

## บทที่ 5

### สรุปและอภิปรายผล

#### สรุปผลการวิจัย

ผลการศึกษาการกระจายตัวของ polymorphisms ของยีน *paraoxonase1* (*PON1*) ที่ตำแหน่ง T-108C, L55M และ Q192R ในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทยที่มีสุขภาพดี จำนวน 207 ราย พบว่าที่ตำแหน่ง T-108C มี allele frequency ของ T allele = 0.54 และ C allele = 0.46 โดยมีการกระจายตัวของ genotype แบบ TC (63.3%) > TT (22.2%) > CC (14.5%) ส่วนที่ตำแหน่ง L55M มี allele frequency ของ L allele = 0.77 และ M allele = 0.23 โดยมีการกระจายตัวของ genotype แบบ LL (57.0%) > LM (39.6%) > MM (3.4%) และที่ตำแหน่ง Q192R มี allele frequency ของ Q allele = 0.32 และ R allele = 0.68 โดยมีการกระจายตัวของ genotype แบบ QR (51.2%) > RR (42.0%) > QQ (6.8%) นอกจากนี้ยังพบว่าการกระจายตัวของ *PON1*-T-108C มีความสัมพันธ์กับการกระจายตัวของ *PON1*-Q192R อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) และจากการเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นของสารชีวเคมีในเลือดพบว่าในประชากรที่มี genotype แบบ TC มีระดับความเข้มข้นของ total cholesterol สูงกว่า genotype แบบ CC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$  ดังนั้นในประชากรที่มี genotype แบบ TC อาจมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจมากกว่าประชากรที่มี genotype แบบ CC ในขณะที่ประชากรที่มี genotype แบบ QR และ RR มีระดับความเข้มข้นของ HDL-C ต่ำกว่า QQ genotype อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$  ดังนั้นในประชากรที่มี genotype แบบ QR และ RR อาจมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจมากกว่าประชากรที่มี genotype แบบ QQ นอกจากนี้ยังพบว่าประชากรที่มี genotype แบบ RR มีระดับความเข้มข้นของ fasting blood sugar สูงกว่า QQ genotype อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$  ดังนั้นในประชากรที่มี genotype แบบ RR อาจมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน ซึ่งข้อมูลพื้นฐานจากการศึกษาในครั้งนี้สามารถใช้เป็นแนวทางในการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของลักษณะทาง genotype หรือ allele ของยีน *PON1* ในกลุ่มประชากรไทยต่อโรคที่เกี่ยวข้องกับ metabolism ของคาร์โบไฮเดรตและไขมัน รวมทั้งโรคหลอดเลือดและหัวใจ นอกจากนี้ควรประเมินความเสี่ยงของ genetic factor ร่วมกับความเสี่ยงจาก environmental factor ต่อการเกิดโรค เช่น การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย รวมทั้งสภาพแวดล้อมในการดำรงชีวิตด้วย

#### อภิปรายผลการวิจัย

จากรายงานการศึกษาจำนวนมากพบว่า *PON1* polymorphisms เป็นปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อการเกิด atherosclerosis แต่ผลที่ได้ยังมีความขัดแย้งอยู่ โดยปัจจัยหลักที่อาจทำให้เกิดความ

แตกต่างกันนี้ คือ การกระจายตัวของ *PONI* polymorphisms ในแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน ซึ่งในการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาการกระจายตัวของ *PONI* ในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทย พบว่า genotype frequencies ของ *PONI*-(L55M) และ *PONI*-(Q192R) ในกลุ่มประชากรไทยที่ศึกษาเป็นไปตาม Hardy-Weinberg equilibrium ส่วน genotype frequencies และ allele frequencies ของ *PONI*-(T-108C) ในกลุ่มประชากรไทยที่ศึกษาไม่เป็นไปตาม Hardy-Weinberg equilibrium เนื่องจาก observed genotype frequencies ไม่สอดคล้องกันกับ expected genotype frequencies โดยมี genotype frequencies เป็นแบบ TC มากที่สุด นอกจากนี้พบว่า genotype frequencies และ allele frequencies ระหว่างเพศชายและเพศหญิงในกลุ่มประชากรที่ศึกษาไม่มีความแตกต่างกัน

