

## ปัจจัยการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 : การวิเคราะห์อภิมานงานวิจัย

สิริมา มงคลสัมฤทธิ์<sup>1\*</sup>, เพชร รอดอารีย์<sup>2</sup>

<sup>1</sup>คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต ปทุมธานี 12121 ประเทศไทย

<sup>2</sup>ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล กรุงเทพมหานคร 10300 ประเทศไทย

## Factors Affecting Microalbuminuria in Type 2 Diabetes: Meta-analysis

Sirima Mongkolsomlit<sup>1\*</sup>, Petch Rawdaree<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Public Health, Thammasat University, Rangsit campus Pathumthani 12121 Thailand

<sup>2</sup>Department of Medicine, Bangkok Metropolitan Medical Collage and Vajira Hospital Bangkok 10300 Thailand

**หลักการและวัตถุประสงค์:** มีการศึกษาหลายเรื่องที่สรุปผลปัจจัยที่สัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรียในเบาหวานชนิดที่ 2 สอดคล้องกัน แต่ก็มีหลายการศึกษาที่ให้ผลสรุปที่แตกต่างทำให้เกิดความสับสนในการนำความรู้เหล่านั้นไปใช้ในการป้องกันและส่งเสริมสุขภาพ วัตถุประสงค์การศึกษาคือเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยป้องกันการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยวิธีวิเคราะห์อภิมานงานวิจัย

**วิธีการศึกษา:** สืบค้นบทความอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Ovid MEDLINE, Scopus, BMJ Clinical Evidence, ProQuest, Thai index medicus และ Thai Medical index ที่ได้รับการตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ. 1992-2009 เป็นรูปแบบการศึกษาแบบภาคตัดขวางเชิงวิเคราะห์ และตรวจไมโครแอลบูมินูเรียด้วยวิธีเชิงปริมาณ ประเมินคุณภาพบทความจากเกณฑ์การแบ่งกลุ่มไมโครแอลบูมินูเรีย และประเมินความแตกต่างของผลจากงานวิจัยด้วยสถิติทดสอบ Cochran's  $\chi^2$

**ผลการศึกษา:** บทความ 2,428 เรื่องในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์มีจำนวน 17 เรื่องที่ผ่านเกณฑ์การเลือกและการประเมินคุณภาพบทความ แล้วนำมาสกัดตัวแปรและปรับค่ามาตรฐานของตัวแปรให้อยู่ในหน่วยวัดเดียวกัน ผลการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรีย ได้แก่ อายุ ระยะเวลาป่วยเป็นเบาหวาน การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง น้ำตาลในเลือดสูง และไขมันชนิดโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ พบไขมันดี (HDL) เพียงปัจจัยเดียวที่เป็นปัจจัยป้องกัน (OR = 0.85, 95% CI = 0.75-0.97, p-value = 0.013)

**Background and objective:** There were many articles determined factors associated with microalbuminuria in type 2 diabetes. Some articles reported the same result, some articles reported difference. It was confusing which is to apply for prevention and health promotion in public health and clinical practice. The aim of this study was to determine factors associated with microalbuminuria in type 2 diabetes by meta-analysis.

**Methods:** We performed our search using Ovid MEDLINE, Scopus, BMJ Clinical Evidence, ProQuest, Thai index medicus and Thai Medical index. The study design was an analytical cross sectional study and detection of microalbuminuria by quantitative technique, published during 1992 -2009. Criteria of quality assessment for publication composed of microalbuminuria classification and urine collection method. Heterogeneity assessment for the studies' results was the use of Cochran's  $\chi^2$ .

**Results:** Of 2,428 identified articles on electronic database, 17 articles were included for the analysis because of selection criteria and quality assessment criteria. The data was extracted and converted to be a standard measurement unit. Pooled effect estimates were obtained by using fixed effect and random effect meta-analysis. This study found that age, duration of diabetes, smoking, high blood pressure, high blood plasma glucose and dyslipidemia were the risk factors associated with microalbuminuria. But there is only HDL that expresses

**สรุป:** การวางแผนป้องกันการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย และส่งเสริมสุขภาพผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ควรพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น โปรแกรมการหยุดสูบบุหรี่ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การควบคุมความดันโลหิต และการให้ความรู้ด้านโภชนาการ

**คำสำคัญ:** ไมโครแอลบูมินูเรีย, เบาหวาน, อภิमानงานวิจัย

the protective factor of microalbuminuria (OR = 0.85, 95% CI = 0.75-0.97), p-value = 0.013).

**Conclusion:** The health promotion program to prevent microalbuminuria in type 2 diabetes should be considered the behavioral optimization programming such as stop smoking programs, blood pressure control, blood glucose control and nutrition education.

