



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ “ปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2”

โดย อ.นพ.พิสุทธิ์ กตเวทิน และคณะ

มิถุนายน 2555

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ “ปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2”

	ผู้วิจัย	สังกัด
1.	อ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2.	ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
และ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

ส่วนที่ 1: เนื้อหางานวิจัย

1. บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5380152

ชื่อโครงการ: ปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน:

อ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อีเมล: pkatavetin@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี

บทคัดย่อ: โรคไตในผู้ป่วยเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต ซึ่งในปัจจุบันยังมีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานไม่มากนัก โดยแทบจะไม่มีการศึกษาในคนไทยเลย ทั้งนี้มีการศึกษาพบว่ายีน HIF1A ควบคุมการตอบสนองของเซลล์ต่อภาวะขาดออกซิเจนน่าจะมีบทบาทต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน จึงได้ทำการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน HIF1A (rs11549467) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย พบว่าไม่มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 เลย ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ไม่ได้เกิดจากโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน ในขณะที่พบการกลายพันธุ์แบบ heterozygous ถึงร้อยละ 11 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เกิดจากโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้านี้ยืนยันแล้วว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 เท่าๆกัน จึงสรุปได้ว่าการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 อาจจะช่วยป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากสาเหตุอื่นๆ แต่กลับอาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

คำหลัก : โรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน, ปัจจัยทางพันธุกรรม, ยีน HIF1A

2. Abstract

Project Code: MRG5380152

Project Title: Genetic susceptibility for diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients

Investigator:

Dr. Pisut Katavetin

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

E-mail Address: pkatavetin@yahoo.com

Project Period: 2 years

Abstract: Diabetic nephropathy is leading cause of dialysis-dependent end-stage renal disease (ESRD). Genetic susceptibility for diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients has not been clearly defined. HIF1A gene regulates cellular hypoxic response and is likely to play a major role in diabetic kidney injury. We, therefore, examined the missense single nucleotide polymorphism of HIF1A gene (rs11549467) in ESRD patients. There was no mutant allele of rs11549467 in non-diabetic ESRD while eleven percent of diabetic ESRD had heterozygous mutation of rs11549467. Previous report showed that patients with diabetes had similar mutant allele frequency of rs11549467 to patients without diabetes. Therefore our data suggested that the mutant allele of rs11549467 may provide protection against non-diabetic ESRD but may enhance risk of diabetic ESRD. In conclusion, the mutant allele of rs11549467 might associate with susceptibility for diabetic nephropathy. Further studies to investigate this potential association should be performed.

Keywords: diabetic nephropathy, genetic susceptibility, HIF1A

3. Executive summary

We examined the missense single nucleotide polymorphism of HIF1A gene (rs11549467) in ESRD patients. There was no mutant allele of rs11549467 in non-diabetic ESRD while eleven percent of diabetic ESRD had heterozygous mutation of rs11549467. Our data suggested that the mutant allele of rs11549467 may provide protection against non-diabetic ESRD but may enhance risk of diabetic ESRD.

4. วัตถุประสงค์

- ก. เพื่อรวบรวมตัวอย่างดีเอ็นเอของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง ที่มีและไม่มีโรคเบาหวาน สำหรับใช้ศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวานในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ต่อไป
- ข. เพื่อศึกษาผลของความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 ของยีน *HIF1A* ต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

5. วิธีทดลอง

5.1 รูปแบบการศึกษา

Case-control study

5.2 ประชากร

5.2.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง

5.2.2 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1) Control

- ก. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง
- ข. เชื้อชาติไทย
- ค. อายุมากกว่า 35 ปี
- ง. ไม่มีโรคเบาหวาน

2) Case

- ก. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง
- ข. เชื้อชาติไทย
- ค. อายุมากกว่า 35 ปี
- ง. มีโรคเบาหวาน

5.2.3 กฎเกณฑ์ในการตัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ก. มีโรคไตอักเสบ (glomerulonephritis)
- ข. มีโรคหลอดเลือดแดงของไตตีบ (renal artery stenosis)
- ค. มีภาวะตับวายเรื้อรัง (liver cirrhosis)
- ง. มีการติดเชื้อ HIV