จากการศึกษานี้พบว่า allele frequencies ของ *PONI* polymorphisms ในกลุ่มประชากรไทยที่ตำแหน่ง T-108C มีการกระจายตัวของ T allele มากกว่า C allele ( $n=207$ ; T allele = 0.54, C allele = 0.46) ซึ่งเหมือนกับกลุ่มประชากรญี่ปุ่น ( $n = 161$ ; T allele = 0.52, C allele = 0.48) (Suehiro. 2000 : 295-298) กลุ่มประชากรไต้หวัน ( $n = 291$ ; T allele =0.52, C allele =0.48) (Li. 2009 : 246-253) และกลุ่มประชากรในสวีเดนแลนด์ ( $n = 368$ ; T allele =0.54, C allele = 0.46) (Leviev. 2000 : 516-521) แต่แตกต่างกับกลุ่มประชากรฝรั่งเศสที่พบการกระจายตัวของ C allele มากกว่า T allele ( $n = 242$ ; T allele = 0.49; C allele = 0.51) (Helbecquea. 2004 : 41-44) ประชากรจีน ( $n = 475$ ; T allele = 0.45, C allele = 0.55) (Mana. 2010 : 1244-1247) และกลุ่มประชากรโครเอเชีย ( $n = 476$ ; T allele = 0.47, C allele =0.53) (Rajković. 2011 : 964-968) ในขณะที่รายงานของ Brophy และคณะ ที่ศึกษาในกลุ่มประชากรชาวยุโรปพบการกระจายตัวของ C allele เท่ากันกับ T allele ( $n = 376$ ; T allele = 0.50, C allele = 0.50) (Brophy. 2001 : 1428-1436)

เมื่อทำการศึกษา allele frequencies ของ *PONI* polymorphisms ในกลุ่มประชากรไทยที่ตำแหน่ง *PONI*-(L55M) พบว่ามีการกระจายตัวของ L allele มากกว่า M allele ( $n = 207$ ; L allele = 0.77, M allele = 0.28) ซึ่งเหมือนกับที่พบในกลุ่มประชากรเกาหลีใต้ ( $n = 988$ ; L allele = 0.943, M allele = 0.057) (Shin. 2009 :561-566) กลุ่มประชากรจีน ( $n = 475$ ; L allele = 1.00, M allele = 0.00) (Wang. 2003 : 328-334) กลุ่มประชากรอังกฤษ ( $n = 405$ ; L allele = 0.63, M allele = 0.37) (Pasdar. 2006 : 28-34) กลุ่มประชากรอเมริกา ( $n = 2,553$ ; L allele = 0.637, M allele = 0.363) (Ranade. 2005 : 2346-2350) กลุ่มประชากรแคนาดา ( $n = 324$ ; L allele = 0.64, M allele = 0.36) (McKeown. 2004 : 971-978) กลุ่มประชากรบราซิล ( $n = 376$ ; L allele = 0.64, M allele = 0.36) (Oliveira. 2004 : 73-77) กลุ่มประชากรปากีสถาน ( $n = 370$ ; L allele = 0.783, M allele = 0.217) (Saeed. 2007 : 238-244) กลุ่มประชากรญี่ปุ่น ( $n = 2,210$ ; L allele = 0.927, M allele = 0.073) (Yamada. 2003 : 469-475) กลุ่มประชากรอิตาลี ( $n = 273$ ; L allele = 0.601, M allele = 0.399) (Martinelli. 2005 : 20-30) กลุ่มประชากรโปแลนด์ ( $n = 437$ ; L allele = 0.64, M allele = 0.36) (Slowik. 2007 : 395-400) กลุ่มประชากรอิสราเอล ( $n = 193$ ; L allele = 0.583, M allele = 0.417) (Karban. 2007 : 2707-2715) กลุ่ม