**Keywords:** microalbuminuria, diabetes, meta analysis

ศรีนครินทร์เวชสาร 2553; 25(3): 185-93 • Srinagarind Med J 2010; 25(3): 185-93

## บทนำ

องค์การอนามัยโลกได้ประมาณการณ์ความชุกของเบาหวานในทุกกลุ่มอายุทั่วโลกว่าจะเพิ่มจากร้อยละ 2.8 เป็นร้อยละ 4.4 หรือเพิ่มจากจำนวน 171 ล้านคนเป็น 366 ล้านคน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 - 2033 ซึ่งการเพิ่มจำนวนของผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา และมีแนวโน้มที่พบผู้ป่วยเบาหวานในกลุ่มคนอายุน้อยลง<sup>1-3</sup> ปัญหาที่ตามมาคือโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานจะเป็นภาระของคนทั่วโลก<sup>4</sup> ดังนั้นสิ่งที่สำคัญยิ่งคือการหาทางป้องกันโรคแทรกซ้อนจากเบาหวานซึ่งเป็นปัญหาที่สร้างความทุกข์ทรมานและทำให้เกิดค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง โดยเฉพาะโรคแทรกซ้อนที่เป็นปัญหาสำคัญอันดับต้น คือ ไตวาย โรคหัวใจ และตาบอด ซึ่งการเกิดโรคแทรกซ้อนดังกล่าวพบว่ามีความสัมพันธ์กับการตรวจพบไมโครแอลบูมินูเรีย<sup>5-7</sup> ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันมีงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยของการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หลายการศึกษา แต่ยังไม่สามารถสรุปผลการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย<sup>8-13</sup> ทำให้เกิดความสับสนในการนำความรู้เหล่านั้นไปใช้ จึงจำเป็นต้องอาศัยองค์ความรู้ที่ผ่านการสังเคราะห์อย่างเป็นระบบแล้วไปใช้ในการวางแผนป้องกันและส่งเสริมสุขภาพ ในการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยง (risk factor) และปัจจัยป้องกัน (protective factor) ของการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยวิธีวิเคราะห์อภิमानงานวิจัย (meta-analysis) ซึ่งเป็นรูปแบบการศึกษาที่สามารถให้หลักฐานเชิงประจักษ์ที่น่าเชื่อถือได้ เนื่องจากให้ผลลัพธ์ในเชิงปริมาณที่ชัดเจนและมีความแม่นยำช่วยให้ได้องค์ความรู้ที่แท้จริงและสามารถนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ในเชิงของการป้องกันและส่งเสริมสุขภาพที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

## วิธีการศึกษา

เป็นรูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิमानงานวิจัย (Systematic review and Meta analysis) ตามแนวทางของ MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology)<sup>14</sup>

### การสืบค้นและแหล่งข้อมูล

ทำการสืบค้นบทความจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Ovid MEDLINE, Scopus, BMJ Clinical Evidence, ProQuest, Thai index medicus และ Thai Medical index ที่ได้รับการตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1992-2009 จากคำสำคัญหรือดัชนีคำค้น ดังต่อไปนี้ “microalbuminuria AND type 2 diabetes”, “microalbuminuria AND risk factor”, “fasting plasma glucose AND microalbuminuria”, “body mass index AND microalbuminuria”, “HbA1c AND microalbuminuria”, “duration of diabetes AND microalbuminuria”, “gender or sex AND microalbuminuria”, “age AND microalbuminuria”, “smoking AND microalbuminuria”, “lipid AND microalbuminuria”, “blood pressure AND microalbuminuria” ไมโครแอลบูมินูเรีย ไตวาย และโปรตีนในปัสสาวะ

### เกณฑ์คัดเข้า

ประชากรที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีอายุมากกว่า 18 ปี เป็นรูปแบบการศึกษาภาคตัดขวางเชิงวิเคราะห์ (analytical cross-sectional study) และตรวจไมโครแอลบูมินูเรียด้วยวิธีเชิงปริมาณ เช่น Radioimmunoassay หรือ Micral test

### เกณฑ์คัดออก

บทความที่ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตวายล้างไตทางผนังหน้าท้อง หรือปลูกถ่ายไต รวมถึงบทความที่มีเฉพาะบทความคัดย่อและตีพิมพ์เป็นภาษาอื่น ๆ ยกเว้นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

## การประเมินคุณภาพของบทความและการสังเคราะห์ข้อมูล

คุณภาพของบทความพิจารณาจากอคติในการวัดและการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง เช่น การแปลผลการตรวจไมโครแอลบูมินูเรียไม่เป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา<sup>15</sup> ไม่ระบุวิธีการตรวจไมโครแอลบูมินูเรีย หรือระบุกลุ่มตัวอย่างไม่ชัดเจน โดยมีผู้ประเมินบทความ 2 คน คือ อายุรแพทย์ด้านต่อมไร้ท่อและนักระบาดวิทยา บทความที่ประเมินแล้วมีความเห็นไม่สอดคล้องกันได้มีการปรึกษาและหาข้อสรุปเกี่ยวกับคุณภาพของบทความร่วมกัน หลังจากนั้นบทความที่ผ่านการประเมินคุณภาพทั้งหมดถูกนำมาสกัดข้อมูลต่างๆ ได้แก่ ชื่อนักวิจัยปีที่ตีพิมพ์ ชื่อวารสาร รูปแบบการศึกษา ขนาดตัวอย่าง จำนวนผู้ป่วยเบาหวานที่มีและไม่มีภาวะไมโครแอลบูมินูเรีย เพศ อายุ ระดับไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิต ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว การสูบบุหรี่ และโรคจอประสาทตาเสื่อม ตัวแปรทั้งหมดถูกนำมาปรับหน่วยให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน เช่น การเปลี่ยนหน่วยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากหน่วยของสหรัฐอเมริกา (conventional units) ให้เป็นหน่วยมาตรฐานสากล (international system of units) และแปลงค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error of mean; SEM) ให้เป็นค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เป็นต้น

## การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ขนาดความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย นำเสนอในรูปของ Odds Ratio และ 95% Confidence Interval of Odds Ratio ประเมินความแตกต่างของผลจากงานวิจัย (Heterogeneity assessment) ด้วยสถิติทดสอบ Cochran's  $\chi^2$  กำหนดระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.1 ตัวแปรที่มีผลจากงานวิจัยไม่แตกต่างกัน ( $p$ -value  $\geq 0.1$ ) ทำการประมาณค่าผลรวมของการศึกษาด้วย fixed effect model ส่วนตัวแปรที่มีผลจากการวิจัยแตกต่างกัน ( $p$ -value  $< 0.1$ ) ทำการประมาณค่าผลรวมของการศึกษาด้วย random effect model<sup>16-17</sup> และใช้ Egger's test ในประเมินอคติจากการตีพิมพ์<sup>16, 18</sup>

## ผลการศึกษา

### ข้อมูลทั่วไป

จากการสืบค้นมีบทความในเบื้องต้นทั้งหมดจำนวน 2,428 เรื่อง ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากบทความซ้ำกัน จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวาย และเป็นบทความคัดย่อ จำนวน 1,723 เรื่อง 662 เรื่องคัดออกจากการ

การศึกษาเนื่องจากไม่ใช่รูปแบบการศึกษาคัดขวางเชิงวิเคราะห์ และไม่ได้ตรวจไมโครแอลบูมินูเรียด้วยวิธีเชิงปริมาณ 26 เรื่องถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากคุณภาพบทความไม่เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด คือ ไม่ได้ระบุวิธีการตรวจไมโครแอลบูมินูเรีย และการวินิจฉัยไมโครแอลบูมินูเรียไม่เป็นไปตามเกณฑ์ของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกามีจำนวนบทความทั้งหมดที่ใช้ในการศึกษานี้ทั้งสิ้น 17 เรื่อง (แผนภูมิที่ 1)

จากบทความ 17 เรื่อง พบว่าส่วนใหญ่ทำการศึกษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาล และเก็บปัสสาวะตรวจไมโครแอลบูมินูเรียแบบ spot morning urine มีขนาดตัวอย่างรวมทั้งสิ้น 25,238 ราย พบผู้ที่มีไมโครแอลบูมินูเรียจำนวน 7,706 ราย ความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ตั้งแต่ร้อยละ 17 - 71 จากบทความที่ตีพิมพ์ก่อนปี ค.ศ. 2000 พบว่าในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา และเนเธอร์แลนด์ มีความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ประมาณร้อยละ 21 ในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาที่มีความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียสูงถึงร้อยละ 33-70 สิ่งที่น่าสังเกตจากบทความที่ตีพิมพ์หลังปี ค.ศ. 2000 พบว่า ประเทศแทนซาเนีย ซึ่งเป็นประเทศด้อยพัฒนาในช่วงเวลาที่ตีพิมพ์บทความ มีความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียใกล้เคียงกับกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วในแถบทวีปยุโรป (สวีเดน และอิตาลี) และมีความชุกต่ำกว่าประเทศที่พัฒนาแล้วในแถบทวีปเอเชียและตะวันออกเฉียงใต้ (ญี่ปุ่น และคูเวต) รวมทั้งกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาทั้งหมด