5.3 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

5.3.1 ขอความยินยอมจากอาสาสมัคร

ทำการขอความยินยอมจากอาสาสมัคร ก่อนจะดำเนินการใด ๆ กับอาสาสมัคร โดยให้ข้อมูลคำอธิบายเกี่ยวกับโครงการวิจัยแก่อาสาสมัครเพื่อประกอบการตัดสินใจ

5.3.2 การสกัดดีเอ็นเอจากเลือด

เก็บตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครโดยใช้หลอดเก็บเลือดที่มีสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) หากไม่สามารถสกัดดีเอ็นเอได้ภายใน 1 สัปดาห์จะเก็บเลือดไว้ที่อุณหภูมิ -20 °C ก่อนนำไปสกัดดีเอ็นเอต่อไป

การสกัดดีเอ็นเอจากเลือดของอาสาสมัครโดยใช้ E.Z.N.A blood DNA kit (Omega Biotek) ตามวิธีในคู่มือของชุดสกัดดีเอ็นเอดังกล่าว (ภาคผนวก 1) แล้วเก็บดีเอ็นเอที่สกัดได้ไว้ในอุณหภูมิ -20 °C เพื่อใช้ในการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมต่อไป

5.3.3 การตรวจลักษณะทางพันธุกรรม (genotyping)

ก. ยีนที่ศึกษา

ยีนที่ทำการศึกษาในการศึกษานี้ คือ hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (HIF1A) ซึ่งโปรตีน HIF-1 α ที่สร้างจากยีน HIF1A นี้เป็นปัจจัยสำคัญที่สุดในการควบคุมกลไกการตอบสนองต่อภาวะขาดออกซิเจนผ่านทาง hypoxia-inducible factor pathway โดยจะมีการสร้างโปรตีน HIF-1 α ออกมาตลอดเวลา (constitutively express) แต่ในภาวะที่มีออกซิเจนจะมีกระบวนการ hydroxylase ของ HIF-1 α แล้วเกิดกระบวนการเติม ubiquitin ซึ่ง HIF-1 α ที่มี ubiquitin จะถูกส่งไปสลายโดย proteasome ส่วนในภาวะที่ไม่มีออกซิเจนก็จะมีกระบวนการ hydroxylase ของ HIF-1 α ทำให้ HIF-1 α ไม่ถูกทำลายและสะสมเพิ่มขึ้นในเซลล์ ซึ่งจะไปควบคุมการทำงานของยีนอื่นๆที่ตอบสนองต่อภาวะขาดออกซิเจนต่อไป

มีการศึกษาหลายการศึกษาที่ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของภาวะขาดออกซิเจนและกลไกการตอบสนองของร่างกายต่อภาวะขาดออกซิเจนผ่านทาง hypoxia-inducible factor pathway ในการเกิดโรคไตจากเบาหวาน จึงมีความเป็นไปได้ว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน HIF1A น่าจะมีผลต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ข. ความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ศึกษา

ความหลากหลายทางพันธุกรรมที่ศึกษาในการศึกษานี้ คือ rs11549467 ซึ่งเป็น missense mutation (G เปลี่ยนเป็น A) อยู่ใน exon ของยีน HIF1A โดยโปรตีน HIF-1 α ที่สร้างจาก mutant allele ของ rs11549467 จะมี amino acid ในตำแหน่งที่ 588 จะเปลี่ยนแปลงจาก alanine เป็น threonine (A588T) ซึ่งมีการศึกษาในหลอดทดลองยืนยันว่า mutant allele ดังกล่าวเพิ่มการกระตุ้นของ hypoxia-inducible factor pathway จึงถือว่าเป็นความหลากหลายทางพันธุกรรมที่สำคัญของยีน HIF1A เนื่องจากส่งผลต่อการทำงาน

ค. การตรวจลักษณะพันธุกรรมของความหลากหลายทางพันธุกรรม

ในการศึกษานี้ทำการตรวจลักษณะพันธุกรรมของความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 ด้วยวิธี 5' nuclease method โดยใช้ Taqman Pre-Designed SNP Genotyping assays (Applied Biosystems) ตามวิธีในคู่มือของชุดตรวจดังกล่าว (ภาคผนวก 2) แล้วใช้ StepOneTM Software v2.2 (Applied Biosystems) และ Taqman Genotyper v1.2 (Applied Biosystems) ในการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะพันธุกรรม

