

**Η υπολευκωματιναιμία στους χρόνια  
αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς  
Συχνότητα, βαρύτητα και αιτιολογικοί παράγοντες**

**ΣΚΟΠΟΣ** Η υπολευκωματιναιμία αποτελεί συχνή διαταραχή στους χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Τα κυριότερα αίτια της είναι η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση και η κακή διατροφή, ενώ και η ανεπαρκής αιμοκάθαρση φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικό ισοζύγιο πρωτεϊνών και υπολευκωματιναιμία. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της συχνότητας και της βαρύτητας της υπολευκωματιναιμίας, σε ικανό αριθμό χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών της Αττικής, με ταυτόχρονη προσπάθεια ερμηνείας των αιτιών πρόκλησής της. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκαν συγχρονικά (cross-sectional) 519 σταθεροποιημένοι, χρόνια αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (308 άνδρες, 211 γυναίκες), ηλικίας  $63,32 \pm 14$  ετών και με διάρκεια στην αιμοκάθαρση  $47,8 \pm 44,46$  μήνες. Στον ορό των ασθενών αυτών προσδιορίστηκαν η λευκωματίνη και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (ως δείκτης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης), καθώς και η ουρία αίματος, πριν και μετά το τέλος της αιμοκάθαρσης και πριν από την επόμενη συνεδρία. Σε ασθενείς με διούρηση  $>400$  mL ημερησίως προσδιορίστηκε, επιπρόσθετα, η ουρία ούρων 24ώρου. Στη συνέχεια, με βάση τις μετρήσεις της ουρίας αίματος υπολογίστηκε ο αποδιδόμενος (D) Kt/V και ο φυσιολογικοποιημένος ρυθμός πρωτεϊνικού καταβολισμού (nPCR), ως δείκτης της ημερήσιας πρόσληψης λευκωμάτων. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού στο σύνολο των ασθενών ήταν  $3,76 \pm 0,46$  g/dL (διακύμανση 1,1–5,6 g/dL). Από τους 519 ασθενείς, 103 (19,82%) παρουσίασαν υπολευκωματιναιμία, δηλαδή λευκωματίνη ορού  $<3,5$  g/dL. Στατιστικώς σημαντικές ήταν οι συσχετίσεις της λευκωματίνης ορού με τη CRP ορού ( $r=-0,471$ ,  $P<0,001$ ), το nPCR ( $r=0,252$ ,  $P<0,001$ ) και τον D Kt/V ( $r=0,205$ ,  $P<0,001$ ). **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Στη μελέτη αυτή, 103/519 χρόνια αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (19,82%) παρουσίασαν υπολευκωματιναιμία. Κύριος αιτιολογικός παράγοντας φαίνεται ότι ήταν η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, όπως αυτή εκφράστηκε με τα επίπεδα της CRP ορού, ενώ σημαντικοί παράγοντες για τη διαμόρφωση των επιπέδων της λευκωματίνης ορού ήταν τόσο ο nPCR όσο και η επάρκεια της αιμοκάθαρσης (D Kt/V).

Η λευκωματίνη ορού αποτελεί το 50% των πρωτεϊνών του πλάσματος και σημαντικό ρυθμιστή της ομαλής λειτουργίας του οργανισμού, καθορίζοντας την κολλοειδοσμοτική πίεση του αίματος και συμμετέχοντας σε λειτουργίες όπως η μεταφορά ουσιών, η λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και η διατήρηση επαρκών αποθεμάτων οξειδίου του αζώτου.<sup>1</sup> Μειωμένα επίπεδα αυτής στον ορό (δηλαδή υπολευκωματιναιμία) είναι συχνό εύρημα στους χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, απαντώνται με συχνότητα που κυμαίνεται από 12,8–63,36%<sup>2-4</sup> (η μεγαλύτερη τιμή αναφέρεται σε ορισμένες