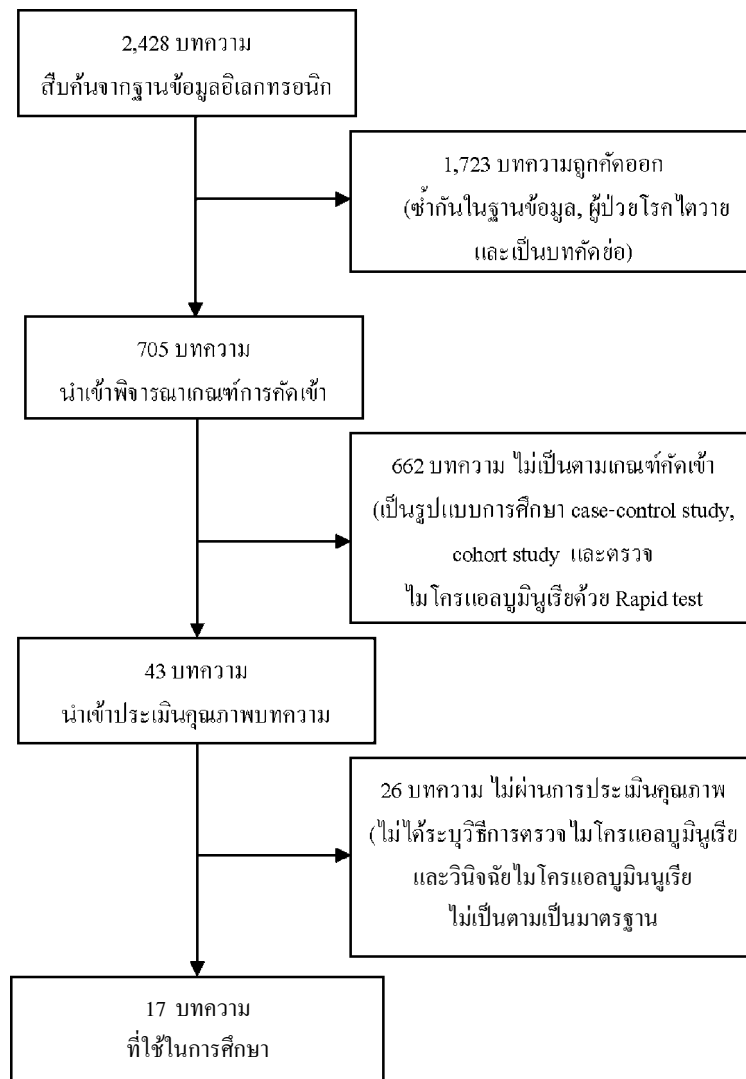
อย่างไรก็ตามบทความที่ตีพิมพ์ทั้งก่อนและหลังปี ค.ศ. 2000 พบว่า ในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาที่มีความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเฉลี่ยสูงกว่าร้อยละ 30 และความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียมีแนวโน้มลดลงเมื่อประเทศมีการพัฒนาทางด้านการแพทย์และสาธารณสุข เช่น ประเทศอินเดียซึ่งมีความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียลดลงมากกว่าสองเท่าภายใน 11 ปี (ตารางที่ 1)

## การวิเคราะห์อภิมานปัจจัย

การประเมินความแตกต่างของผลจากงานศึกษา พบว่าตัวแปรการสูบบุหรี่ โคเลสเตอรอล และไขมันเลว (low-density lipoprotein; LDL) ไม่มีความแตกต่างกัน จึงนำเสนอผลการศึกษาจากวิธีวิเคราะห์ fixed effect model สำหรับตัวแปรอื่นๆ พบว่ามีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยได้นำเสนอผลการศึกษาจากวิธีวิเคราะห์ random effect model และไม่พบอคติจากการตีพิมพ์ในการวิเคราะห์อภิมานปัจจัยการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียแต่ละตัว (ตารางที่ 2)

ผลการศึกษพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่สูบบุหรี่หรือเสี่ยงต่อการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียเป็น 1.20 เท่าของผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ (95% CI = 1.08-1.34, p-value = 0.001) ผู้ที่เป็นโรคจอประสาทตาเสื่อมเสี่ยงเป็น 2.63 เท่าของผู้ที่ไม่เป็น (95% CI = 1.57-4.42, p-value < 0.001) นอกจากนี้พบว่าความดันโลหิตตัวบนและตัวล่างที่เพิ่มขึ้นทุกหนึ่งมิลลิเมตรปรอทมีความเสี่ยงต่อการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียเพิ่มเป็น 1.41 และ 1.28 เท่าตามลำดับ น้ำตาลในเลือด (FPG) และน้ำตาลในเลือด

สะสม (HbA1c) ที่เพิ่มขึ้นทุกๆ หนึ่งหน่วย มีความเสี่ยงต่อการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียเพิ่มเป็น 1.58 และ 1.44 เท่าตามลำดับ มีไขมันดี (high-density lipoprotein; HDL) เพียงปัจจัยเดียวซึ่งมีความสัมพันธ์ในเชิงของการป้องกัน พบว่าไขมัน HDL ที่เพิ่มขึ้น จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียลง (OR = 0.85, 95%CI = 0.75-0.97, p-value = 0.013)



แผนภูมิที่ 1 กระบวนการคัดเลือกบทความ

ตารางที่ 1 บทความวิจัยที่ใช้ในการศึกษา (n = 17)

นักวิจัย	ประเทศ *	แหล่งเก็บข้อมูล	การเก็บปัสสาวะ	ขนาดตัวอย่าง	จำนวน MA **	ความชุก (%)
Erasmus RT (1992) <sup>19</sup>	ไนจีเรีย	Hospital based	24 hour	113	64	56.6
Groop L (1993) <sup>13</sup>	ฟินแลนด์	Multicenter	Spot morning	27	9	33.3
John H. (1996) <sup>20</sup>	สหรัฐอเมริกา	Hospital based	Spot morning	167	36	21.6
Nelson RG (1996) <sup>9</sup>	อินเดีย	Hospital based	Timed urine	70	50	71.4
Jager A (1998) <sup>7</sup>	เนเธอร์แลนด์	Hospital based	Spot morning	155	33	21.3
Modebe O (2000) <sup>10</sup>	บาเร็น	Hospital based	Spot morning	312	132	42.3
Varghese A (2001) <sup>21</sup>	อินเดีย	Multicenter	Spot morning	1,425	518	36.4
Abdella NA (2002) <sup>22</sup>	คูเวต	Hospital based	24 hour	303	141	46.5
Hashim H (2004) <sup>5</sup>	ปากีสถาน	Hospital based	Spot morning	150	70	46.7
Cederholm J (2005) <sup>23</sup>	สวีเดน	Hospital based	Spot morning	6,513	1,151	17.7
Baykan M. (2006) <sup>24</sup>	ตุรกี	Hospital based	Timed urine	68	29	42.6
Unnikrishnan R. (2007) <sup>25</sup>	อินเดีย	Hospital based	Unknown	1,625	462	28.4
Yokoyama H (2007) <sup>26</sup>	ญี่ปุ่น	Multicenter	Spot morning	7,964	2,812	35.3
Lutale JJK (2007) <sup>8</sup>	แทนซาเนีย	Hospital based	24 hour	153	26	17.0
Rossi M (2008) <sup>27</sup>	อิตาลี	Hospital based	24 hour	1,557	308	19.8
Esteghamati A (2009) <sup>28</sup>	อิหร่าน	Population based	Spot morning	800	237	29.6
Aekplakorn W (2009) <sup>29</sup>	ไทย	Hospital based	Spot morning	4,162	1,628	42.4

