EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

PHISITT VEJAKAMA 5338084 RACE/D

Ph.D. (CLINICAL EPIDEMIOLOGY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: ATIPORN INGSATHIT, M.D., Ph.D.,AMMARIN THAKKINSTIAN, Ph.D.

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease (CKD) is globally one of the leading causes of disease burden. Risk of death from cardiovascular disease was twice as high in CKD as non-CKD patients. Thus, knowing its risk and prognostic factors should help to identify patients at risk, and establish effective strategies for prevention of CKD occurrence. Therefore, CKD progression can be properly managed. A series of three studies were conducted to address these issues.

Objectives: 1) To compare efficacy of renin angiotensin system (RAS) blockers with other active drugs or placebo with respect to end-stage renal disease (ESRD), doubling of serum creatinine, macro-albuminuria, micro-albuminuria, and promotion of albuminuria regression in type 2 diabetic subjects. 2) To determine the median time of changing glomerular filtration rate (GFR) categories and probability of kidney failure (KF)/death separately in diabetic and non-diabetic subjects. 3) To assess the role of small solute clearance index (rKt/V, tKt/V, and tCrcl) on death in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients.

Methods: For the first objective, a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials was performed to evaluate the reno-protective effects of RAS blockers. Randomized controlled trials were identified from Medline and Embase up to April 2011. Data were independently extracted by two reviewers. A random effect model was applied to pool treatment effects. For the second objective, a population-based retrospective cohort of CKD progression was conducted using community-health screening, hospitals, and death registry data in Ubon Ratchathani province from 1997-2011. A competing risk model was applied to estimate the probability of KF and median time for CKD progression. For the last objective, a retrospective cohort study of patients receiving CAPD was conducted during 2008 and 2011. A receiver operating characteristic curve was applied to calibrate the cutoffs of rKt/V, tKt/V, and tCrcl. Kaplan-Meier and time-varying covariate cox-regression were applied to estimate overall death and prognosis.

Results: For efficacy of RAS blockers, a network meta-analysis detected significant treatment effects across all outcomes, i.e., 62% significantly lower risk of ESRD (pooled risk ratio (RR)=0.38, 95% CI: 0.31, 0.47); 77% significantly lower risk of serum creatinine doubling (pooled RR=0.23, 95% CI: 0.09, 0.57); 39% significantly lower risk of macro-albuminuria (pooled RR=0.61, 95% CI: 0.47, 0.77); 39% significantly lower risk of micro-albuminuria (pooled RR=0.61, 95% CI: 0.45, 0.83) when compared to other anti-hypertensive drugs; and 16% more likely to promote regression of albuminuria when compared to dihydropyridine calcium channel blockers (d-CCB). For CKD progression, diabetic subjects progressed more rapidly through GFR categories with the median times for CKD progression from GFR categories G1 to G2, G2 to G3a, G3a to G3b, G3b to G4, and G4 to G5 of 4.4, 6.1, 4.9, 6.3, and 9.0 years, respectively. Non-diabetic subjects had the corresponding median time of 9.4, 14.0, 11.0, 13.8, and >14.3 years. Diabetic subjects were 49% (case-specific hazard ratio (HR)=1.49, 95% CI: 1.37, 1.42) more likely to develop KF than non-diabetic subjects. For CAPD, the rKt/V and tKt/V cutoffs were 0.25 and 1.75, respectively. The risks of death for those above these cutoffs were 57% (HR=0.43, 95% CI: 0.31, 0.60), and 29% (HR=0.71, 95% CI: 0.52, 0.98) lower for rKt/V and tKt/V, respectively.

Conclusion: We have demonstrated the specific reno-protective effects of RAS blockers in real clinical outcomes, i.e., ESRD & doubling of serum creatinine in type 2 diabetic subjects compared with other anti-hypertensive drugs and placebo using a network meta-analysis. CKD progression from less advanced GFR categories to KF was twice as rapid in diabetic as non-diabetic subjects. We have calibrated the cutoffs of rKt/V and tKt/V which could be used to predict prognosis in CAPD patients.

KEY WORDS: RENO-PROTECIVE EFFECT, RAS BLOCKADE, CKD PROGRESSION, CAPD

121 pages

การศึกษาเชิงระบาดวิทยาของโรคไตเรื้อรัง

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

พิสิษฐ์ เวชกามา 5338084 RACE/D

ปร.ด. (วิทยาการระบาดคลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: อติพร อิงค์สาธิต, M.D., Ph.D.,อัมรินทร์ ทักขิญเสถียร, Ph.D.

