

ความหลากหลายทางพันธุกรรมและการแสดงออกของยีนโซเดียมไคคาร์บอกซิเลต
โคทรานสปอร์เตอร์-1 ในผู้ป่วยโรคนี้้วไต

นาย สราวุฒิ แซ่ภู

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาชีวเคมีทางการแพทย์ ภาควิชาชีวเคมี

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Genetic polymorphisms and gene expression of *sodium dicarboxylate
cotransporter-1* in nephrolithiasis patients

Mr. Sarawut Saephoo

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medical Biochemistry

Department of Biochemistry

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

511532

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความหลากหลายทางพันธุกรรมและการแสดงออกของยีนไซโตเคอมีม
ไตคาร์บอกซิเลตโคทรานสปอร์เตอร์-1 ในผู้ป่วยโรคหัวใจโต

โดย

นาย ศราวุฒิ แซ่ภู

สาขาวิชา

ชีวเคมีทางการแพทย์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชาญชัย บุญหล้า

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์

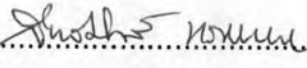
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม


ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ ไตสุโขวงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

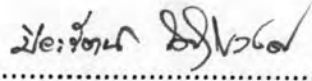
.....  คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดูลย์)

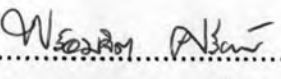
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....  ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. ลิทธิศักดิ์ หรรษาเวก)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชาญชัย บุญหล้า)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ ไตสุโขวงศ์)

.....  กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ ดร. พร้อมจิต ศรียาภัย)

ศราวุฒิ แซ่กู่ : ความหลากหลายทางพันธุกรรมและการแสดงออกของยีนโซเดียมโคคาร์บอกซิเลตโคทรานสปอร์เตอร์-1 ในผู้ป่วยโรคนิ่วไต. (Genetic polymorphisms and gene expression of *sodium-dicarboxylate cotransporter-1* in nephrolithiasis patients) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ. ดร. ชามูชัย บุญหล้า, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ศ. นพ. วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โดสุโขวงศ์, 83 หน้า.

ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคนิ่วไต และพบว่าพันธุกรรมมีบทบาทเกี่ยวข้องกับระดับการขับออกของซีเทรตในปัสสาวะ การคัดกลับซีเทรตเกิดขึ้นที่ท่อไตส่วนต้นโดยการทำงานของโปรตีน NaDC-1 การทดลองนี้มีจุดประสงค์ที่จะหาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *NaDC-1* และปริมาณการแสดงออกของยีน เทียบกับภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำในผู้ป่วยโรคนิ่วไต ความหลากหลายทางพันธุกรรมใน exons ของยีน *NaDC-1* ตรวจสอบในผู้ป่วยโรคนิ่วไต จำนวน 13 ราย ด้วยวิธีการหาลำดับเบสโดยตรง ผลการตรวจสอบพบ missense SNP ใน exon 12 (I550V) ตรงกับฐานข้อมูลรหัส rs11567842 (A/G) ใช้เทคนิค PCR-RFLP เพื่อตรวจสอบจีโนไทป์ของ rs11567842 (A/G) SNP ในผู้ป่วยโรคนิ่วไต จำนวน 114 ราย (อายุ 21-77 ปี, ชาย 46%) และคนปกติ จำนวน 62 ราย (อายุ 20-61 ปี, ชาย 45%) ใช้ logistic regression เพื่อคำนวณค่า adjusted odds ratios และ 95% confidence intervals ตรวจสอบวัดปริมาณของ NaDC-1 mRNA ในเนื้อเยื่อไตของผู้ป่วยโรคนิ่วไต จำนวน 29 ราย ด้วยเทคนิค real-time RT-PCR ผลการทดลองพบว่าผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีการขับออกของซีเทรตต่ำกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ (<200 mg/day) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนิ่วไตอย่างมีนัยสำคัญ (adjusted OR = 6.89, 95%CI: 3.20-14.88) ความถี่อัลลีลและความถี่จีโนไทป์ของ rs11567842 (A/G) SNP ระหว่างผู้ป่วยโรคนิ่วไตและคนปกติไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มผู้ที่มีจีโนไทป์ GG พบความชุกของภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำได้ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ที่มีจีโนไทป์ AG หรือ AA จีโนไทป์ GG สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต (adjusted OR = 0.17, 95%CI: 0.05 - 0.59) และรวมทั้งสองกลุ่ม (adjusted OR = 0.25, 95%CI: 0.09 - 0.69) ใน G recessive inheritance mode จีโนไทป์ GG เป็นปัจจัยช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรคนิ่วไต (adjusted OR = 0.16, 95%CI: 0.05 - 0.49) และรวมทั้งสองกลุ่ม (adjusted OR = 0.24, 95%CI: 0.09 - 0.62) ระดับการแสดงออก NaDC-1 mRNA ที่สูงขึ้นในเนื้อเยื่อไตของผู้ป่วยโรคนิ่วไตมีแนวโน้มสัมพันธ์กับภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ อย่างไรก็ตามยังไม่พบนัยสำคัญ งานวิจัยนี้สรุปได้ว่าจีโนไทป์ GG ของ rs11567842 SNP ใน exon12 ของยีน *NaDC-1* มีความสัมพันธ์กับภาวะซีเทรตในปัสสาวะปกติในผู้ป่วยโรคนิ่วไต ขณะที่จีโนไทป์ AA มีความสัมพันธ์กับภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ การตรวจสอบความหลากหลายทางพันธุกรรมนี้อาจช่วยจำแนกบุคคลที่เสี่ยงต่อภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำได้ การแสดงออกของยีน *NaDC-1* ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจส่งผลให้ปริมาณการขับออกของซีเทรตในปัสสาวะต่ำลงเนื่องจากจะทำให้มีการคัดกลับของซีเทรตเข้าสู่เซลล์บุท่อไตมากขึ้น

