



ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมัน ชนิดเอชดีแอลที่สูง และภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เจน ปิตานพวงศ์

แผนกโรคไต หน่วยงานอายุรกรรม โรงพยาบาลท่าศาลา นครศรีธรรมราช

Association between High Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio and Nephrotic Proteinuria in CKD Patients

Jane Pitanupong

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Thasala hospital,
Nakhon Si Thammarat

Received: 12 April 2023 / Revised: 30 May 2023 / Accepted: 31 May 2023

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด สัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูง และระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกต่างมีความสัมพันธ์ต่อการลดลงของอัตราการกรองของไต และโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ยังมีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูง กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูงกับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการตรวจที่คลินิกชะลอไตเสื่อม โรงพยาบาลท่าศาลาช่วงเดือนกุมภาพันธ์-มีนาคม พ.ศ. 2566 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการตรวจเลือดและปัสสาวะ แบ่งเป็นกลุ่มที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก กับกลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าว เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก โดยวิธีวิเคราะห์สถิติด้วย multiple logistic regression

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 167 ราย อายุเฉลี่ย 72 ปี แบ่งเป็นผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่สาม 74 ราย (ร้อยละ 44.3) ระยะที่สี่ 61 ราย (ร้อยละ 36.5) และระยะสุดท้าย 32 ราย (ร้อยละ 19.2) มีผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก 36 ราย (ร้อยละ 21.6) เมื่อวิเคราะห์พหุตัวแปร พบว่า สัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูงมีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกเรื้อรัง ($OR_{adj} = 1.45$, 95% CI=1.2–1.77, $p=0.001$) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ได้แก่ อัตราการกรองของไต ($OR_{adj} = 0.91$, 95% CI=0.86–0.97, $p<0.001$) ระดับน้ำตาลในเลือดหลังงดอาหาร ($OR_{adj} = 1.02$, 95% CI=1.01–1.04, $p=0.02$) และ อายุ ($OR_{adj} = 1.07$, 95% CI=1.01–1.13, $p=0.01$) นอกจากนี้พบว่า ค่าจุดตัดที่เหมาะสมของค่าสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอล กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ โดยใช้ ROC curve analysis คือ 3.92 ($p<0.001$)

สรุป: การศึกษานี้แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูงกับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับโปรตีนรั่วในปัสสาวะ คือ อัตราการกรองของไต ระดับน้ำตาลในเลือด และ อายุ

คำสำคัญ : ไตรกลีเซอไรด์, ไขมันชนิดเอชดีแอล, โปรตีนรั่วในปัสสาวะ, โรคไตเรื้อรัง

*Corresponding author: Jane Pitanupong, E-mail: janetleman4@hotmail.com

Abstract

Background and Objective: Chronic kidney disease (CKD) patients face an increased risk of cardiovascular disease. High triglyceride-to-HDL cholesterol ratio (TG-HDL ratio) and nephrotic proteinuria constitute risk predictors of CKD progression and cardiovascular disease. However, the association between this ratio and proteinuria in CKD patients remains unknown. The aim of this study was to investigate relationship between high TG-HDL ratio and proteinuria in CKD patients.

Methodology: The case control analytic study included patients who were examined at the Chronic Kidney Disease Clinic at Thasala hospital between February to March 2023. Participants were divided into two categories according to nephrotic proteinuria. The main outcome measure was to determine relationship between high TG-HDL ratio and nephrotic proteinuria. Multiple logistic regression analysis was performed to reveal relationship between nephrotic proteinuria and other factors.

Results: This study included 167 patients and median age was 72 years. The number of CKD patients is divided into three stages: stage 3 with 74 cases (44.3%), stage 4 with 61 cases (36.5%), and stage 5 with 32 cases (19.2%). There were 31 patients (21.6%) with nephrotic proteinuria. High TG-HDL ratio were significantly associated to nephrotic proteinuria ($OR_{adj} = 1.45$, 95% CI = 1.2–1.77, $p = 0.001$). Factors which were associated with nephrotic proteinuria significantly were glomerular filtration rate ($OR_{adj} = 0.91$, 95% CI = 0.86–0.97, $p < 0.001$), fasting blood sugar ($OR_{adj} = 1.02$, 95% CI = 1.01–1.04, $p = 0.02$) and age ($OR_{adj} = 1.07$, 95% CI = 1.01–1.13, $p = 0.01$). Using 3.92 as a cut-off value, a TG-HDL ratio was a useful marker ($p < 0.001$) for nephrotic proteinuria.

