده‌اند به دست خواهد آمد.<sup>۱۸</sup> با استفاده از الگوریتم موجود در روش HBAT، در صورت معلوم بودن

ژنوتیپ نشان‌گرهای والدین، توزیع احتمال ژنوتیپ هاپلوتیپ‌های فرزندان ( $g_i$ ) با توجه به ژنوتیپ هاپلوتیپ‌های والدین و به کارگیری قانون تفکیک پذیری مندل محاسبه می‌گردد. در صورت در دسترس نبودن ژنوتیپ نشان‌گرهای تشکیل‌دهنده‌ی هاپلوتیپ‌های والدین و برخی از فرزندان، به صورت مشابه با روش FBAT، HBAT با در نظر گرفتن ژنوتیپ مشاهده شده‌ی نشان‌گرهای فرزندان، نخست مجموعه‌ی ژنوتیپ‌های ممکن برای نشان‌گرها و هاپلوتیپ‌های والدین را به دست آورده، سپس با فرض این مجموعه، به محاسبه‌ی توزیع احتمال ژنوتیپ‌های مشاهده شده و ژنوتیپ‌های مفقود هاپلوتیپ‌های فرزندان به شرط ژنوتیپ‌های والدین موجود در این مجموعه می‌پردازد. از آن جا که شرطی کردن روی مقدار صفت مد نظر فرزندان صورت می‌پذیرد، توزیع احتمالی  $S_i$  به احتمال‌های شرطی محاسبه شده برای ژنوتیپ مشاهده شده‌ی هاپلوتیپ‌های فرزندان وابسته خواهد بود. با در اختیار بودن توزیع احتمالی  $S_i$ ، HBAT تابع امتیاز<sup>vi</sup>  $U = \sum \{S_i - E(S_i)\}$  و واریانس  $V = \sum \text{Va}(S_i)$  را تعریف کرده و با به کارگیری آماره آزمون  $Z = \frac{U}{\sqrt{V}}$ ، که تحت برقراری فرض صفر دارای توزیع مجانبی نرمال استاندارد خواهد بود، هاپلوتیپ‌هایی با ریسک بالا را در برقراری ارتباط ژنتیکی تعیین می‌کند. لازم به یادآوری است که مقادیر امید ریاضی و واریانس  $S_i$ ، تحت برقراری فرض عدم وجود ارتباط ژنتیکی بین ژنوتیپ نشان‌گرهای ژنتیکی و ژن تاثیرگذار بر صفت مد نظر، محاسبه می‌شوند.<sup>۲</sup>

i-Missing  
ii-Nuclear family  
iii-Offset value  
iv-Bias  
v-Efficiency

vi-Score statistics

Original Article

# Genetic Association of Some Haplotypes to Level of HDL-C, Triglyceride, and Waist in Family Members with Metabolic Syndrome Using Haplotype Based Association Test

Hosseinzadeh N<sup>1</sup>, Mehrabi Y<sup>2</sup>, Daneshpour M<sup>3</sup>, Alavi Majd H<sup>1</sup>, Azizi F<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biostatistics, Faculty of Paraclinical Sciences, & <sup>2</sup>Department of Epidemiology, Faculty of Public Health & <sup>3</sup>Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: ymehrabi@gmail.com

Received: 19/07/2011 Accepted: 06/02/2012

## Abstract

**Introduction:** Haplotypes are important elements in study of genetic associations. The haplotype based association test (HBAT) is a method to study genetic association of haplotypes with one or more traits. The test statistic in this method, which is calculated for all haplotypes, follows a standard normal distribution. In this study, in order to find the chromosomal area locus of genes affecting metabolic syndromes, the HBAT method was used to investigate the genetic association of haplotypes of some candidate microsatellites with HDL-C, triglycerides, and waist. **Materials and Methods:** A sum of 125 families with at least one member having metabolic syndrome according to ATPIII, and at least two members with low HDL-C levels were selected from among participants of the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). The genetic association of HDL-C, triglycerides, and waist with haplotypes of some microsatellites of chromosome 8, 11, 12, and 16 was studied, using HBAT. **Results:** Data was obtained for 125 families, consisting of 563 individuals, aged 20 years or above (269 males and 294 females). Genetic association of the haplotype 2-2-2-2 of chromosome 8 showed significant association with HDL-C and triglycerides. Haplotypes 2-2-1 and 2-2-2 of chromosome 12 showed significant association with triglycerides. In addition, haplotype 1-1-2 of this chromosome was found to be associated with waist ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Researching haplotypes provides more information on genetic associations, and identification of haplotypes influencing HDL-C level, triglycerides, and waist may be helpful in designing future research aimed at determining the genes predisposing persons to metabolic syndrome.

**Keywords:** HBAT, Microsatellite, Haplotype, Metabolic syndrome