\* กลุ่มประเทศกำลังพัฒนา ได้แก่ ไนจีเรีย, ฟินแลนด์, อินเดีย, ปากีสถาน, ตุรกี, ไทย; กลุ่มประเทศพัฒนาแล้ว ได้แก่ สหรัฐอเมริกา, เนเธอร์แลนด์, สวีเดน, คูเวต, ญี่ปุ่น, อิตาลี และกลุ่มประเทศด้อยพัฒนา ได้แก่ แทนซาเนีย ทั้งนี้การจัดกลุ่มสถานะของประเทศต่างๆ เป็นการจัดกลุ่มตามปีที่บทความตีพิมพ์<sup>30</sup> ซึ่งปัจจุบันอาจมีการเปลี่ยนแปลงในประกาศของธนาคารโลก

\*\* MA หมายถึง ไมโครแอลบูมินูเรีย (microalbuminuria)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ปัจจัย	วิธีวิเคราะห์	Pooled OR	95% CI of OR		P value	Publication bias (Egger's test)
			Lower	Upper		
เพศ	random effect model	1.121	0.932	1.349	0.224	0.937
อายุ (ปี)	random effect model	1.159	1.074	1.252	< 0.001	0.517
สูบบุหรี่	fixed effect model	1.202	1.078	1.341	0.001	0.694
จอประสาทตาเสื่อม	random effect model	2.634	1.571	4.419	< 0.001	0.863
ระยะเวลาที่ป่วยเป็นเบาหวาน (ปี)	random effect model	1.280	1.195	1.370	< 0.001	0.071
ดัชนีมวลกาย (กก/ม <sup>2</sup> )	random effect model	1.071	0.993	1.157	0.077	0.946
เส้นรอบเอว (ซม)	random effect model	1.173	1.067	1.291	0.001	0.110
ความดันโลหิตตัวบน (มม.ปรอท)	random effect model	1.407	1.268	1.561	< 0.001	0.879
ความดันโลหิตตัวล่าง (มม.ปรอท)	random effect model	1.275	1.157	1.405	< 0.001	0.080
น้ำตาลในเลือด (มิลลิโมล/ลิตร)	random effect model	1.584	1.281	1.959	< 0.001	0.990
น้ำตาลในเลือดสะสม (ร้อยละ)	random effect model	1.443	1.346	1.546	< 0.001	0.908
โคเลสเตอรอล (มิลลิโมล/ลิตร)	fixed effect model	1.055	1.009	1.103	0.019	0.345
ไขมันเลว (LDL) (มิลลิโมล/ลิตร)	fixed effect model	1.020	0.970	1.073	0.434	0.420
ไขมันดี (HDL) (มิลลิโมล/ลิตร)	random effect model	0.850	0.748	0.966	0.013	0.835
ไตรกลีเซอไรด์ (มิลลิโมล/ลิตร)	random effect model	1.128	1.020	1.247	0.019	0.493

## วิจารณ์

จากผลการศึกษาพบว่า เพศไม่มีความสัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรีย ซึ่งในอดีตเชื่อว่าเพศชายมีความเสี่ยงสูงกว่าเพศหญิง<sup>31</sup> เนื่องจากสัมผัสปัจจัยเสี่ยงอื่นมากกว่าเพศหญิง เช่น การสูบบุหรี่ หรือความเครียดที่มีผลต่อระดับความดันโลหิตสูงมากกว่าเพศหญิง แต่พบว่าอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรีย เนื่องจากเซลล์ร่างกายและหลอดเลือดเสื่อมสภาพตามอายุที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ระยะเวลาที่ป่วยเป็นเบาหวานมีความสัมพันธ์ที่เชื่อถือได้ว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย จากการศึกษาพบว่า ระยะเวลาที่ป่วยเป็นเบาหวานเพิ่มขึ้นทุก ๆ 1 ปี มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียเพิ่มขึ้น 1.28 เท่า หากสามารถป้องกันหรือชะลอการเกิดเบาหวานในกลุ่มอายุน้อยๆ จะทำให้ระยะเวลาที่ป่วยเป็นเบาหวานสั้นลง ซึ่งจากหลายการศึกษาแสดงให้เห็นความชุกของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มขึ้นในกลุ่มวัยทำงานและมีแนวโน้มว่าในกลุ่มเด็กและวัยรุ่นมีโอกาสเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มขึ้น<sup>32,33</sup> ดังนั้นเป้าหมายในการป้องกันการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียจึงควรมุ่งป้องกันตั้งแต่ระยะแรกที่เริ่มเป็นเบาหวาน โดยเฉพาะประชากรในกลุ่มวัยทำงาน วัยรุ่น และเด็ก เนื่องจากเป็นวัยที่ยังไม่เข้าสู่การเสื่อมถอยตามธรรมชาติและเพิ่งเริ่มสัมผัสปัจจัยเสี่ยง