Conclusion : This study demonstrated the association between high TG-HDL ratio and nephrotic proteinuria in CKD patients. Other factors associated with nephrotic proteinuria were glomerular filtration rate, fasting blood sugar and age.

Keywords: triglyceride, HDL cholesterol, nephrotic proteinuria, chronic kidney disease

บทนำ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต¹ ความผิดปกติในกระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมันเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มีการศึกษาพบว่า small dense low density lipoprotein-cholesterol เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะเส้นเลือดตีบ (vascular stiffness) และโรคหัวใจและหลอดเลือด² โดย small dense LDL มีความสัมพันธ์กับสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลในหลายงานวิจัยที่ผ่านมา^{3,4}

ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ซึ่งตรวจค่าระดับ urine protein to creatinine ratio (UPCR) มากกว่า 3.5 เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่เพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากทำให้เกิดการลดลงของอัตราการกรองของไต และยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย⁵⁻⁷ อธิบายได้จากภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะเพิ่มระดับ transforming growth factor-beta และไซโตไคน์ที่ทำให้หลอดเลือดอักเสบ ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด⁸ นอกจากนี้พบว่าภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกมีความสัมพันธ์ต่อระดับ small dense LDL และ intermediate-density lipoprotein (IDL) ซึ่งเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย⁹

มีการศึกษาพบว่า สัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลสูงมากกว่า 3.4 มีความสัมพันธ์กับระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวาน¹⁰ ซึ่งโรคเบาหวานเองมีผลต่อทั้งระดับไขมันในเลือด ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และโรคไตเรื้อรัง และมีการศึกษาพบว่าสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอล สัมพันธ์ต่อการลดลงของอัตราการกรองของไต ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยไม่เกี่ยวข้องกับระดับน้ำตาลในเลือด¹¹ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนดังกล่าว กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ซึ่งมุ่งเน้นในการหาความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูงและภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูง และภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเพื่อศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์ต่อระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก และหาค่าจุดที่เหมาะสมของค่าสัดส่วนดังกล่าวที่ใช้ทำนายภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional analytic study

ประชากรที่ศึกษา ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการตรวจที่คลินิกชะลอไตเสื่อม ที่รพ.ท่าศาลา ตั้งแต่เดือน กุมภาพันธ์- มีนาคม 2566 มีจำนวนประมาณ 220 ราย

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปีที่เป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3 ถึงระยะที่ 5 ที่ตรวจที่คลินิกชะลอไตเสื่อมตั้งแต่เดือน กุมภาพันธ์-มีนาคม 2566

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีระดับค่า HbA1C >7 ในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา และผู้ป่วยที่มีประวัติโรคเมเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ (เนื่องจากปัจจัยดังกล่าวมีผลต่อภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานที่คุมน้ำตาลได้ดี)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณ sample size โดยใช้สูตร two proportion

$$n_1 = \left[\frac{z_{1-\alpha/2} \sqrt{\bar{p}\bar{q}(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, q_1 = 1 - p_1, q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

จากการศึกษาของ Nguyen และคณะ¹² พบว่าอัตราส่วนผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนของไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลต่ำที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงเท่ากับ ร้อยละ 29.6 และอัตราส่วนผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนของไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลสูง ที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงเท่ากับ ร้อยละ 53

ratio (r) = 1

alpha (α) = 0.05, Z(0.975) = 1.96

beta (β) = 0.20, Z(0.800) = 0.84

เมื่อคำนวณ จะได้จำนวนกลุ่มผู้ป่วยที่มีสัดส่วนของไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลต่ำเท่ากับ 77 รายจะได้จำนวนกลุ่มผู้ป่วยที่มีสัดส่วนที่สูงเท่ากับ 77 ราย ดังนั้นคำนวณขนาดตัวอย่างที่ต้องการอย่างน้อย 154 ราย

เมื่อคำนวณขนาดตัวอย่างจากปัจจัยโรคเบาหวานอ้างอิงจากการศึกษาของ Iwai และคณะ¹³ พบว่าอัตราส่วนผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงเท่ากับ ร้อยละ 78.3 และอัตราส่วนผู้ป่วยที่มีอัตราส่วนของผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงเท่ากับ