5.3.4 การเก็บข้อมูลอื่นๆ

เก็บรวบรวมข้อมูลอื่นๆของอาสาสมัคร ได้แก่ อายุ เพศ ส่วนสูง น้ำหนัก โรคประจำตัวต่างๆ เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจ โรคของหลอดเลือดส่วนปลาย เป็นต้น ยาที่ใช้อยู่ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เช่น ระดับครีเอตินินในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด ความเข้มข้นของเลือด เป็นต้น

5.3.5 การคำนวณ *Endogenous erythropoietin effect*

Endogenous erythropoietin effect (EndoEPO) คำนวณได้จากระดับ hemoglobin ในเลือดและขนาด recombinant human erythropoietin (rHuEPO) ที่ได้รับ โดยใช้สูตร:

$$\text{EndoEPO (unit/wk)} = [\text{Hemoglobin (g/dL)} * 2,000] - \text{rHuEPO dose (unit/wk)}$$

ซึ่งสูตรนี้ตั้งอยู่บนสมมติฐานว่าทุกคนมีการตอบสนองต่อ erythropoietin ในการสร้างเม็ดเลือดแดงไม่แตกต่างกัน และต้องใช้ erythropoietin ประมาณ 20,000 unit/wk จึงจะสามารถรักษาระดับ hemoglobin ได้ประมาณ 10 g/dL

5.3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

ทำการเปรียบเทียบความถี่ของลักษณะทางพันธุกรรมในอาสาสมัครที่มีโรคเบาหวานกับอาสาสมัครที่ไม่มีโรคเบาหวาน โดยใช้ Fisher's exact test และ Chi-square test ทำการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ parameters ต่างๆในผู้ป่วย 2 กลุ่มโดยใช้ Student's t-test

6. ผลการทดลอง

6.1 ข้อมูลพื้นฐาน

มีอาสาสมัครซึ่งเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องเข้าร่วมในการศึกษานี้จำนวน 50 ราย ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 28 รายเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเนื่องจากโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน ส่วนอีก 22 รายโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเนื่องจากโรคไตอื่นๆ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แสดงในตารางที่ 1

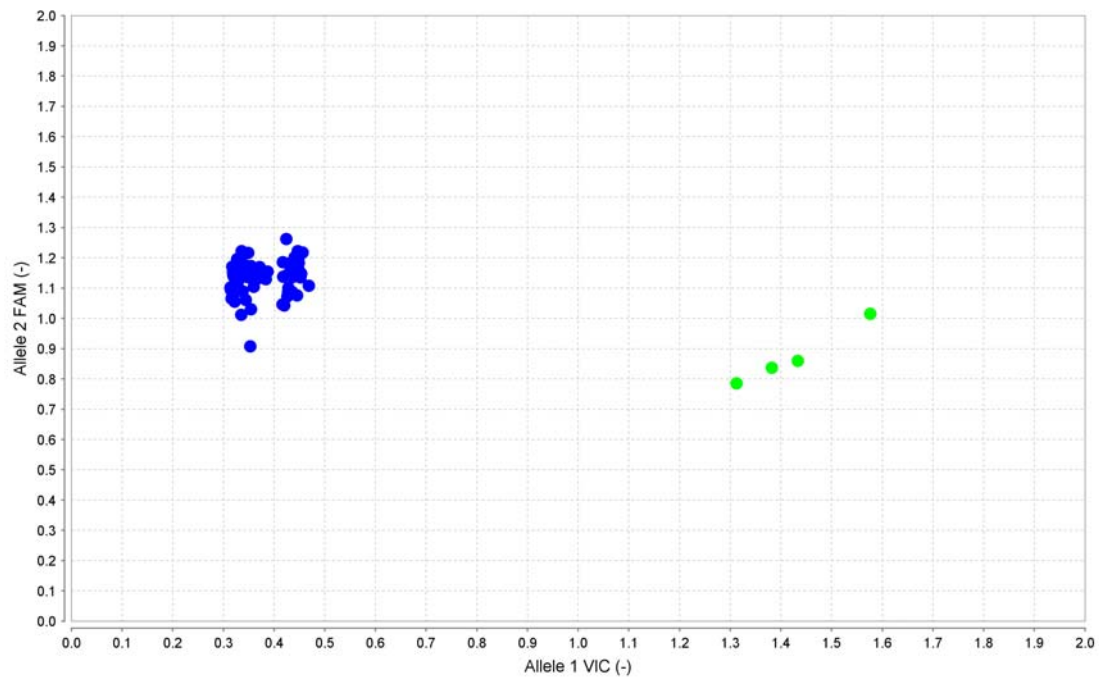
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องที่เกิดจากเบาหวานและไม่ใช้เบาหวาน