สำหรับผู้ที่เป็เบาหวานชนิดที่ 2 แล้ว การชะลอการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียควรมุ่งที่การลดปัจจัยเสี่ยง 3 ปัจจัยสำคัญคือ ความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด และการสูบบุหรี่ นอกจากนี้ควรเสริมปัจจัยป้องกันคือ การเพิ่มระดับไขมัน HDL ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า มีความสัมพันธ์กับการป้องกันการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ดัชนีมวลกายไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย แต่เส้นรอบเอวกลับมีความสัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรีย ดังนั้นหากมีการคัดกรองความเสี่ยงของการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย ควรพิจารณาเส้นรอบเอว เป็นปัจจัยหนึ่งแทนการใช้ดัชนีมวลกาย ซึ่งเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินเส้นรอบเอวมีราคาที่ไม่แพงและทำการปรับค่ามาตรฐานเครื่องมือไม่ยุ่งยากเหมือนกับการปรับค่ามาตรฐานเครื่องชั่งน้ำหนัก

การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรีย ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาหลายเรื่องที่ยืนยันว่าบุหรี่มีผลต่อความผิดปกติของหลอดเลือด<sup>34,35</sup> และกลไกของการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียในปัสสาวะเนื่องจากสภาพของหลอดเลือดที่โตเสียไป<sup>36,37</sup> แต่ในการศึกษานี้ไม่พบว่าไขมัน LDL มีความสัมพันธ์กับการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย ซึ่งในโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งเป็นหลอดเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular) มีไขมัน

ชนิดนี้เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดโรค แต่หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณไตเป็นหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular) กลับไม่พบความสัมพันธ์ ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายความแตกต่างที่พบได้ในการศึกษานี้ แต่พบว่าโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์เป็นปัจจัยเสี่ยงของไมโครแอลบูมินูเรีย และไขมัน HDL เป็นปัจจัยป้องกัน ซึ่งในหลายการศึกษาพบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้นเนื่องจากการสูบบุหรี่<sup>38,39</sup> และการลดลงของไขมัน HDL มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้น<sup>40</sup> ดังนั้นในการวางแผนป้องกันการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย และส่งเสริมสุขภาพผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ควรพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น การสูบบุหรี่ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การควบคุมความดันโลหิต การออกกำลังกาย และการสนับสนุนให้ผู้ป่วยเบาหวานมีความรู้ทางด้านโภชนาการเกี่ยวกับอาหารที่ไขมัน HDL ในปริมาณสูง เช่น ถั่วลิสง น้ำมันมะกอก ไข่ไก่ รวมถึงผลไม้ เช่น ส้ม ซึ่งได้มีการศึกษาในแคนาดาพบว่าผู้ที่ดื่มน้ำส้ม 750 มิลลิลิตร หรือประมาณ 3 ถ้วยทุกวัน ทำให้ปริมาณไขมัน HDL ในร่างกายเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 21 ภายใน 4 สัปดาห์<sup>41</sup> รวมถึงการให้ความรู้เกี่ยวกับการหลีกเลี่ยงอาหารที่ให้ไขมันชนิดโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูง เช่น เนื้อแดง ไส้กรอก ชนมปัง เป็นต้น อย่างไรก็ตามในอนาคตควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับอาหารชนิดอื่นๆ ที่ช่วยเพิ่มระดับไขมัน HDL ในร่างกาย เพื่อเพิ่มทางเลือกด้านโภชนาการ

ในการศึกษานี้พบความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียค่อนข้างสูงในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนา นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วในแถบทวีปเอเชียและตะวันออกกลางมีความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียสูงกว่าในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วแถบทวีปยุโรป ซึ่งในการศึกษานี้ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าปัจจัยใดทำให้พบความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ของสองกลุ่มประเทศมีความแตกต่างกัน สำหรับประเทศที่ด้อยพัฒนา เช่น ประเทศแทนซาเนีย มีความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียต่ำกว่ากลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาหรือบางประเทศในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว ซึ่งอาจเป็นไปได้ที่ประเทศด้อยพัฒนามีปัญหาด้านทุพโภชนาการ จึงได้รับปัจจัยเสี่ยงของไมโครแอลบูมินูเรียจากการบริโภคน้อยกว่าในประเทศที่กำลังพัฒนา แต่ในปัจจุบันประเทศแทนซาเนียได้รับการรับรองจากธนาคารโลกจัดให้อยู่ในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาแล้ว<sup>30</sup> ซึ่งสิ่งที่น่าสนใจคือความชุกของไมโครแอลบูมินูเรียในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศแทนซาเนีย หรือกลุ่มประเทศด้อยพัฒนาที่กำลังเข้าสู่กลุ่มประเทศกำลังพัฒนาจะเพิ่มขึ้นหรือลดลงในอนาคต