ร้อยละ 45.3 ratio (r) = 1 alpha (α) = 0.05 beta (β) = 0.20 เมื่อคำนวณ จะได้กลุ่มจำนวนประชากรอย่างน้อย 38 ราย เมื่อคำนวณขนาดตัวอย่างจากปัจจัยโรคความดันโลหิตสูง อ้างอิงการศึกษาของ Sun และคณะ¹⁴ พบว่าอัตราส่วนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงเท่ากับ ร้อยละ 31 และอัตราส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นความดันโลหิตสูงที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงเท่ากับ ร้อยละ 5.4 ratio (r) = 1 alpha (α) = 0.05 beta (β) = 0.20 เมื่อคำนวณ จะได้กลุ่มจำนวนประชากรอย่างน้อย 40 ราย

เมื่อคำนวณขนาดตัวอย่างจากปัจจัยอายุ อ้างอิงจากการศึกษาของ Hallan และคณะ¹⁵ พบว่าอัตราส่วนผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปี) ที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงเท่ากับ ร้อยละ 29 และอัตราส่วนผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูงเท่ากับ ร้อยละ 15 ratio (r) = 1 alpha (α) = 0.05 beta (β) = 0.20 เมื่อคำนวณ จะได้กลุ่มจำนวนประชากรอย่างน้อย 141 ราย

ซึ่งถ้ารวมปัจจัยดังกล่าว ได้แก่ สัดส่วนไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลสูง โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และอายุ จะคำนวณได้ขนาดตัวอย่าง 154 ราย

วิธีแบ่งกลุ่มประชากรที่ต้องการศึกษา

เลือกกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการตรวจที่คลินิกของไตเสื่อม โรงพยาบาลท่าศาลา โดยเรียงตามลำดับ (consecutive sampling) ในช่วงเดือนกุมภาพันธ์-มีนาคม 2566

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้จากการทบทวนเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากโปรแกรม HOSxP ลงในแบบบันทึกข้อมูล โดยผู้ป่วยงดน้ำและอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมงในวันนัด ตรวจเลือดและปัสสาวะที่ห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลท่าศาลา เวลา 6.30-9.00 น. โดยเก็บข้อมูล ฮีโมโกลบิน อัตราการกรองของไต ระดับน้ำตาลหลังงดอาหาร ระดับไขมัน แคลเซียม ฟอสฟอรัส อัลบูมิน และระดับโปรตีนในปัสสาวะ ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจและซักประวัติเพิ่มเติมและบันทึกผลลงในฟอร์มเก็บข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับตัวผู้ป่วยและรายละเอียดเกี่ยวกับตัวโรค เช่น อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต ระยะเวลาการดำเนินโรคไตวายเรื้อรัง สาเหตุของโรคไตเรื้อรัง โรคร่วม ประวัติการสูบบุหรี่ ยาความดันโลหิตสูง ยาไขมัน หลังจากนั้นจะเก็บแบบบันทึกข้อมูลในตู้ที่ล็อกอย่างปลอดภัย และใช้โปรแกรม excel ในการเก็บข้อมูลบันทึกและตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลว่าตรงกันหรือมีขาดหายหรือไม่

คำจำกัดความวิจัย

กำหนดให้ค่าสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอล มากกว่า 3.8 ถือว่าเป็นค่าสูงกว่าปกติ (อ้างอิงจากการศึกษาของ Chen และคณะ¹⁶ พบว่าสัดส่วนดังกล่าวใช้ทำนายภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต) ใช้สำหรับการวิเคราะห์หาค่าจุดตัดที่เหมาะสม โดยการวิเคราะห์ receiver operating characteristic (ROC) analysis

กำหนดให้ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก หมายถึง ระดับ urine protein to creatinine ratio (UPCR) มากกว่า 3.5

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ส่วนที่ 1 วิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม โดยตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก สำหรับข้อมูลตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) ทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติโดยใช้ Chi-squared test หรือ Fisher's exact test หากข้อมูลมีการกระจายไม่ปกติใช้ non-parametric test โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อค่า p น้อยกว่า 0.05

ส่วนที่ 2 วิเคราะห์ทางสถิติของความสัมพันธ์ระหว่างภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก กับกลุ่มที่มีค่า serum TG-HDL ratio สูง ใช้ logistic regression analysis

ส่วนที่ 3 วิเคราะห์ทางสถิติของความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก โดยใช้ multiple logistic regression analysis

ส่วนที่ 4 วิเคราะห์หาค่าจุดตัดที่เหมาะสมของค่า TG-HDL ratio สำหรับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก โดยใช้ ROC curve หาจุดตัดด้วย Youden index