κατηγορίες αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, όπως υπερήλικες άνω των 70 ετών) και θεωρούνται ως ο σπουδαιότερος μεμονωμένος εργαστηριακός δείκτης κακής θρέψης,<sup>5</sup> καθώς και ως σημαντικός προγνωστικός δείκτης νοσηρότητας και θνητότητας (όχι τόσο λόγω αυτής καθεαυτής της μείωσης των επιπέδων της λευκωματίνης, όσο λόγω των αιτιών που την προκαλούν).<sup>6,7</sup> Τα επίπεδα της λευκωματίνης στον ορό εξαρτώνται, κατά κύριο λόγο, από το ρυθμό σύνθεσής της, που καθορίζεται, επί απουσίας ηπατικής ανεπάρκειας, από την ύπαρξη και την ένταση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Η τε-

Π. Καλοχαιρέτης,  
Ι. Μακρυνιώτου,  
Α. Δρούζας,  
Η. Βλάχης,  
Σ. Ζερμπαλά,  
Κ. Φίλη,  
Σ. Πάλλη,  
Χ. Ιατρού

Νεφρολογικό Κέντρο "Γ. Παπαδάκης",  
ΠΓΝ Νίκαιας, Πειραιά "Άγιος  
Παντελεήμων", Πειραιάς

Hypoalbuminemia in chronic  
hemodialysis patients:  
Incidence, severity  
and contributing factors

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιμοκάθαρση  
Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση  
Υπολευκωματιναιμία

Υποβλήθηκε: 4.6.2002  
Εγκρίθηκε: 19.9.2002

λευταία εκφράζεται με μεταβολές διαφόρων δεικτών, όπως π.χ. με την αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), η οποία είναι θετική πρωτεΐνη οξείας φάσης, και τη μείωση της λευκωματίνης, η οποία θεωρείται αρνητική πρωτεΐνη οξείας φάσης και η μείωσή της (επί απουσίας άλλων αιτιών) υποδηλώνει την ύπαρξη συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Στην αιμοκάθαρση (AMK), η φλεγμονώδης αυτή αντίδραση αποδίδεται σε υποκλινικές λοιμώξεις, αντίδραση σε μη απόλυτα βιοσυμβατά υλικά της AMK (προσθετικά μοσχεύματα, φίλτρα, γραμμές), είσοδο ουσιών του διαλύματος προς το αίμα του ασθενούς κ.ά.<sup>8,9</sup> Στη διαμόρφωση των επιπέδων της λευκωματίνης ορού των χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, σημαντικό –αλλά μικρότερης σημασίας– ρόλο θεωρείται ότι διαδραματίζει η συμμετοχή της ημερήσιας πρόσληψης πρωτεϊνών, όπως αυτή εκφράζεται με το δείκτη του φυσιολογικοποιημένου ρυθμού πρωτεϊνικού καταβολισμού (nPCR).<sup>10</sup>

Παρά τη γενική συμφωνία ως προς τη σημαντικότητα της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης αναφορικά με τη συχνότητα και τη βαρύτητα της υπολευκωματιναιμίας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, αρκετά ερωτήματα εξακολουθούν να παραμένουν, όπως: (α) η χρήση των νεότερων συνθετικών –και περισσότερο βιοσυμβατών– μεμβρανών επηρεάζει (και σε ποιο βαθμό) τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και, κατά συνέπεια, τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού; (β) ποια είναι η επίδραση της διάρκειας της συνεδρίας AMK, της ηλικίας και της ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη (γνωστού όντως ότι μεγάλο και διαρκώς αυξανόμενο ποσοστό αιμοκαθαιρόμενων AMK ασθενών είναι διαβητικοί) στα επίπεδα της λευκωματίνης; (γ) επηρεάζει (και σε ποιο βαθμό) η ημερήσια πρόσληψη λευκωμάτων ή η δόση της AMK τη θρέψη και τη λευκωματίνη ορού;

Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθη σημαντικός αριθμός (συνολικά 519) χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών της Δυτικής Ατικής και του Πειραιά και αφενός μεν ερευνήθηκε η συχνότητα και η βαρύτητα της υπολευκωματιναιμίας σ' αυτούς, αφετέρου δε επιχειρήθηκε η διερεύνηση των αιτιών της και η απάντηση στα ανωτέρω ερωτήματα.