	Diabetic ESRD	Non-Diabetic ESRD
อายุ (ปี)	61.9±9.5	52.2±13.7
เพศหญิง (%)	29	59
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	65.9±15.3	53.7±9.5
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	164.1±9.5	160.1±7.9
Systolic Blood Pressure (mmHg)	160.2±28.3	147.1±31.6
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	84.2±19.6	92.1±14.1
BUN (mg/dL)	47.1±17.2	47.7±13.6
Creatinine (mg/dL)	7.59±3.26	9.42±2.65
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	123.6±44.4	82.8±23.1
Uric acid (mg/dL)	6.66±1.22	6.78±1.59
Albumin (g/dL)	3.53±0.48	3.75±0.52
Hemoglobin (g/dL)	11.04±2.06	10.33±2.24

6.2 ลักษณะพันธุกรรมของความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467

ผลการตรวจลักษณะพันธุกรรมของความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องด้วยวิธี 5' nuclease method โดยใช้ Taqman Pre-Designed SNP Genotyping assays แล้วใช้ StepOne™ Software v2.2 และ Taqman Genotyper v1.2 ในการวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะพันธุกรรมแสดงในรูปที่ 1

ผู้ป่วยที่ไม่มี mutant allele จะมีเฉพาะสัญญาณของ wild type allele (Allele 1 FAM = G allele) เท่านั้น ส่วนผู้ป่วยที่มี heterozygous mutation จะมีทั้งสัญญาณของ wild type allele (Allele 1 FAM = G allele) และสัญญาณของ mutant allele (Allele 2 VIC = A allele)



รูปที่ 1 แสดง Allelic discrimination plot ของ rs11549467. Allele 1 VIC แสดง mutant (A) allele ส่วน Allele 2 FAM แสดง wild type (G) allele

พบการกลายพันธุ์แบบ heterozygous ที่ตำแหน่ง rs11549467 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง ได้ร้อยละ 6 คิดเป็น minor allele frequency ร้อยละ 3

โดยพบว่าไม่มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 เลย ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ไม่ได้เกิดจากโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน ในขณะที่พบการกลายพันธุ์แบบ heterozygous ถึงร้อยละ 11 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เกิดจากโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างของความถี่ในการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 ลักษณะพันธุกรรมของความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467

	Diabetic ESRD	Non-Diabetic ESRD	p value
Genotype			0.25
GG	25	22	
GA	3	0	
Allele			0.25
G	53	44	
A	3	0	