เนื่องจากบทความที่น่าใช้ในการศึกษานี้เป็นรูปแบบภาคตัดขวางเชิงวิเคราะห์ (analytical cross sectional study) ซึ่ง

สามารถหาความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการเกิดโรคได้ในระดับหนึ่ง แต่ยังไม่สามารถสรุปธรรมชาติของการเกิดโรคได้ในการศึกษาที่พบว่าโรคจอประสาทตาเสื่อมซึ่งเป็นโรคแทรกซ้อนที่สำคัญอีกโรคหนึ่งในผู้ป่วยเบาหวาน มีความสัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรียในขนาดความสัมพันธ์ที่หนักแน่น (effect size = 2.63 เท่า) แต่ยังไม่สามารถยืนยันได้ว่าโรคจอประสาทตาเสื่อมเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดไมโครแอลบูมินูเรีย เนื่องจากยังไม่ทราบธรรมชาติของการเกิดโรคจอประสาทตาเสื่อมที่ชัดเจน แต่ยืนยันได้ว่าไมโครแอลบูมินูเรียสามารถพบได้ในผู้ที่ เป็นโรคจอประสาทตาเสื่อม อีกทั้งหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงที่จอประสาทตาเป็นหลอดเลือดขนาดเล็กเช่นเดียวกับที่ไปเลี้ยงที่ไต ดังนั้นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรีย จึงน่าจะเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคจอประสาทตาเสื่อมด้วยเช่นกัน และหากสามารถลดปัจจัยการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียได้ก็อาจจะลดการเกิดโรคจอประสาทตาเสื่อมได้ซึ่งควรทำการศึกษาในอนาคตต่อไป

ในการศึกษานี้พบว่ามีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในการวิเคราะห์หอกิมาณปัจจัยบางตัว ซึ่งยังไม่สามารถหาสาเหตุของความแตกต่างกันของบทความ (source of heterogeneity) เหล่านี้ได้ การวิเคราะห์ข้อมูลที่เหมาะสมจึงใช้วิธี random effect model เพื่อหาข้อสรุปในภาพรวม แต่อย่างไรก็ตามการประมาณค่าด้วยวิธีวิเคราะห์ random effect model ยังไม่ใช่วิธีที่ยอมรับนัก เนื่องจากมีความแปรปรวนจากภายในงานวิจัยและความแปรปรวนระหว่างงานวิจัยมากกว่าการใช้วิธีวิเคราะห์ fixed effect model ซึ่งมีเฉพาะความแปรปรวนภายในงานวิจัยเพียงอย่างเดียว แต่เมื่อพิจารณาอคติที่เกิดจากงานวิจัยในการศึกษานี้พบว่าทุกปัจจัยที่วิเคราะห์ด้วยวิธี random effect model ไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ ดังนั้นการประมาณค่าของตัวแปรต่าง ๆ ในการศึกษาครั้งนี้จึงมีความน่าเชื่อถือได้

## สรุป

ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับไมโครแอลบูมินูเรีย ได้แก่ อายุ ระยะเวลาที่ป่วยเป็นเบาหวาน ความดันโลหิต ไขมันในเลือดชนิดโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ ระดับน้ำตาลในเลือด และการสูบบุหรี่ ส่วนปัจจัยป้องกันการเกิดไมโครแอลบูมินูเรียที่พบในการศึกษานี้มีเพียงหนึ่งปัจจัย คือ ไขมัน HDL

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัย “ประเภททุนวิจัยทั่วไป ประเภทที่ 1” ปีงบประมาณ 2552 และแพทย์หญิงรัชนิวรรณ ขวัญเจริญ อายุรแพทย์

ด้านต่อมไร้ท่อ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลที่กรุณาช่วยเป็นผู้ประเมินคุณภาพบทความ

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization resources page. Prevalence of diabetes worldwide. [cited 2008 June 17]; Available from: Web site. [http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index.html).
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
3. World Health Organization resources page. Prevalence of diabetes in the WHO South-East Asia region. [cited 2008 June 17]; Available from: Web site. [http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/index5.html](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index5.html).
4. Rawdaree P, Ngarmukos C, Deerochanawong C, Suwanwalaikorn S, Chetthakul T, Krittiyawong S, et al. Thailand Diabetes Registry (TDR) Project: clinical status and long term vascular complications in diabetic patients. *J Med Assoc Thai* 2006;89 (Suppl 1):S1-9.
5. Hashim R, Rehman KU, Ahmed TA, Mushtaq S, Zafar L, Attique M. Microalbuminuria and associated risk factors in type II Diabetics. *J Coll Physical Surg Pak* 2004;14:84-7.
6. Martin BM, Dennis JB, GianCarlo V, Harry K, Davina B, John MH, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: An incidence study. *Diabetes* 1998;47:1786-92.
7. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Hoorn study. *Diabetologia* 1998; 41:694-700.
8. Lutale JJK, Thordarson H, Abbas ZG, Vetvik K. Microalbuminuria among type 1 and type 2 diabetic patients of African origin in Dar Es Salaam, Tanzania. *BMC Nephrology* [serial on the Internet]. 2007; 8: Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/8/2>.
9. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in PIMA indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Renal Disease Study Group. N Engl J Med* 1996; 335:1636-42.
10. Modebe O, Masoomi MA. Microalbuminuria and associated factors in Bahraini patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Saudi Med* 2000; 20:157-60.