Απάντηση στα συγκεκριμένα ερωτήματα και διευκρίνιση των αιτιών της υπολευκωματιναιμίας μπορούν να δοθούν μέσα από συγκρίσεις των επιπέδων της λευκωματίνης ορού της μελέτης αυτής με παραμέτρους όπως ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το φύλο, το είδος της μεμβράνης, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση και ο nPCR, καθώς και με αποτελέσματα παρόμοιων ερευνητικών εργασιών της διεθνούς βιβλιογραφίας.<sup>11-14</sup>

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 519 σταθεροποιημένοι χρόνια αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (308 άνδρες, 211 γυναίκες), ηλικίας 63,32±14 ετών (διακύμανση 23–90 έτη) και με διάρκεια στην AMK 47,8±44,46 μήνες (διακύμανση 3–257 μήνες). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με οξεία προβλήματα (π.χ. λοιμώξεις) και με ηπατική ανεπάρκεια, ενώ συμπεριελήφθησαν ασθενείς με κακοήθη νοσήματα. Η πρωτοπαθής νόσος των ασθενών της μελέτης ήταν χρόνια σπειραματονεφρίτιδα (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής) σε 103/519 ασθενείς (19,8%), διάμεση νεφροπάθεια σε 58/519 (11,18%), πολυκυστική νόσος σε 51/519 (9,82%), διαβητική νεφροπάθεια (σακχαρώδης διαβήτης τύπου I ή II) σε 120/259 (23,12%), νεφροσκλήρυνση σε 25/519 (4,81%), λοιπά αίτια σε 16/519 (3,14%) και άγνωστη νεφροπάθεια σε 146/519 (28,13%). Αξίζει να σημειωθεί ότι 256 από τους μελετηθέντες ασθενείς (142 άνδρες, 114 γυναίκες), δηλαδή ποσοστό 49,32%, ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Η αγγειακή προσέλαση των ασθενών ήταν αρτηριοφλεβική fistula σε 368 (70,9%), αρτηριοφλεβικό μόσχευμα σε 79 (15,22%), ενώ 70 ασθενείς (13,87%) αιμοκαθαίρονταν με τη χρήση μόνιμου ή προσωρινού φλεβικού καθετήρα. Σε κλασική AMK υποβάλλονταν 444/519 (85,55%) ασθενείς, ενώ σε 75/519 (14,45%) εφαρμόζονταν η μέθοδος των εγχύσεων (βιοδιήθηση, biofiltration). Το είδος της μεμβράνης (τουλάχιστον για το προνηθέν τρίμηνο της μελέτης) ήταν τροποποιημένη κυτταρίνη σε 273 (52,6%), αιθυλική βινυλική αλκοόλη (EVAL) σε 117 (22,54%), πολυακρυλονιτρίλη (PAN) σε 16 (3,08%) και πολυσουλφόνη (PS) σε 113 (21,78%) ασθενείς.