ภาควิชา.....ชีวเคมี.....
สาขาวิชา.....ชีวเคมีทางการแพทย์.....
ปีการศึกษา.....2551.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

497 47816 30 : MAJOR MEDICAL BIOCHEMISTRY

KEY WORD: NEPHROLITHIASIS / KIDNEY STONE / RENAL STONE/ HYPOCITRATURIA / NORMOCITRATURIA / ASSOCIATION STUDY

SARAWUT SAEPHOO: GENETIC POLYMORPHISMS AND GENE EXPRESSION OF SODIUM-DICARBOXYLATE COTRANSPORTER-1 IN NEPHROLITHIASIS PATIENTS. THESIS PRINCIPAL ADVISOR: ASST. PROF. CHANCHAI BOONLA, PH.D. THESIS COADVISOR: PROF. VORASAK CHOTILERSAK, M.D., PROF. PIYARATANA TOSUKHOWONG, 83 pp.

Hypocitraturia is a major metabolic risk factor for kidney stone development. Genetic heritability of urinary citrate excretion has been demonstrated. Reabsorption of citrate takes place in renal proximal tubules, which is principally responsible by sodium-dicarboxylate cotransporter-1 (NaDC-1). We investigated the association of genetic polymorphisms and NaDC-1 mRNA expression with hypocitraturic phenotype in patients with kidney stone. The exonic polymorphisms of NaDC-1 gene were screened in 13 patients with nephrolithiasis using direct genomic sequencing method. A missense SNP in exon 12 (I550V) was identified, rs11567842 (A/G). This SNP was genotyped in 114 nephrolithiasis patients (aged 21-77 years old, 46% males) and 62 healthy controls (aged 20-61 years old, 45% males) using PCR-RFLP. Logistic regression was performed to calculate adjusted odds ratios and 95% confidence intervals. Intrarenal mRNA expression of NaDC-1 was carried out in 29 nephrolithiasis patients using real-time RT-PCR. The patients excreted urinary citrate significantly lower than the controls. Hypocitraturia (<200 mg/day) was significantly associated with an increased risk of nephrolithiasis (adjusted OR = 6.89, 95%CI: 3.20-14.88). Allele and genotype frequencies of rs11567842 (A/G) SNP compared between nephrolithiasis and control subjects were not significantly different. The prevalence of hypocitaturia in individuals (all subjects) with homozygous GG was significantly lower than those carried A allele. In nephrolithiasis group, the risk of hypocitraturia in patients with homozygous GG (adjusted OR = 0.19, 95%CI: 0.06-0.62) was significantly lower than in those with homozygous AA (adjusted OR: 1.00), but risk of hypocitraturia in those with heterozygous AG (adjusted OR: 1.47, 95%CI: 0.50-4.34) was not significantly different from those with homozygous AA. No association of AA genotype with hypocitraturia in the healthy group was observed. A trend of increased intrarenal mRNA expression of NaDC-1 in nephrolithiasis patients associated with hypocitraturia was observed although it was not significant. Conclusion, we have demonstrated that the GG variant of rs11567842 SNP in NaDC-1 gene is associated with hypocitraturia in the nephrolithiasis population. Detection of this polymorphism may be useful for identifying individuals who are at risk of hypocitraturia. An increased expression of NaDC-1 in the kidneys of stone patients might contribute to the low urinary excretion of citrate.