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านกระบวนการพิจารณารับรองการวิจัยจากคณะกรรมการการพิจารณาการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครศรีธรรมราช หมายเลขรับรอง NSTPH 044/2565 วันที่ 27 ธันวาคม 2565

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

มีผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 188 ราย เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวาน จะคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี โดยคัดออกในผู้ป่วยที่มีค่า HbA1C มากกว่า 7 ในช่วงเวลา 1 ปี ซึ่งมีทั้งหมด 21 ราย จึงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 167 ราย มีเพศหญิง 77 ราย (ร้อยละ 46.1) อายุเฉลี่ยฐาน 72 ปี แบ่งเป็นผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่สาม 74 ราย (ร้อยละ 44.3) ระยะที่สี่ 61 ราย (ร้อยละ 36.5) และระยะสุดท้าย 32 ราย (ร้อยละ 19.2) มีโรคร่วม ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 92.2) โรคไขมันสูง (ร้อยละ 83.8) และโรค

เบาหวาน (ร้อยละ 39) สาเหตุของโรคไตเรื้อรังอันดับหนึ่ง คือ โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 51.9) รองลงมาคือโรคเบาหวาน (ร้อยละ 37.4) โรคไตอักเสบ (chronic glomerulonephritis) ร้อยละ 2.3 โรคการอุดตันทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 0.8) ระยะเวลาการดำเนินโรคไตเรื้อรัง เฉลี่ย 98 เดือน มียาที่ได้รับ Angiotensin-converting enzyme inhibitors 10 ราย (ร้อยละ 6) Angiotensin receptor blockers 10 ราย (ร้อยละ 6) Calcium channel blocker 134 ราย (ร้อยละ 80.2) Statin 140 ราย (ร้อยละ 83.8) Gemfibrozil หรือ Fenofibrate 3 ราย (ร้อยละ 1.8) ซึ่งผู้ป่วยใช้ยาขนาดคงที่อย่างน้อย 3 เดือนก่อนเก็บข้อมูล มีค่าสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลสูง 63 ราย (ร้อยละ 37.7)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย (N=167)

ลักษณะประชากรที่ศึกษา	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ)
เพศหญิง	77 (46.1)
อายุ (ปี), median(IQR)	72 (61.5,81)
ดัชนีมวลกาย, mean±SD	24.3 ±4.3
ความดันซิสโตลิก (มม.ปรอท), mean±SD	141.5 ±17.5
ความดันไดแอสโตลิก (มม.ปรอท), mean±SD	72.9 ±14.3
ประวัติสูบบุหรี่	41 (24.6)
โรคร่วม	
• โรคความดันโลหิตสูง	154 (92.2)
• โรคเบาหวาน	71 (42.5)
• โรคไขมันผิดปกติ	140 (83.8)
• โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ	28 (16.8)
• โรคหลอดเลือดสมองตีบ	22 (13.2)
• โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	6 (3.6)
สาเหตุโรคไตเรื้อรัง	
• โรคเบาหวาน	49 (37.4)
• โรคความดันโลหิตสูง	68 (51.9)
• โรคไตอักเสบ	3 (2.3)
• โรคการอุดตันทางเดินปัสสาวะ	1 (0.8)
ระยะของโรคไตเรื้อรัง	
• ระยะที่ 3	74 (44.3)
• ระยะที่ 4	61 (36.5)
• ระยะที่ 5	32 (19.2)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย (N=167) (ต่อ)

ลักษณะประชากรที่ศึกษา	ผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน (ร้อยละ)
ระยะเวลาการดำเนินโรคไตเรื้อรัง [เดือน (median, IQR)]	98 (49.5,152)
ยาที่ได้รับ	
• ACEI	10 (6)
• ARB	10 (6)
• Calcium channel blocker	134 (80.2)
• Statin	140 (83.8)
• Gemfibrozil หรือ Fenofibrate	3(1.8)
ผลตรวจห้องปฏิบัติการ	
• ระดับฮีโมโกลบิน, mean±SD	11.4 ±1.7
• ระดับน้ำตาลหลังงดอาหาร (มก./ดล.), median (IQR)	97 (89,113)
• อัตราการกรองของไต (มล./นาที/1.73 ตร.ม.), mean±SD	28.4 ±13.1
• โพแทสเซียม (มก./ดล.), mean±SD	4.3±0.4
• ไบคาร์บอเนต (มก./ดล.), mean±SD	25.5±3
• แคลเซียม (มก./ดล.), mean±SD	9.2 ±0.8
• ฟอสฟอรัส (มก./ดล.),	3.8 ±0.8
• คอเลสเตอรอล (มก./ดล.), median (IQR)	180 (152.5,217.5)
• ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.), median (IQR)	146 (110.5,189.5)
• ไขมันชนิดเอชดีแอล (มก./ดล.), median (IQR)	44.8 (37.3,53)
• ไขมันชนิดเอชดีแอล (มก./ดล.), median (IQR)	99.5 (77,136.7)
• TG-HDL ratio สูง*	63 (37.7)

