

Thesis Title Leptin Gene Polymorphism in Alcoholic Patients

Author Mr. Kowit Nambunme

Degree Master of Science (Toxicology)

Thesis Advisory committee

Prof. Dr. Tanin Bhoopat	Chairperson
Asst. Prof. Dr. Ngamwong Jarusuraisin	Member
Dr. Heinrich F. Steger	Member

ABSTRACT

Leptin is a peptide hormone controlling satiety and crucially regulating alcohol consumption. The leptin gene has a G/A single nucleotide polymorphism (SNP) at position -2548 in the 5' flanking region and a short tandem repeat (STR) in the 3' flanking region. These polymorphisms are associated with many diseases and alcoholism. In this study an eventual correlation between leptin gene polymorphisms and alcoholism was investigated in 91 Northern Thai alcoholics; 109 non-alcoholics served as the control group. The G/A SNP was typed by digestion of the corresponding amplicons with HhaI (recognition site: GCG/C). No significant difference in allele frequencies was found for non-alcoholics (G: 25.7%; A: 74.3%) and alcoholics (G: 27.5%; A: 72.5%) ($\chi^2 = 0.162$; $df = 1$, $P > 0.05$). The tetrameric STR (repeat sequence: CTTT) was typed by resolution of the corresponding amplicons on non-denaturing polyacrylamide gels. The STR alleles distributed into two size groups i.e. class I (11-15 repeats) class II (24-35 repeats). Five class I and 12 class II alleles were found. Allele frequencies differed significantly between non-alcoholics (class I: 24.3%; class II: 75.7%) and alcoholics (class I: 34.1%; class II: 65.9%) ($\chi^2 = 4.6$; $df = 1$; $p = 0.032$). The odds ratio of class I/class I and class I/class II carriers was 1.66 (OR = 1.66; 95% CI 1.10-2.22). This result implies that class I/class I and class I/class II carriers have 1.66 times higher risk of alcoholism.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ภาวะพหุสัณฐานของยีนเลปตินในกลุ่มผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง

ผู้เขียน นายโกวิทย์ นามบุญมี

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (พิษวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ศ.นพ.ชานินทร์ ภูพัฒน์

ประธานกรรมการ

ผศ.นพ.งามวงศ์ จรัสอุไรสิน

กรรมการ

Dr.Heinrich F. Steger

กรรมการ

บทคัดย่อ

เลปตินเป็นเปปไทด์ฮอร์โมนที่สังเคราะห์มาจากยีนเลปตินทำหน้าที่ในการควบคุมความอยากอาหาร รวมถึงควบคุมการบริโภคน้ำตาล ยีนเลปตินมีตำแหน่งพหุสัณฐานอยู่ 2 ตำแหน่ง ในส่วนของยีนที่ไม่ได้ถูกใช้เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ ตำแหน่งพหุสัณฐานแรกเกิดจากการสลับเปลี่ยนระหว่างเบสกวีนีนกับเบสอะดีนีนอยู่ที่ตำแหน่ง -2548 ทางด้าน 5' ของยีนเลปติน(5'G/A) อีกตำแหน่งหนึ่งอยู่ทางด้าน 3' เกิดจากความแตกต่างกันในจำนวนชุดลำดับเบสซ้ำ CTTT ซึ่งภาวะพหุสัณฐานของยีนเลปตินมีความสัมพันธ์กับโรคหลายโรครวมทั้งโรคพิษสุราเรื้อรัง ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความถี่ของลักษณะที่พบ (อัลลีล) และจีโนไทป์ของยีนเลปตินในคนไทยปกติและผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง และเพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีนเลปตินกับการเกิดโรคพิษสุราเรื้อรัง

การวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษาในกลุ่มศึกษาสุขภาพดี 109 คน และผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรังจำนวน 91 คน โดยที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพิษสุราเรื้อรังตามเกณฑ์ของ DSM-IV อาสาสมัครผู้ติดสุราทุกคนผ่านเกณฑ์การประเมินสำหรับการติดสุราด้วย DSM-IV วิธีการวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐาน 5'G/A กระทำโดยพิจารณาลักษณะการตัดของเอนไซม์ HhaI ที่จำเพาะกับตำแหน่งดังกล่าว ซึ่งจะทำให้ได้ลักษณะอัลลีลเป็น 2 แบบ คือ ตัดได้ (G) และตัดไม่ได้ (A) มีค่าเปอร์เซ็นต์เท่ากับ 25.7% และ 74.3% ตามลำดับในกลุ่มอาสาสมัครปกติ และพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง

รังมีค่าเปอร์เซ็นต์เท่ากับ 27.5% และ 72.5% ตามลำดับ ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างความถี่ของอัลลีลและจีโนไทป์ของภาวะพหุสัณฐานดังกล่าว ($\chi^2 = 0.162$; $df = 1$, $P > 0.05$) สำหรับภาวะพหุสัณฐานด้าน 3' ได้จำแนกลักษณะอัลลีลออกเป็น 2 กลุ่มตามขนาดโดย classI มีจำนวนชุดเบสซ้ำ 11-15 ชุด และ classII มี 24-35 ชุด พบว่าในกลุ่มอาสาสมัครปกติมีค่าเปอร์เซ็นต์ classI และ classII เท่ากับ 24.3% และ 75.7% ตามลำดับ ขณะที่ในกลุ่มผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรังเท่ากับ 34.1% และ 65.9% ตามลำดับ ความถี่ของอัลลีลในตำแหน่ง 3' มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง ($\chi^2 = 4.6$; $df = 1$, $P = 0.032$) ออดส์เรโซของผู้ที่มี classI/classI และ classI/classII จีโนไทป์ต่อการเกิดโรคพิษสุราเรื้อรังเท่ากับ 1.66 (OR=1.66; 95% CI 1.10-2.22) ผลการทดลองดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าผู้ที่มี classI/classI และ classI/classII จีโนไทป์มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคพิษสุราเรื้อรังมากกว่าผู้ที่มีอัลลีลอื่น ๆ 1.66 เท่า