p value by Fisher's exact test

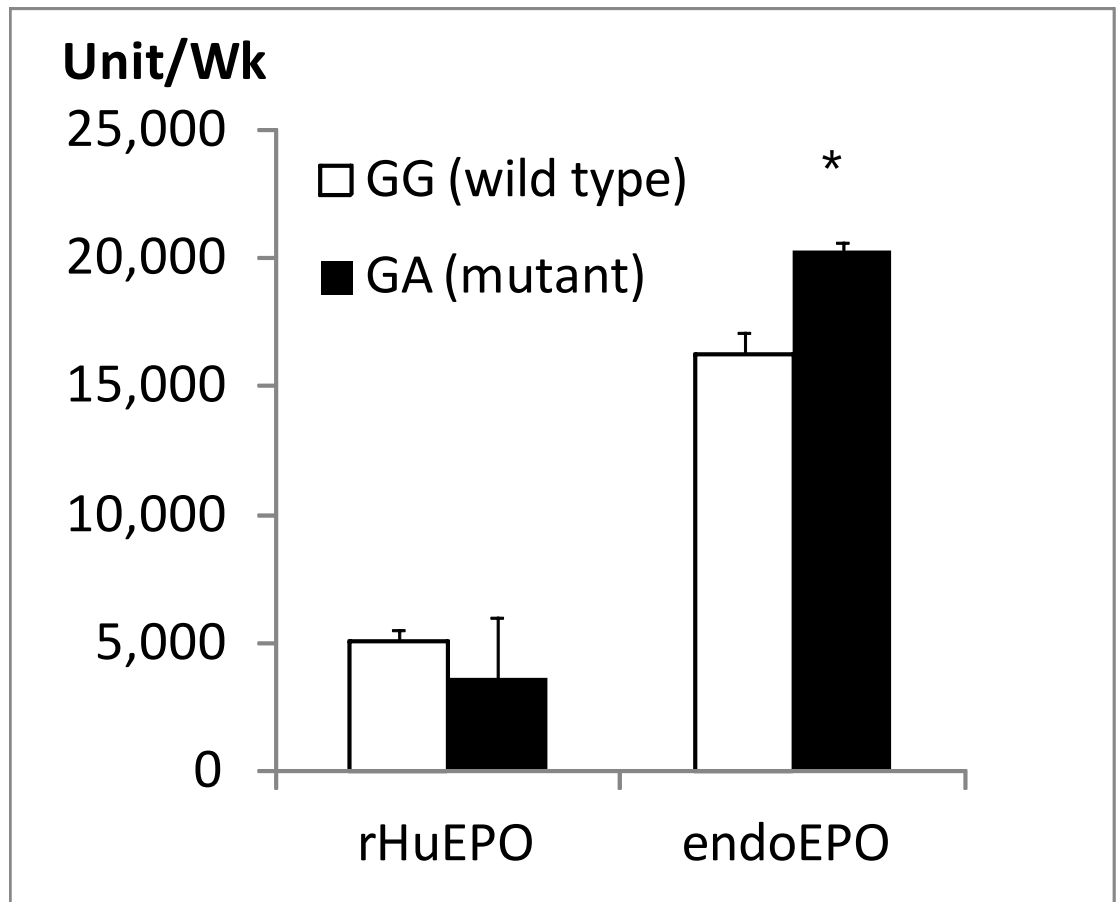
6.3 การเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีกับผู้ป่วยที่ไม่มี mutant allele ของ rs11549467

ผู้ป่วยที่มี mutant allele ของ rs11549467 (heterozygous mutation, GA) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยที่ไม่มี mutant allele ของ rs11549467 (wild type, GG) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีกับผู้ป่วยที่ไม่มี mutant allele ของ rs11549467

rs11549467	GA (Mutant)	GG (Wild type)
อายุ (ปี)	66.4±14.1	57.1±12.3
เพศหญิง (%)	0	55
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	63.7±9.3	60.3±14.7
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	164.3±4.0	162.5±9.2
Systolic Blood Pressure (mmHg)	152.0±14.4	154.6±31.0
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	79.3±7.0	88.2±18.1
BUN (mg/dL)	48.7±13.3	47.3±15.9
Creatinine (mg/dL)	5.75±4.85	8.56±2.97
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	151.3±76.6	102.7±38.0
Uric acid (mg/dL)	7.33±0.06	6.67±1.42
Albumin (g/dL)	3.83±0.46	3.60±0.51
Hemoglobin (g/dL)	11.97±2.18	10.66±2.14

อย่างไรก็ตาม น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่มี mutant allele ของ rs11549467 จะมีระดับ hemoglobin ในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี mutant allele ของ rs11549467 ทั้งๆที่ผู้ป่วยที่มี mutant allele ของ rs11549467 ได้รับ recombinant human erythropoietin (rHuEPO) ในขนาดน้อยกว่า (รูปที่ 2) แม้ว่าความแตกต่างดังกล่าวจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากนำค่า hemoglobin และขนาดยา erythropoietin ที่ได้รับอยู่มาคำนวณเพื่อประเมิน endogenous erythropoietin effect (endoEPO) แล้วพบว่าผู้ป่วยที่มี mutant allele ของ rs11549467 มี endogenous erythropoietin effect สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี mutant allele ของ rs11549467 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)



รูปที่ 2 แสดงขนาดของยา recombinant human erythropoietin (rHuEPO) ที่ได้รับและ endogenous erythropoietin effect (EndoEPO) ที่ได้จากการคำนวณ ในผู้ป่วยที่มีและไม่มี mutant allele ของ rs1159467 (* $p < 0.01$)

7. สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง และข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