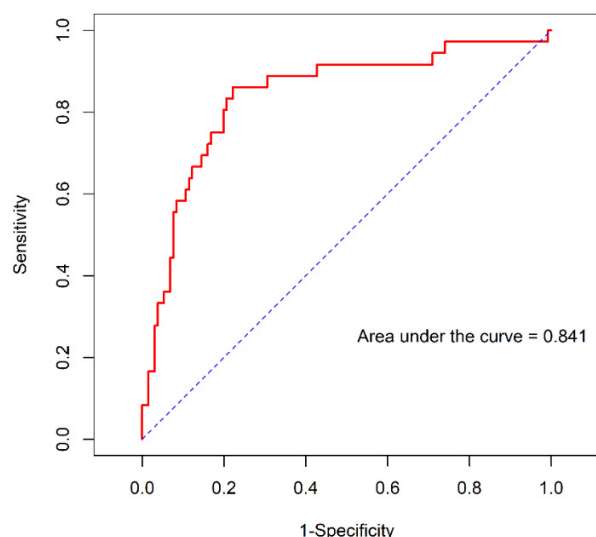
SD, standard deviation; IQR, interquartile range; BUN, blood urea nitrogen; ACEI, Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, Angiotensin Receptor Blockers

* สัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอล มากกว่า 3.8

ตารางที่ 2 ข้อมูลแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้อง กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก โดยวิเคราะห์ข้อมูล multiple logistic regression analysis

ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง	OR _{adj} (95%CI)	p-value
High TG-HDL ratio	1.45 (1.2,1.77)	0.001
อัตราการกรองของไต(GFR)	0.91 (0.86,0.97)	<0.001
ระดับน้ำตาลหลังดอาหาร	1.02 (1.01,1.04)	0.02
อายุ	1.07(1.01-1.13)	0.01

เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ (multiple logistic regression analysis) พบว่า สัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูง มีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (OR_{adj} =1.45, 95% CI=1.2–1.77, p=0.001) ส่วนตัวแปรอื่นที่มีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ได้แก่ อัตราการกรองของไต (OR_{adj} =0.91, 95% CI=0.86–0.97, p<0.001) ระดับน้ำตาลในเลือดหลังดอาหาร (OR_{adj} =1.02, 95% CI=1.01–1.04, p=0.02) และอายุ (OR_{adj} =1.07, 95% CI=1.01–1.13, p=0.01) (ตารางที่ 2)



รูปที่ 1 ROC curve แสดงจุดตัดที่เหมาะสมเปรียบเทียบกับ สัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอล และภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เมื่อวิเคราะห์ค่าจุดตัดที่เหมาะสมของค่าสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอล กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกโดยใช้ ROC curve พบว่า คือ 3.92 มีความไวร้อยละ 86 ความจำเพาะร้อยละ 77.9 ค่าคาดทำนายผลบวก (positive predictive value; PPV) เท่ากับร้อยละ 51.7 ค่าคาดทำนายผลลบ (negative predictive value; NPV) เท่ากับร้อยละ 95 ซึ่งถือว่าค่อนข้างสูง ได้ค่าพื้นที่ใต้กราฟ

(area under curve; AUC) ของ ROC curve เท่ากับ 0.841 (95%CI เท่ากับ 0.761-0.922) แสดงว่าค่าสัดส่วนนี้จะตรวจพบได้ร้อยละ 86 ของผู้ที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกทั้งหมด และค่าสัดส่วนนี้จะตรวจหาผู้ที่ไม่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกได้ถึงร้อยละ 77 ของผู้ที่ไม่โปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกทั้งหมด