Πριν από τη συνεδρία AMK προσδιορίστηκαν η λευκωματίνη ορού, η ουρία αίματος και η CRP ορού, ενώ στο τέλος της συνεδρίας και πριν από την έναρξη της επόμενης συνεδρίας AMK μετρήθηκε μόνο η ουρία αίματος. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της CRP έγινε με νεφελομετρική μέθοδο. Σε όλους τους ασθενείς υπολογίστηκε ο δείκτης σωματικής μάζας (body mass index, BMI) με τη χρήση του τύπου  $BMI = BΣ (kg) / ύψος (m^2)$ , ενώ με βάση τους προσδιορισμούς της ουρίας και τα στοιχεία του φύλλου νοσηλείας (διάρκεια συνεδρίας, απώλεια υγρών κ.ά.) υπολογίστηκε η επάρκεια της συνεδρίας εκφραζόμενη ως Kt/V, με βάση τον κλασικό τύπο του Daugirdas:  $Kt/V = -\ln(R-0,008t) + (4-3,5 \times R) \times UF/BW$ , όπου R ο λόγος της ουρίας μετά προς την ουρία πριν από τη συνεδρία AMK, t η διάρκεια της συνεδρίας σε ώρες, UF ο όγκος της υπερδιήθησης σε λίτρα και W το “ξηρό” βάρος του ασθενούς. Σε ασθενείς με σημαντική υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία (διούρηση >400 mL ημερησίως) μετρήθηκε και η ουρία ούρων 24ώρου και έτσι υπολογίστηκε ο φυσιολογικοποιημένος ρυθμός πρωτεϊνικού καταβολισμού (nPCR), ο οποίος εκφράζει και την ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών σε σταθεροποιημένους χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, όπως ήταν οι ασθενείς της μελέτης αυτής.

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t (t-test) για τη σύγκριση των μέσων τιμών

και ο παραμετρικός συντελεστής  $r$  για την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των δύο παραμέτρων.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Επίπεδα λευκωματίνης ορού

Η μέση τιμή της λευκωματίνης ορού, για το σύνολο των ασθενών, ήταν  $3,76 \pm 0,46$  g/dL (διακύμανση  $1,1-5,6$  g/dL). Τιμές λευκωματίνης  $>4$  g/dL εμφάνιζαν 180 ασθενείς (34,71%), τιμές μεταξύ  $3,5-3,9$  g/dL 236/519 ασθενείς (45,47%), τιμές  $3-3,4$  g/dL 78 ασθενείς (15%), τιμές μεταξύ  $2,5-2,9$  g/dL 18/519 ασθενείς (3,47%), ενώ 7 ασθενείς (1,35%) παρουσίαζαν ιδιαίτερα βαριά υπολευκωματιναιμία, με επίπεδα λευκωματίνης  $<2,5$  g/dL. Έτσι, υπολευκωματιναιμία οποιασδήποτε βαρύτητας (δηλαδή λευκωματίνη ορού  $<3,5$  g/dL) εμφάνιζαν 103 ασθενείς (ποσοστό 19,82%).

### Λευκωματίνη και BMI

Στο σύνολο των ασθενών, η συσχέτιση λευκωματίνης ορού και BMI ήταν θετική και στατιστικά σημαντική ( $r=0,159$ ,  $P<0,01$ ). Με βάση τον BMI, οι ασθενείς διακρίθηκαν σε τρεις ομάδες: (α) λιποβαρείς (BMI $<20$ ,  $n=66$ ), (β) φυσιολογικοί (BMI  $20-27,5$ ,  $n=359$ ) και (γ) υπέρβαροι (BMI $>27,5$ ,  $n=94$ ). Όσον αφορά στις διαφορές των ομάδων αυτών ως προς τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού, διαπιστώθηκε ότι στατιστικώς σημαντικές ήταν οι διαφορές μεταξύ λιποβαρών-φυσιολογικών ( $3,6 \pm 0,54$  έναντι  $3,77 \pm 0,43$  g/dL,  $t=2,42$ ,  $P<0,05$ ) και λιποβαρών-υπέρβαρων ( $3,6 \pm 0,54$  έναντι  $3,85 \pm 0,5$  g/dL,  $t=2,98$ ,  $P<0,01$ ). Αντίθετα, στατιστικώς μη σημαντική ήταν η διαφορά των επιπέδων της λευκωματίνης μεταξύ αιμοκαθαιρόμενων ασθενών φυσιολογικού BMI και υπέρβαρων ( $3,77 \pm 0,43$  έναντι  $3,85 \pm 0,5$  g/dL,  $t=1,42$ ,  $P$  NS). Οι τρεις ομάδες των ασθενών δεν διέφεραν ως προς τα επίπεδα της CRP, ενώ στατιστικώς σημαντική ως προς τον nPCR ήταν μόνο η διαφορά μεταξύ υπέρβαρων και λιποβαρών ασθενών ( $1,02 \pm 0,25$  έναντι  $0,93 \pm 0,24$  g/kg/ημέρα,  $t=2,3$ ,  $P<0,05$ ).