7.1 สรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง มีความถี่ของ mutant allele ที่ตำแหน่ง rs11549467 ประมาณร้อยละ 3 ทำให้มีความถี่ของการพบ heterozygous mutation ประมาณร้อยละ 6 ทั้งนี้ยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 ในคนไทย แต่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ในชาวเอเชียที่ประเทศญี่ปุ่น โดย Yamada และคณะ (*J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5841-7) พบความถี่ของ mutant allele ที่ตำแหน่ง rs11549467 ประมาณร้อยละ 4.5 โดยผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 เท่าๆกัน

ในการศึกษานี้ไม่พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 เลย ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ไม่ได้เกิดจากโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน ในขณะที่พบการกลายพันธุ์แบบ heterozygous ถึงร้อยละ 11 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เกิดจากโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน จึงอาจจะพอสันนิษฐานได้ว่า การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 อาจจะมีบทบาทในการช่วยป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากสาเหตุอื่นๆ แต่กลับอาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งหากเป็นจริงก็แสดงว่ากลไกในการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานอาจจะมีความแตกต่างจากโรคไตจากสาเหตุอื่นๆ

ทั้งนี้ความแตกต่างของความถี่ในการพบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้จะไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ว่าประชากรที่ศึกษามีขนาดเล็กเกินไปทำให้ไม่สามารถพบความแตกต่างที่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้ หรือจริงๆแล้วความถี่ในการพบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอาจจะไม่ได้แตกต่างกัน จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ทั้งในแง่ผลของการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 ต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากสาเหตุอื่นๆและในแง่ผลของการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง rs11549467 ต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน

ยีน HIF1A มีบทบาทสำคัญในกระบวนการตอบสนองต่อภาวะขาดออกซิเจน ผ่านทาง hypoxia-inducible pathway อันเป็นกลไกหลักในการกระตุ้นการสร้าง erythropoietin ซึ่งจะไปกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ให้มีการรักษาระดับความเข้มข้นของ hemoglobin ในเลือด ทั้งนี้ mutant allele ของ rs11549467 ที่ทำการศึกษาในการศึกษานี้เป็น missense mutation ที่ทำให้ amino acid บนสายโปรตีน HIF-1 α เปลี่ยนแปลง ดังนั้นการที่พบว่าผู้ป่วยที่มี mutant allele ของ rs11549467 มี endogenous erythropoietin effect สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี mutant allele ของ rs11549467 จึงเป็นการยืนยันว่าความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 เป็นความหลากหลายทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการทำงานของ hypoxia-inducible factor pathway ในมนุษย์ และความหลากหลายทางพันธุกรรมนี้อาจจะมีส่วนในการอธิบายความแตกต่างในขนาดของ rHuEPO ที่ต้องใช้เพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของ hemoglobin ในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

นอกจากนี้การที่ความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 มีผลต่อการทำงานของ hypoxia-inducible factor pathway ยังมีความสำคัญในแง่ของกลไกการเกิดโรคไตทั้งโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน และโรคไตจากจากสาเหตุอื่น ๆ อีกด้วย หากความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 มีผลต่อการเกิดโรคไตจริง ก็จะช่วยยืนยันสมมติฐานที่เชื่อว่า hypoxia-inducible factor pathway มีบทบาทต่อการเกิดโรคไตจริง ๆ แต่หากพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 ไม่มีผลต่อการเกิดโรคไตเลยก็บ่งชี้ว่า hypoxia-inducible factor pathway อาจจะมีบทบาทต่อการเกิดโรคไตไม่มากนัก