วิจารณ์

จากการศึกษารังนี้ มีผู้เข้าร่วมวิจัย 167 ราย เป็นเพศหญิง ร้อยละ 46.1 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Nguyen และคณะ¹² และของ Ho และคณะ¹⁷ ที่มีเพศหญิง ร้อยละ 45 และ 43.9 ตามลำดับ มีอายุมัธยฐาน 72 ปี ซึ่งมียามากกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Nguyen และคณะ¹² (อายุเฉลี่ย 58 ปี) สาเหตุของโรคไตเรื้อรังอันดับหนึ่งคือ โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 44.3) รองลงมาคือโรคเบาหวาน (ร้อยละ 41.3) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Iwai และคณะ¹³ และ Bommer¹⁸ ที่มีโรคเบาหวานเป็นสาเหตุอันดับหนึ่ง (ร้อยละ 44.4, 46 ตามลำดับ) รองลงมาคือโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 31.7, 23.3 ตามลำดับ) เนื่องจากการศึกษารังนี้ ได้คัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำตาลได้ดี โดยตัดผู้ป่วยที่มีค่าน้ำตาลสะสมมากกว่า 7 ในช่วงเวลา 1 ปี ออกไป ส่วนสาเหตุอันดับสาม คือ โรคไตอักเสบ ร้อยละ 2.3 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Bommer¹⁸ (ร้อยละ 15.6) นอกจากนี้พบโรคร่วมคือไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 83.8 และมีประวัติได้รับยา statin ร้อยละ 83.8 ซึ่งมากกว่าการศึกษาของ Iwai และคณะ¹³ ที่พบโรคไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 54.4 และได้รับยา statin ร้อยละ 44.1 แต่พบว่ามีประวัติได้รับยา ACEI หรือ ARB ร้อยละ 12 น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Molnar และคณะ¹⁹ มีประวัติรับยาดังกล่าว ร้อยละ 18.4

สัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูง มีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อธิบายได้จากหลายสาเหตุได้แก่

1. ระดับไลโปโปรตีนสูงสะสมในมีแซงเจียม (mesangium) ในโกลเมอรูลัส และกระตุ้นแมคโครฟาจ ไซโตไคน์ ทำให้เกิดการอักเสบโกลเมอรูลัสซึ่งส่งผลต่อภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ²⁰

2. ระดับไตรกลีเซอไรด์มีผลต่อการดูดซึมของพอสฟอไลพิดในเซลล์ท่อไต ทำให้เซลล์ท่อไตเกิดการอักเสบ²¹

3. สัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลสัมพันธ์ต่อระดับ small dense LDL ซึ่งกระตุ้นให้ไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติ เกิดภาวะความเครียดออกซิเดชันทำให้เกิดพยาธิสภาพผังผืดที่ไกลเมอรูลัสส่งผลให้โปรตีนรั่วในปัสสาวะได้²²

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังงดอาหาร มีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ สอดคล้องกับการศึกษาของ Hsieh และคณะ²³ ที่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังงดอาหาร มีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและการลดลงของอัตราการกรองของไตในกลุ่มประชากรทั่วไป ซึ่งระดับน้ำตาลในเลือดสูงมีผลต่อการเกิดไกลโคซิเลชันของโปรตีนในมีแซงเจียม (mesangium) ทำให้เกิดการหนาตัวของเยื่อหุ้มไกลเมอรูลัส เกิดความดันสูงในหลอดเลือด ไกลเมอรูลัส ทำให้มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ²⁴

นอกจากนี้ พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ สอดคล้องกับการศึกษาของ Obi และคณะ²⁵ ที่พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้น มีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย อาจอธิบายได้จาก อายุที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดเนื้อเยื่อไตแข็ง เส้นเลือดแดงที่ตีบตัน และการฝ่อของท่อไต ทำให้ส่งผลต่อภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้²⁶

จากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่าปัจจัยโรคความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก อาจเป็นเพราะ สาเหตุจากโรคความดันโลหิตสูงส่วนหนึ่งอาจเป็นจากโรคไตอีกเสบเองที่ทำให้ความดันโลหิตสูงได้ เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านการเจาะไตที่โรงพยาบาลชุมชนทำให้วินิจฉัยเป็นโรคไตอีกเสบน้อยกว่าการศึกษาของ Bommer¹⁸ และส่วนหนึ่งเป็นจากปัจจัยรบกวนจากยาลดความดันที่ไม่ได้ถูกควบคุมจากการศึกษาครั้งนี้

อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ไม่พบว่ายาลดระดับไตรกลีเซอไรด์เช่น gemfibrozil หรือ fenofibrate มีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วลดลงในปัสสาวะ แตกต่างจากการศึกษาของ Ansquer และคณะ²⁷ ที่พบว่ายา fenofibrate ช่วยลดระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานเนื่องจากมีผู้ป่วยที่ได้รับยาในศึกษาครั้งนี้น้อยเกินไป