ประชากรสเปน (n = 388; L allele = 0.626, M allele = 0.374) (Ferre. 2003 : 1491-1497) กลุ่มประชากรสวีเดน (n = 199; L allele = 0.666, M allele = 0.334) (Garin. 2005 : 2264-2269) กลุ่มประชากรไออร์แลนด์ (n = 388; L allele = 0.65, M allele = 0.35) (Hasselwander. 1999 : 289-298) กลุ่มประชากรเยอรมัน (n = 535; L allele = 0.644, M allele = 0.356) (Gardemann. 2000 : 421-431) กลุ่มประชากรเม็กซิโก (n = 214, L allele = 0.84; M allele = 0.16) (Rojas-Garcia. 2005 : 282-289) กลุ่มประชากรเนเธอร์แลนด์ (n = 201; L allele = 0.627, M allele = 0.373) (Leus. 2001 : 641-649) กลุ่มประชากรตุรกี (n = 116; L allele = 0.702, M allele = 0.298) (Agachan. 2005 : 287-293) กลุ่มประชากรออสเตรเลีย (n = 303; L allele = 0.644, M allele = 0.356) (Watzinger. 2002 : 116-122) กลุ่มประชากรไต้หวัน (n = 597; L allele = 0.972, M allele = 0.028) (Li. 2006 : 1233-1236) กลุ่มประชากรอิหร่าน (n = 132; L allele = 0.59, M allele = 0.41) (Sepahvand. 2007 : 104-107) และกลุ่มประชากรลาตินอเมริกา (n = 260; L allele = 0.82, M allele = 0.18) (Holland. 2006 : 985-991)

ในขณะที่ allele frequencies ของ *PONI* polymorphisms ในกลุ่มประชากรไทยที่ตำแหน่ง *PONI*-(Q192R) มีการกระจายตัวของ R allele มากกว่า Q allele (n = 207; Q allele = 0.32, R allele = 0.68) ซึ่งเหมือนกับกลุ่มประชากรจีน (n = 475; Q allele = 0.352, R allele = 0.648) (Wang. 2003 : 328-334) กลุ่มประชากรไต้หวัน (n = 597; Q allele = 0.359, R allele = 0.641) (Li. 2006 : 1233-1236) และกลุ่มประชากรละตินอเมริกา (n = 260; Q allele = 0.48, R allele = 0.52) (Holland. 2006 : 985-991) แต่แตกต่างกับกลุ่มประชากรเกาหลีใต้ที่มีการกระจายตัวของ Q allele มากกว่า R allele (n = 988; Q allele = 0.705, R allele = 0.295) (Shin. 2009 : 561-566) กลุ่มประชากรญี่ปุ่น (n = 2,210; Q allele = 0.666, R allele = 0.334) (Yamada. 2003 : 469-475) กลุ่มประชากรปากีสถาน (n = 370; Q allele = 0.672, R allele = 0.328) (Saeed. 2007 : 238-244) กลุ่มประชากรออสเตรเลีย (n = 303; Q allele = 0.746, R allele = 0.254) (Watzinger. 2002 : 116-122) กลุ่มประชากรอเมริกัน (n = 2,553; Q allele = 0.72, R allele = 0.28) (Ranade. 2005 : 2346-2350) กลุ่มประชากรแคนาดา (n = 324; Q allele = 0.73, R allele = 0.27) (McKeown. 2004 : 971-978) กลุ่มประชากรเม็กซิโก (n = 214; Q allele = 0.51, R allele = 0.49) (Rojas-Garcia. 2005 : 282-289) กลุ่มประชากรบราซิล (n = 376; Q allele = 0.66, R allele = 0.34) (Oliveira. 2004 : 73-77) กลุ่มประชากรอังกฤษ (n = 405; Q allele = 0.71, R allele = 0.29) (Pasdar. 2006 : 28-34) กลุ่มประชากรเนเธอร์แลนด์ (n = 201; Q allele = 0.677, R allele = 0.323) (Leus. 2001 : 641-649) กลุ่มประชากรไออร์แลนด์ (n = 388; Q allele = 0.69, R allele = 0.31) (Hasselwander. 1999 : 289-298) กลุ่มประชากรเยอรมัน (n = 535; Q allele = 0.723, R allele = 0.277) (Gardemann. 2000 : 421-431) กลุ่มประชากรอิตาลี (n = 273; Q allele = 0.711, R allele = 0.289) (Martinelli. 2005 : 20-30) กลุ่มประชากรโปแลนด์ (n = 473; Q allele = 0.743, R allele = 0.257) (Slowik. 2007 : 395-400) กลุ่มประชากรตุรกี (n = 116; Q allele = 0.621,