7.2 ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

มีข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคตดังนี้

- 1) ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงบทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 ต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน โดยควรจะเป็นการศึกษาแบบ cross-sectional ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น มีการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานแต่ไม่มีโรคไต และผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและมีโรคไต โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย 100 รายต่อกลุ่ม
- 2) ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงบทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรมอื่น ๆ บนยีน HIF1A รวมถึงยีนอื่น ๆ ใน hypoxia-inducible pathway ต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน โดยควรจะเป็นการศึกษาแบบ cross-sectional ที่มีขนาดใหญ่ขึ้น มีการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานแต่ไม่มีโรคไต และผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและมีโรคไต โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย 100 รายต่อกลุ่ม
- 3) ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงบทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 ต่อการเกิดโรคไตอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เบาหวาน โดยอาจจะศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เบาหวาน เปรียบเทียบกับคนที่ไม่มีโรคไต หรืออาจจะเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากสาเหตุต่าง ๆ กับผู้ป่วยที่มีโรคไตอื่น ๆ แต่ไม่มีโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายก็ได้
- 4) ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงบทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรมอื่น ๆ บนยีน HIF1A รวมถึงยีนอื่น ๆ ใน hypoxia-inducible pathway ต่อการเกิดโรคไตอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เบาหวาน โดยอาจจะศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่เบาหวาน เปรียบเทียบกับคนที่ไม่มีโรคไต หรืออาจจะเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากสาเหตุต่าง ๆ กับผู้ป่วยที่มีโรคไตอื่น ๆ แต่ไม่มีโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายก็ได้
- 5) ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงบทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรม rs11549467 ตลอดจนความหลากหลายทางพันธุกรรมอื่น ๆ บนยีน HIF1A รวมถึงยีนอื่น ๆ ใน hypoxia-inducible pathway ต่อความสามารถในการสร้างและหลั่ง erythropoietin และระดับ hemoglobin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ซึ่งจะ

ช่วยยืนยันว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมดังกล่าวส่งผลต่อการทำงานของร่างกายจริง และอาจจะช่วยในการตัดสินใจเริ่มให้ยา recombinant human erythropoietin ในผู้ป่วยบางรายเร็วขึ้น

8. ภาคผนวก

ภาคผนวก 1 คู่มือของชุดสกัดดีเอ็นเอ E.Z.N.A blood DNA kit

ภาคผนวก 2 คู่มือของชุดตรวจ Taqman Pre-Designed SNP Genotyping assays

ภาคผนวก 3 เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ภาคผนวก 4 หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย หน้า 1/3
--	--

ชื่อโครงการวิจัย ปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (Genetic susceptibility for diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients)

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่องปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการคัดอาสาสมัครเข้าร่วมในการศึกษานี้ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัยดังกล่าว ขอเรียนชี้แจงรายละเอียดต่างๆเกี่ยวกับการศึกษาดังแสดงในเอกสารนี้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษานี้ ก่อนที่ท่านจะตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษานี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

การเกิดโรคไตจากเบาหวานนั้น ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง และภาวะความดันโลหิต เป็นต้น แต่ปัจจัยทางพันธุกรรมของผู้ป่วยก็มีส่วนสำคัญในการเกิดโรคไตจากเบาหวาน

วัตถุประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้ คือ เพื่อศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคไตจากเบาหวานในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งความรู้ความเข้าใจจากการศึกษานี้จะนำไปสู่การตรวจคัดกรองปัจจัยทางพันธุกรรมของผู้ป่วย เพื่อให้แพทย์สามารถวางแผนการรักษาและป้องกันโรคไตจากเบาหวานได้ดียิ่งขึ้นต่อไปในอนาคต

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อ ซักถามเกี่ยวประวัติการเจ็บป่วยในส่วนที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน และภาวะแทรกซ้อนต่างๆของเบาหวาน ตรวจร่างกายอย่างละเอียด และประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ทั้งนี้ทางโครงการวิจัยจะเก็บตัวอย่างเลือดประมาณ 10 มิลลิลิตร (2 ช้อนชา) เพื่อนำไปสกัดเอาสารพันธุกรรมไว้ใช้ในการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมต่อไป

 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย หน้า 2/3
--	--

ซึ่งตัวอย่างเลือดและสารพันธุกรรมที่เหลือจากการศึกษานี้จะถูกเก็บไว้ และอาจจะนำไปใช้ประโยชน์ในการศึกษาวิจัยอื่นๆต่อไปในอนาคต ภายหลังได้รับคำอนุญาตเพิ่มเติมจากท่าน และหลังได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออกหรือช้ำจากการเจาะเลือด ส่วนอาการบวมบริเวณที่เจาะเลือด อาการหน้ามืดเป็นลม และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดนั้นพบได้น้อยมาก

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นพ. พิสุทธิ กตเวทิน ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ประโยชน์ที่อาจจะได้รับ

หากท่านมีปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคใดจากเบาหวาน ทางโครงการวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบ และให้คำแนะนำในการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน



คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

หน้า 3/3

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยไม่ได้รับผลเสียใด ๆ ทั้งสิ้น
6. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับ ช่มชู้ หรือการหลอกลวง