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา: โรคไตเรื้อรังเป็นสาเหตุการเจ็บป่วยที่สำคัญทั่วโลก ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าผู้ที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง 2 เท่า การทราบปัจจัยเสี่ยงหรือปัจจัยพยากรณ์ของโรคไตเรื้อรังจะทำให้เราสามารถวางมาตรการในการป้องกันและชะลอการดำเนินโรคไตเรื้อรังได้ ดุษฎีนิพนธ์นี้ประกอบไปด้วย 3 การศึกษา

วัตถุประสงค์: 1) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่ม RAS blockers เปรียบเทียบกับยาลดความดันโลหิตอื่น ๆ หรือยาหลอกในการลดไตวาย, serum creatinine doubling, macro-albuminuria, micro-albuminuria, และ albuminuria regression ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 2) เพื่อศึกษาค่ามัธยฐานของเวลาที่ใช้ในการเปลี่ยนระยะของโรคไตเรื้อรัง และความน่าจะเป็นของการเกิดไตวาย /ตาย ในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน 3) เพื่อศึกษาบทบาทของ tKt/V, tKt/V, และ tCrcl ต่อการตายในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง

วิธีดำเนินการวิจัย: สำหรับวัตถุประสงค์ข้อ 1 ทำการศึกษาแบบ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่าย เพื่อ ประเมินผลป้องกันไตของยากลุ่ม RAS blockers โดยสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล Medline และ Embase จนถึง พ.ศ. 2554 ผู้วิจัย 2 คน คัดเลือกและสกัดข้อมูลอย่างอิสระต่อกัน ใช้ random effect model ในการรวมผลของ RAS blockers สำหรับวัตถุประสงค์ข้อ 2 การศึกษาแบบโคฮอรทย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในจังหวัดอุบลราชธานี ตั้งแต่ 2548 ถึง 2554 ใช้ competing risk model ในการคำนวณความน่าจะเป็นของการเกิดไตวายและค่ามัธยฐานของเวลาที่ใช้ในการเปลี่ยนระยะของโรคไตเรื้อรัง สำหรับวัตถุประสงค์ข้อ 3 การศึกษาแบบโคฮอรทย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องระหว่าง พ.ศ. 2551 ถึง 2554 ใช้ ROC curve เพื่อหาจุดตัดขอ rKt/V, tKt/V, และ tCrcl ใช้ Kaplan Meier และ Cox regression เพื่อหาอัตราการตายทั้งหมด และความเสี่ยงของการตาย

ผลการวิจัย: สำหรับการประเมินผลของ RAS blockers การวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่า RAS blockers ลดการเกิดไตวาย 62% (pooled RR=0.38, 95% CI: 0.31, 0.47), ลดการเพิ่มของครีเอตินีนเป็น 2 เท่า 77% (pooled RR=0.23, 95% CI: 0.09, 0.57), ลดการเกิด macro-albuminuria 39% (pooled RR=0.61, 95% CI: 0.47, 0.77), ลดการเกิด micro-albuminuria 39% (pooled RR=0.61, 95% CI: 0.45, 0.83), เมื่อเปรียบกับยาความดันอื่น ๆ และเพิ่ม albuminuria regression 16% เมื่อเปรียบเทียบกับยาลดความดันกลุ่มต้านแคลเซี่ยมชนิดไดไฮโดรไพริดีน สำหรับการพยากรณ์โรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยเบาหวานมีค่ามัธยฐานเวลาที่ใช้ในการเปลี่ยนระยะจาก G1-G2, G2-G3a, G3a-G3b, G3b-G4, G4-G5 เป็น 4.4, 6.1, 4.9, 6.3, และ 9 ปี ผู้ป่วยอื่นมีค่ามัธยฐานเวลาเป็น 9.4, 14.0, 11.0, 13.8, และ >14.3 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงในการเกิดไตวายเพิ่มขึ้น 49% ($_{cs}$HR=1.49, 95% CI: 1.37, 1.42) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอื่น ๆ 3) จุดตัดของ rKt/V และ tKt/V คือ 0.25 และ 1.75 ตามลำดับ ค่าที่สูงกว่าจุดตัดดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการตายเพิ่มขึ้น 57% และ 29% ตามลำดับ

สรุปผลการวิจัย: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานแบบเครือข่ายแสดงให้เห็นผลการป้องกันไตเสื่อมจากกลุ่มยา RAS blockers สามารถลดการเกิด ไตวาย และการเพิ่มขึ้นของครีเอตินีนเป็น 2 เท่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบกับยาลดความดันชนิดอื่น ๆ หรือยาหลอก ผู้ป่วยเบาหวานมีการดำเนินโรคที่เร็วและเกิดไตวายสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ถึง 2 เท่า ค่า rKt/V, และ tKt/V สามารถใช้ทำนายการตายของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้