R allele = 0.379) (Agachan, 2005 : 287-293) กลุ่มประชากรอิสราเอล (n = 193, Q allele = 0.65, R allele = 0.35) (Karban, 2007 : 2707-2715) กลุ่มประชากรสเปน (n = 388; Q allele = 0.701, R allele = 0.299) (Ferre, 2003 : 1491-1497) กลุ่มประชากรสวีตเซอร์แลนด์ (n = 199; Q allele = 0.666, R allele = 0.334) (Garin, 2005 : 2264-2269) และกลุ่มประชากรอิหร่าน (n = 132; Q allele = 0.69, R allele = 0.31) ( Sepahvand, 2007 : 104-107)

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis และ CHD สามารถประเมินได้จากระดับความเข้มข้นของไขมันในเลือด (ค่าปกติของ total cholesterol < 200 mg/dL, triglyceride < 150 mg/dL, LDL-C < 100 mg/dL และ HDL-C > 40 mg/dL) ซึ่งหากมีระดับความเข้มข้นของ HDL-C ต่ำกว่า 40 mg/dL ร่วมกับระดับความเข้มข้นของ LDL-C มากกว่า 100 mg/dL จะเริ่มมีความเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้พบว่ากลุ่มประชากรที่มี genotype แบบ TC จะมีระดับความเข้มข้นของ total cholesterol สูงกว่า genotype แบบ CC และกลุ่มประชากรที่มี genotype แบบ QR และ RR มีระดับความเข้มข้นของ HDL-C ต่ำกว่า QQ genotype ดังนั้นในประชากรที่มี genotype แบบ TC, QR และ RR อาจมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจมากกว่าประชากรที่มี genotype แบบ QQ และ CC ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ยังพบความสัมพันธ์ของการกระจายตัวระหว่าง *PONI-T-108C* และ *PONI-Q192R* ที่อาจมีความสัมพันธ์ในการเป็นปัจจัยเสี่ยงทางด้านพันธุกรรมร่วมกันต่อการเกิด CHD ดังที่ James และคณะ รายงานว่า *PONI-T-108C* และ *PONI-Q192R* เป็นปัจจัยหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CHD ในกลุ่มประชากรฝรั่งเศส โดยพบว่า Odds ratio (ORs) ของ *PONI* polymorphisms ที่ตำแหน่ง T-108C และ Q192R ที่มีการแสดงออกของ genotype แบบ CC + CT/QQ เกิด CHD จำนวน 35 คน ไม่เกิด CHD จำนวน 112 คน มีค่า OR (95% CI) เท่ากับ 1.0 (reference) แบบ CC + CT/QR + RR เกิด CHD จำนวน 60 คน ไม่เกิด CHD จำนวน 106 คน มีค่า OR (95% CI) เท่ากับ 1.81 (1.08-3.05) แบบ TT/QR + RR เกิด CHD จำนวน 19 คน ไม่เกิด CHD จำนวน 27 คน มีค่า OR (95% CI) เท่ากับ 2.25 (1.07- 4.72) และแบบ TT/QQ เกิด CHD จำนวน 23 คน ไม่เกิด CHD จำนวน 28 คน มีค่า OR (95% CI) เท่ากับ 2.63 (1.32-5.25) (James, 2000 : 1390-1393)

จากความแตกต่างกันระหว่างการกระจายตัวของ polymorphisms ของยีน *PONI-T-108C* *PONI-L55M* และ *PONI-Q192R* และการแสดงออกของ genotype ของยีนต่อระดับความเข้มข้นของสารชีวเคมีในเลือดที่มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ดังนั้นการศึกษาการกระจายตัวและความสัมพันธ์ของ *PONI* polymorphisms ต่อค่าสารชีวเคมีในเลือดอาจช่วยประเมินในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจเพื่อใช้เป็นแนวทางในการป้องกันและการรักษาโรคต่อไป