11. Park JY, Kim HK, Chung YE, Kim SW, Hong SK, Lee KU. Incidence and determinants of microalbuminuria in Koreans with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:530-4.
12. Mitchell TH, Nolan B, Henry M, Cronin C, Baker H, Greely G. Microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus relates to nocturnal systolic blood pressure. *Am J Med* 1997; 102:531-5.
13. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widen E, Groop PH, Teppo AM, et al. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36:642-7.
14. Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkin I, Williamson G, Rennie D. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283:2008-12.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2009;32 (suppl 1):S13-S61.
16. Lipsey M, Wilson D. Practical meta-analysis Washington: SAGE Publications; 2001:105-26.
17. Laird NDR. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177-88.
18. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon T, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000; 239-55.
19. Erasmus RT, Oyeyinka G, Arije A. Microalbuminuria in non-insulin-dependent Nigerian diabetes: reation to glycaemic control, blood pressur and retinopathy. *Postgrad Med J* 1992; 68:638-42.
20. John HS, Ronny AB, Joseph CK. Dietary protein intake, clinical proteinuria, and microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Renal Nutrition* 1996; 6:89-93.
21. Varghese A, Deepa R, Rema M, Mohan V. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes centre in southern India. *Postgrad Med J* 2001; 77:399-402.
22. Abdella NA, Mojiminiyi OA, Akanji AO, Moussa MA. Associations of plasma homocysteine in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2002; 39:183-90.
23. Cederholm J, Eliasson B, Nilsson PM, Weiss L, Gudbjornsdottir S. Microalbuminuria and risk factors in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Prac* 2005; 67:258-66.
24. Baykan M, Erdogan T, Erem C, Hacıhasanoglu A, Gedikli O, Kucukosmanoglu M, et al. The relationship between flow-mediated dilatation and left ventricular in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Endocrine* 2006; 30:197-202.
25. Unnikrishnan R, Rema M, Pradeepa R, Deepa M. Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in an urban south indian population: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES 45) *Diabetes Care* 2007; 30:2019-24.
26. Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M. Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients:A nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care* 2007; 30:989-92.
27. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Comaschi M, Ceriello A, Cucinotta D, et al. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of reNal and cardiovascular risk in Diabetes) study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1278-84.
28. Esteghamati A, Rashidi A, Khalilzadeh O, Ashraf H, Abbasi M. Metabolic syndrome is independently associated with microalbuminuria in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2009; 47:125-30.
29. Aekplakorn W, Srivanichakorn S, Sangwatanaroj S. Microabluminuria and metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care setting in Thailand. *Diab Res Clin Prac* 2009; 84:92-8.
30. World Bank resources page. Countries & Regions. [cited 2010 March, 5]; Available from: Web site. <http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/COUNTRIES/0,,pagePK:180619~theSitePK:136917,00.html>.
31. Tam TK, Cheng LP, Lau DM, Lai TC, Lai WY, Ng KK, et al. The prevalence of microalbuminuria among patients with type II diabetes mellitus in a primary care setting: cross-sectional study. *Hong Kong Med J* 2004; 10:307-11.
32. Narayan K, Boyle J, Thompson T, Gregg E, Williamson D. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2007; 30:1562-6.
33. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA* 2010; 303:242-9.
34. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 96:3243-7.
35. Danesh J, Muir J, Wong Y, Ward M, Gallimore J. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20:954-9.



36. Kohler KA, McClellan WM, Ziemer DC, Kleinbaum DG, Boring JR. Smoking and Microalbuminuria: A case-control study in African-Americans with type 2 diabetes *Diabetes Care* 2002; 25:243-5.
37. Andronico G, Rome M, Cicero AL, Paris R, Seddio G, Mortellaro RF, et al. Renal plasma flow, filtration fraction and microalbuminuria in hypertensive patients: Effects of chronic smoking. *Nephrology* 2005; 10:483 - 6.
38. Nájera A, Barcina Y, Renobales M, Barron L. Influence of traditional smoking on the triglyceride composition during the ripening of Idiazabal cheese. *Z Lebensm Unters Forsch A* 1998; 207:197-201.
39. Sentí M, Aubó C, Bosch M. The relationship between smoking and triglyceride-rich lipoproteins is modulated by genetic variation in the glycoprotein IIIa gene. *Metabolism* 1998; 47:1040-1.
40. Tremblay A, Sniderman A, Gagné C, Bergeron J, Couture P. Differential impact of plasma triglycerides on HDL-cholesterol and HDL-apo A-I in a large cohort. *Clin Biochem* 2007; 40:25-9.
41. Kurowska EM, Spence JD, Jordan J, Wetmore S, Freeman DJ, Piché LA, et al. HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1095-100.