Department.....Biochemistry..... Student's signature.....
Field of study.....Medical...Biochemistry..... Principal advisor's signature.....
Academic year...2008..... Co-advisor's signature.....
Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สามารถเสร็จลุล่วงไปได้อย่างสมบูรณ์ ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจากหลายฝ่าย

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชาญชัย บุญหล้า อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ช่วยเหลือในทุกขั้นตอนของการทำวิทยานิพนธ์ ทั้งให้คำแนะนำ ให้คำสั่งสอน ตั้งแต่การรวบรวมข้อมูล การทดลอง การทำรูปเล่ม และการนำเสนอ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้ช่วยเหลือทั้งวิธีการทดลอง และยังอนุญาตให้ใช้ห้องทดลองของอาจารย์อีกด้วย ศาสตราจารย์ ปิยะรัตน์ ไตสุโขวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมอีกท่านหนึ่ง อาจารย์ได้ให้ความกรุณาให้คำปรึกษาและให้ข้อเสนอแนะที่มีประโยชน์มาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. สิทธิศักดิ์ หรรษาเวก และอาจารย์ ดร. พร้อมจิต ศรียาภย์ ที่ยินดีเป็นประธานสอบและกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์ท่านอื่นๆ ทั้งในและนอกภาควิชาชีวเคมีที่ช่วยประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ต่างๆ เพื่อเตรียมความพร้อมในการทำวิทยานิพนธ์อย่างมีคุณภาพ

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ฝ่ายธุรการทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือรอบด้าน เช่น การออกจดหมาย การจัดงาน การเตรียมสถานที่ การเบิกใช้สิ่งของต่างๆ เป็นต้น

ขอขอบพระคุณทุนการศึกษาระหว่างเรียนจากบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้แก่ ทุนผู้ช่วยสอนและทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์ ขอขอบพระคุณทุนจากหน่วยวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอขอบคุณนายเฉลิมพล ศรีจอมทอง (พีเน็ต) และนางสาวศิริประภา ทองกอบเพชร (พีแอม) ที่คอยดูแล ควบคุม สอนวิธีการทดลองตั้งแต่การสกัดดีเอ็นเอจนถึงการจำแนกลักษณะทางพันธุกรรมตลอดระยะเวลาที่ทำการทดลองที่ดีกสิริกิตดี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท้ายสุดนี้ ขอกราบขอบพระคุณ คุณพ่อ คุณแม่ ที่เป็นผู้อุปการะทุกๆด้านของชีวิต ขอขอบคุณญาติพี่น้อง เพื่อนๆระดับปริญญาตรี ปริญญาโท และเพื่อนๆในห้องทดลองทุกคน ที่คอยให้กำลังใจเสมอมา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
เนื้อหา	
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
วิธีดำเนินการวิจัย.....	5
กรอบแนวคิดวิจัย.....	6
ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	7
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
ระบาดวิทยาและกลไกการเกิดนิ่ว.....	8
ซิเทรตและภาวะซิเทรตในปัสสาวะต่ำในโรคนิ่วไต.....	10
ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมและภาวะซิเทรตในปัสสาวะต่ำ.....	13
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	16
ประชากร.....	16
แผนภูมิการเก็บตัวอย่างและการทดลอง.....	18
เครื่องมือและสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย.....	19
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	21
การวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ.....	21

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	33
กลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษา.....	33
ผลการวิเคราะห์ปริมาณซีเทรตในปัสสาวะ.....	33
ผลการวิเคราะห์ความเสี่ยงของภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำต่อการเกิด โรคนี้วไต โดย logistic regression.....	37
ผลการตรวจรหาคความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน <i>NaDC-1</i> ในผู้ป่วยโรคนี้วไต.....	38
ความสัมพันธ์ของ rs11567842 (A/G) polymorphism กับโรคนี้วไต.....	43
ความสัมพันธ์ของ rs11567842 (A/G) polymorphism กับภาวะซีเทรต ในปัสสาวะต่ำ.....	45
การแสดงออกของ intrarenal <i>NaDC-1</i> mRNA ในผู้ป่วยโรคนี้วไต และความสัมพันธ์กับภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ.....	53
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	59
รายการอ้างอิง.....	65
ภาคผนวก.....	68
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	72