เมื่อวิเคราะห์ค่าจุดตัดที่เหมาะสมของค่าสัดส่วนนี้กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก คือ 3.92 เนื่องจากค่าคานายผลลบค่อนข้างสูง สามารถนำไปใช้ทางคลินิกได้ โดยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ตรวจค่าสัดส่วนนี้น้อยกว่า 3.92 ไม่จำเป็นต้องตรวจปัสสาวะเพิ่มเติมเพื่อตรวจระดับโปรตีนรั่ว เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Lee และคณะ¹⁰ ที่แสดงความสัมพันธ์ของค่าสัดส่วนนี้มากกว่า 3.4 กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ พบว่าศึกษาครั้งนี้มีค่าความไวสูงกว่า (ร้อยละ 86 เทียบกับ 79) ค่าความจำเพาะใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 77 เทียบกับ 79) ค่าคานายผลลบสูงกว่า (ร้อยละ 95 เทียบกับ 79) ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (area under curve; AUC) สูงกว่า

(0.841 เทียบกับ 0.71) แสดงว่าการศึกษานี้มีความน่าเชื่อถือสูงกว่าการศึกษาของ Lee และคณะ¹⁰ ในการคาดการณ์จากค่าสัดส่วนไขมันนี้ว่าไม่ได้มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก และใช้ค่าสัดส่วนนี้ในการคัดกรองภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติกได้เที่ยงตรงมากกว่า

ข้อดีจากการศึกษานี้ คือ มีผู้ป่วยมากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาเป็นชาวเอเชีย มีการคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยโรคเบาหวานที่คุมน้ำตาลดี เพื่อลดปัจจัยด้านโรคเบาหวานที่อาจมีผลต่อการศึกษา

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง ทำให้ยังไม่สามารถระบุความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุผลระหว่างสัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลกับระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้

2. การตรวจปัสสาวะช่วงเวลาเดียวให้ความแม่นยำลดลงเมื่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3 กรัม/วัน การตรวจโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชม. ยังให้ความแม่นยำมากกว่า²⁸

3. มีผู้ป่วยได้รับยา ACEI, ARB ซึ่งอาจมีผลต่อระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

4. มีผู้ป่วยได้รับยาลดระดับไตรกลีเซอไรด์เช่น gemfibrozil หรือ fenofibrate ค่อนข้างน้อยที่จะแสดงความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้

5. การศึกษานี้ไม่ได้เก็บผล small dense LDL ซึ่งมีความสัมพันธ์ทั้งกับค่าสัดส่วนนี้ และภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

เนื่องจากการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างค่าสัดส่วนไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูงกับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ซึ่งจะมีผลต่อการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หากจะทำการศึกษาเพิ่มเติม จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าสัดส่วนนี้กับการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