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ สามารถติดต่อสอบถามได้ที่ นพ. พิสุทธิ กตเวทิน หมายเลขโทรศัพท์ 02-256-4251 ในเวลาราชการ หรือ 089-164-9411 นอกเวลาราชการ

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ มหิตลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย หน้า 1/2
--	--

การวิจัยเรื่อง ปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการเกิดโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (Genetic susceptibility for diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients)

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว.....ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....และ
ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและวันที่พร้อมด้วย
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้า
ได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรือ
อาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดย
วิธีอื่น อย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้
วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าอนุญาตให้ผู้วิจัยตรวจสอบลักษณะทางพันธุกรรมของข้าพเจ้า เพื่อการศึกษาวิจัยตามโครงการวิจัย
ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการ
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการ
บอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการ
ยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการ
วิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อ
วัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำ
ยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการ
เข้าร่วมโครงการวิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึง
ตัวข้าพเจ้าได้



คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

หน้า 2/2

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ส่วนที่ 2: **Output** จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ (ระบุชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปี เล่มที่ เลขที่ และหน้า) หรือผลงานตามที่คาดไว้ในสัญญาโครงการ

1. **Katavetin P**, Katavetin P, Susantitaphong P, Townamchai N, Tiranathanagul K, Tungsanga K, Eiam-Ong S. Urinary type IV collagen excretion predicts subsequent declining renal function in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89: e33-5.
2. Kure M, Pezzolesi MG, Poznik GD, **Katavetin P**, Skupien J, Dunn JS, Mychaleckyj JC, Warram JH, Krolewski AS. Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 60-5.
3. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, Jootar S, Intragumtornchai T, Tungsanga K, Teerapornlertratt T, Lumlertkul D, Townamchai N, Susantitaphong P, **Katavetin P**, Kanjanabuch T, Avihingsanon Y, Eiam-Ong S. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int* 2011; 80: 88-92.
4. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Susantitaphong P, **Katavetin P**, Trakarnvanich T, Townamchai N, Kanjanabuch T, Avihingsanon Y, Tungsanga K, Eiam-Ong S. Effects of different levels of endotoxin contamination on inflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells after high-flux hemodialysis. *Blood Purif* 2011; 32: 112-6.
5. Susantitaphong P, Tiranathanagul K, Srisawat N, **Katavetin P**, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S. Efficacy of separated system continuous venovenous hemofiltration in critical acute kidney injury. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 475-80.
6. Kanjanabuch T, Chanchaoenthana W, **Katavetin P**, Sritippayawan S, Praditpornsilpa K, Ariyapitipan S, Eiam-Ong S, Dhanakijcharoen P, Lumlertgul D. The incidence of peritoneal dialysis-related infection in Thailand: a nationwide survey. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 Suppl 4: S7-12.

7. Treamtrakanpon W, **Katavetin P**, Yimsangyad K, Keawsinark P, Sangnunntakan S, Pandon S, Buddeewong D, Prakot A, Khumsupo C, Thamsutee N, Yaibuaiam R, Khumwong S, Towannang P, Theerasin Y, Mahatnan N, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T. From the "PD First" policy to the innovation in PD care. **J Med Assoc Thai** 2011; 94 Suppl 4: S13-8.

8. Kanjanabuch T, Puttipittayathorn N, Leelahavanichkul A, Lieusuwan S, **Katavetin P**, Mahatanan N, Sriudom K, Chirananthavat T, Thongbor N, Eiam-Ong S. Exfoliated mesothelial cell and CA-125 in automated peritoneal dialysis (APD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. **J Med Assoc Thai** 2011; 94 Suppl 4:S119-25.

2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

เชิงวิชาการ: สร้างนักวิจัยรุ่นใหม่ที่มีความรู้ความเข้าใจ และมีประสบการณ์ในการทำวิจัยทางอนุพันธุศาสตร์

3. อื่น ๆ (เช่น ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในประเทศ การเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการ หนังสือ การจดสิทธิบัตร)

Poster presentation at *The American Society of Nephrology Renal Week 2011*;

Philadelphia, USA; November 8-13, 2011

“Modeling intraperitoneal cefazolin and cefepime for nocturnal intermittent peritoneal dialysis.”