### Λευκωματίνη και φύλο

Η σύγκριση των τιμών της λευκωματίνης ορού στους άνδρες και στις γυναίκες έδειξε ότι οι άνδρες είχαν υψηλότερες τιμές ( $3,8 \pm 0,44$  έναντι  $3,7 \pm 0,49$  g/dL,  $t=2,38$ ,  $P<0,05$ ), παρά το γεγονός ότι οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς την ηλικία ( $62,85 \pm 14,1$  έναντι

$64,05 \pm 13,7$  έτη,  $t=0,97$ ,  $P$  NS), τον BMI ( $24,3 \pm 4$  έναντι  $24,2 \pm 4,3$ ,  $t=0,27$ ,  $P$  NS), τον nPCR ( $0,976 \pm 0,24$  έναντι  $0,988 \pm 0,26$  g/kg/ημέρα,  $t=0,53$ ,  $P$  NS) και τη CRP ( $15,41 \pm 23,25$  έναντι  $13,2 \pm 1$  mg/L,  $t=1,12$ ,  $P$  NS). Αντίθετα, οι άνδρες υπερείχαν ως προς τη διάρκεια AMK ( $49,3 \pm 46,2$  έναντι  $45,7 \pm 41$  μήνες,  $t=1,92$ ,  $P<0,1$ ), το ύψος ( $170,3 \pm 6,8$  έναντι  $160,6 \pm 6,6$  cm,  $t=16,64$ ,  $P<0,001$ ) και το βάρος σώματος ( $70,7 \pm 13,2$  έναντι  $62,76 \pm 12,6$  kg,  $t=6,96$ ,  $P<0,001$ ) και παρουσίαζαν μικρότερο D Kt/V ( $1,036 \pm 0,27$  έναντι  $1,164 \pm 0,294$ ,  $t=5,03$ ,  $P<0,001$ ).

### Λευκωματίνη, ηλικία και διάρκεια αιμοκάθαρσης

Παρατηρήθηκε αρνητική και στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών της μελέτης και των επιπέδων της λευκωματίνης ορού ( $r=-0,278$ ,  $P<0,001$ ). Η συσχέτιση ηλικίας και nPCR ήταν αρνητική ( $r=-0,275$ ,  $P<0,001$ ), ηλικίας και D Kt/V αρνητική ( $r=-0,313$ ,  $P<0,001$ ) και ηλικίας και CRP θετική και στατιστικώς σημαντική ( $r=0,146$ ,  $P<0,01$ ). Η συσχέτιση της διάρκειας AMK και του D Kt/V ήταν θετική και στατιστικώς λίαν σημαντική ( $r=0,391$ ,  $P<0,001$ ), ενώ, αντίθετα, οι συσχετίσεις της διάρκειας της συνεδρίας AMK με τη CRP και τον nPCR ήταν μη σημαντικές. Τέλος, η συσχέτιση της CRP και του nPCR απέβη θετική, αλλά με μικρή στατιστική σημαντικότητα ( $r=0,127$ ,  $P<0,01$ ).