สรุป

สัดส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ต่อไขมันชนิดเอชดีแอลที่สูงมีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และพบว่า อัตราการกรองของไต ระดับน้ำตาลในเลือด และอายุ มีความสัมพันธ์กับภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ เช่นเดียวกัน ผลจากการศึกษานี้สามารถนำมาใช้ในคลินิก โดยใช้ค่าสัดส่วนนี้เพื่อคัดกรองภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบเนโฟรติก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ หน่วยงานคลินิกชะลอไตเสื่อม โรงพยาบาลท่าศาลา ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการดำเนินการวิจัยนี้ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382(9889):339-52. doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4
2. Li G, Wu Hk, Wu XW, Cao Z, Tu YC, Ma Y, et al. Small dense low density lipoprotein-cholesterol and cholesterol ratios to predict arterial stiffness progression in normotensive subjects over a 5-year period. *Lipids Health Dis* 2018;17(1):1-10. doi.org/10.1186/s12944-018-0671-2
3. Ouchi G, Komiya I, Taira S, Wakugami T, Ohya Y. Triglyceride/low-density-lipoprotein cholesterol ratio is the most valuable predictor for increased small, dense LDL in type 2 diabetes patients. *Lipids Health Dis* 2022;21(1):1-12. doi.org/10.1186/s12944-021-01612-8
4. Moriyama K, Takahashi E. Non-HDL cholesterol is a more superior predictor of small-dense LDL cholesterol than LDL cholesterol in Japanese subjects with TG levels < 400 mg/dL. *J Atheroscler Thromb* 2016;23(9):1126-37. doi.org/10.5551/jat.33985
5. Nerpin E, Ingelsson E, Risérus U, Sundström J, Larsson A, Jobs E, et al. The combined contribution of albuminuria and glomerular filtration rate to the prediction of cardiovascular mortality in elderly men. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2820-7. doi.org/10.1093/ndt/gfq848
6. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(7):514-25. doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6
7. Ying T, Clayton P, Naresh C, Chadban S. Predictive value of spot versus 24-hour measures of proteinuria for death, end-stage kidney disease or chronic kidney disease progression. *BMC Nephrol* 2018;19(1):55. doi.org/10.1186/s12882-018-0853-1
8. Russo LM, Comper WD, Osicka TM. Mechanism of albuminuria associated with cardiovascular disease and kidney disease. *Kidney Int suppl* 2004;(92):S67-S8. doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09218.x
9. Sibley SD, Hokanson JE, Steffes MW, Purnell JQ, Marcovina SM, Cleary PA, et al. Increased small dense LDL and intermediate-density lipoprotein with albuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes care* 1999;22(7):1165-70. doi.org/10.2337/diacare.22.7.1165
10. Lee IT, Wang CY, Huang CN, Fu CC, Sheu WHH. High triglyceride-to-HDL cholesterol ratio associated with albuminuria in type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 2013;27(3):243-7. doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.11.004
11. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000;58(1):293-301. doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00165.x
12. Nguyen HH, Tran HH, Nguyen LT, Nguyen T, Nguyen NA, Vi MT, et al. TG/HDL-C ratio is a risk factor associated with CKD: use in assessing the risk of progression of CKD. *Pathophysiology* 2022;29(3):374-82. doi.org/10.3390/pathophysiology29030029
13. Iwai T, Miyazaki M, Yamada G, Nakayama M, Yamamoto T, Satoh M, et al. Diabetes mellitus as a cause or comorbidity of chronic kidney disease and its outcomes: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(2):328-36. doi.org/10.1007/s10157-017-1451-4
14. Sun K, Lin D, Li F, Huang C, Qi Y, Xue S, et al. Discordant associations of lipid parameters with albuminuria and chronic kidney disease: a population-based study. *Lipids Health Dis* 2015;14:152. doi.org/10.1186/s12944-015-0153-8
15. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *J Am Med Assoc* 2012;308(22):2349-60. doi.org/10.1001/jama.2012.16817
16. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, Lee JJ, Chiu YW, Chang JM, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One* 2013;8(2):e55643. doi.org/10.1371/journal.pone.0055643
17. Ho CI, Chen JY, Chen SY, Tsai YW, Weng YM, Tsao YC, et al. Relationship between TG/HDL-C ratio and metabolic syndrome risk factors with chronic kidney disease in healthy adult population. *Clin Nutr* 2015;34(5):874-80. doi.org/10.1016/j.clnu.2014.09.007

18. Bommer J. Prevalence and socio economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(suppl 11):8-12. doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.8
19. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):650-8. doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.050
20. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(6):1189-97. doi.org/10.1093/ndt/16.6.1189
21. Magil AB. Interstitial foam cells and oxidized lipoprotein in human glomerular disease. *Mod Pathol* 1999;12(1):33-40.
22. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephro* 2006;17(4 suppl2):S145-S7. doi.org/10.1681/ASN.2005121320
23. Hsieh Meng-Hsuan, Yang Jeng-Fu, Lin Wen-Yi, Chien Hsu-Han, Kuo Mei-Chuan, Chang Ning-Chia, et al. Fasting sugar, blood pressure, and uric acid are factors related to positive proteinuria and an impaired eGFR. *J Chin Med Assoc* 2017;80(12):782-9. doi.org/10.1016/j.jcma.2016.11.011
24. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes care* 2013;36(11):3620-6. doi.org/10.2337/dc12-2572
25. Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, Yamamoto R, Yasuda K, Sasaki K, et al. Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(9):1558-65. doi.org/10.2215/CJN.08061109
26. Fuiano G, Sund S, Mazza G, Rosa M, Caglioti A, Gallo G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int* 2001;59(3):1052-8. doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590031052.x
27. Ansquer J-C, Foucher C, Rattier S, Taskinen M-R, Steiner G, Investigators D. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):485-93. doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.11.004
28. Lane C, Brown M, Dunsmuir W, Kelly J, Mangos G. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrol* 2006;11(3):245-9. doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00564.x