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1 เกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา (Inclusion criteria).....	16
ตารางที่ 2 เครื่องมือ และสารเคมีที่ใช้ในการวิจัย.....	19
ตารางที่ 3 การทดลองตรวจวัดระดับครีเอทีนีนในพลาสมา.....	23
ตารางที่ 4 การทดลองตรวจวัดระดับครีเอทีนีนในปัสสาวะ.....	23
ตารางที่ 5 LightCycler® 2.0 System Protocol.....	25
ตารางที่ 6 Specific primers ที่ใช้ในการเพิ่มปริมาณ DNA ส่วน exons ของยีน <i>NaDC-1</i>	28
ตารางที่ 7 PCR protocol.....	29
ตารางที่ 8 PCR Condition.....	29
ตารางที่ 9 สภาพที่ใช้ในการตัดด้วยเอนไซม์ Bcl-I.....	31
ตารางที่ 10 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มประชากรศึกษา.....	33
ตารางที่ 11 ผลการจำแนกกลุ่มประชากรตามค่า cutoff ของระดับซีเทรตในปัสสาวะ.....	35
ตารางที่ 12 ความเสี่ยงของภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำต่อการเกิดโรคไต.....	38
ตารางที่ 13 ข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มผู้ป่วยโรคไตที่นำมาตรวจรหาคความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน <i>NaDC-1</i> โดยการหาลำดับเบสโดยตรง (direct sequencing).....	39
ตารางที่ 14 ความหลากหลายทางพันธุกรรมที่พบในยีน <i>NaDC-1</i> ของผู้ป่วยโรคไต.....	40
ตารางที่ 15 ความถี่จีโนไทป์และความถี่อัลลีลของ rs11567842 SNP ในผู้ป่วยโรคไตและคนปกติ.....	44
ตารางที่ 16 ความเสี่ยงของจีโนไทป์ rs11567842 (A/G) ต่อโรคไต ตามลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม.....	45
ตารางที่ 17 ระดับการขับออกของซีเทรตในปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตและคนปกติ จำแนกตามจีโนไทป์ rs11567842 (A/G).....	46
ตารางที่ 18 ผลการวิเคราะห์ความเสี่ยงของแต่ละจีโนไทป์ [rs11567842(A/G)] ต่อภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำ.....	50
ตารางที่ 19 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซีเทรตในปัสสาวะต่ำกับ rs11567842 (A/G) genotype ในผู้ป่วยโรคไตและในคนปกติ.....	52

ตารางที่ 20 กลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับซีเทรตในปัสสาวะ กับระดับการแสดงออกของ NaDC-1 mRNA ในเนื้อเยื่อไต.....	53
ตารางที่ 21 ระดับการแสดงออกของ NaDC-1 mRNA ในตัวอย่างเนื้อเยื่อไต ของผู้ป่วยโรคไตจำนวน 31 ราย.....	55

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างโมเลกุลของซีเทรต.....	11
รูปที่ 2 โครงสร้างสองมิติของโปรตีนขนส่ง NaDC-1.....	12
รูปที่ 3 พงศาวลีของครอบครัว 6 ครอบครัว และลักษณะการขับออกของซีเทรต.....	14
รูปที่ 4 ระดับซีเทรตในปัสสาวะในกลุ่มประชากรโรคนิวไตเทียบกับกลุ่มควบคุมคนปกติ.....	34
รูปที่ 5 ROC curve analysis.....	35
รูปที่ 6 การกระจายตัวของระดับซีเทรตในปัสสาวะ.....	36
รูปที่ 7 ผลการคัดกรองหาความหลากหลายทางพันธุกรรมโดยวิธีหาลำดับเบสโดยตรง.....	41
รูปที่ 8 ตำแหน่งตัดจำเพาะของเอนไซม์ <i>Bcl-I</i> และผลของ PCR-RFLP.....	42
รูปที่ 9 ตัวอย่างเจลแสดงผลการจำแนกจีโนไทป์ของ <u>rs11567842 SNP</u> โดยวิธี PCR-RFLP....	43
รูปที่ 10 Box-Whisker plot เปรียบเทียบระดับซีเทรตในปัสสาวะระหว่างจีโนไทป์.....	48
รูปที่ 11 Scatter plot แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ NaDC-1 mRNA ในเนื้อเยื่อไตกับ ปริมาณซีเทรตในปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยโรคนิวไต.....	56
รูปที่ 12 ระดับการแสดงออกของ NaDC-1 mRNA ในเนื้อเยื่อไตของผู้ป่วยโรคนิวไต.....	57
รูปที่ 13 ระดับการแสดงออกของ NaDC-1 mRNA ในเนื้อเยื่อไตของของผู้ป่วยโรคนิวไต เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ AA, AG และ GG.....	58