### Λευκωματίνη και είδος μεμβράνης

Στην ομάδα των ασθενών όπου χρησιμοποιούνταν κυτταρινικές μεμβράνες ( $n=273$ ) βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ορού απ' ό,τι στην ομάδα των ασθενών σε AMK με συνθετικές μεμβράνες ( $n=246$ ). Η διαφορά αυτή ( $3,8 \pm 0,41$  έναντι  $3,7 \pm 0,51$  g/dL) ήταν στατιστικώς ασθενώς σημαντική ( $t=2,43$ ,  $P<0,05$ ). Η ομάδα των ασθενών σε AMK με κυτταρινικές μεμβράνες παρουσίαζε, σε σύγκριση με την ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με συνθετικές μεμβράνες, μικρότερη ηλικία ( $61,5 \pm 14$  έναντι  $65,4 \pm 13,6$  έτη,  $t=3,25$ ,  $P<0,01$ ), μεγαλύτερο σωματικό βάρος ( $69,5 \pm 14,1$  έναντι  $65,2$  kg,  $t=3,7$ ,  $P<0,001$ ), υψηλότερο D Kt/V ( $1,13 \pm 0,27$  έναντι  $1,043 \pm 0,307$ ,  $t=3,39$ ,  $P<0,001$ ) και μεγαλύτερη ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών, όπως αυτή εκφράζεται με το δείκτη nPCR ( $1,007 \pm 0,23$  έναντι  $0,95 \pm 0,26$  g/kg/24ωρο,  $t=2,64$ ,  $P<0,01$ ). Αντίθετα, οι τιμές της CRP δεν διέφεραν σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό μεταξύ των δύο ομάδων ( $14,26 \pm 23,25$  έναντι  $14,81 \pm 21,3$  mg/L,  $t=0,28$ ,  $P$  NS).

**Λευκωματίνη ορού και σακχαρώδης διαβήτης**

Οι διαβητικοί ασθενείς της μελέτης μας ανέρχονταν σε 120 (23,12%) και οι μη διαβητικοί σε 399 (76,88%). Στην ομάδα των μη διαβητικών, τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού ήταν υψηλότερα (3,8±0,44 έναντι 3,62±0,52 g/dL, t=3,43, P<0,001) απ' ό,τι στην ομάδα των διαβητικών και το ίδιο συνέβαινε με τον D Kt/V (1,125±0,294 έναντι 0,967±0,236, t=6,08, P<0,001), τον nPCR (0,993±0,245 έναντι 0,941±0,25 g/kg/ημέρα, t=2, P<0,05) και τη διάρκεια AMK (54,16±47,28 έναντι 26,82±23,53 μήνες). Η ομάδα των διαβητικών παρουσίαζε υψηλότερα επίπεδα CRP (17,7±25,9 έναντι 13,57±21 mg/L), χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική (t=1,59, P NS), μεγαλύτερη ηλικία (67,8±9,8 έναντι 62±14,7 έτη) και μεγαλύτερο BMI (25,1±4,2 έναντι 24±4,1) (t=5,06, P<0,001 και t=2,58, P<0,05, αντίστοιχα).

**Λευκωματίνη ορού και CRP**

Από το σύνολο των ασθενών της μελέτης, 216 (41,2%) -135 άνδρες και 81 γυναίκες- παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα CRP στον ορό (>9 mg/L) και 303 (58,8%) - 174 άνδρες και 130 γυναίκες- φυσιολογικές τιμές (≤9 mg/L).

Για το σύνολο των ασθενών της μελέτης αυτής παρατηρήθηκε αρνητική και στατιστικώς ιδιαίτερα σημαντική συσχέτιση λευκωματίνης ορού και CRP (r=-0,471, P<0,001).

Στους πίνακες 1 και 2 αναφέρονται η συχνότητα και η βαρύτητα της υπολευκωματιναιμίας των ασθενών της

μελέτης, η συσχέτισή της με τη CRP και οι στατιστικές συγκρίσεις των επιπέδων της λευκωματίνης ορού στις διάφορες ομάδες των ασθενών, με βάση την τιμή της CRP ορού. Στην εικόνα 1 φαίνεται η γραμμική τάση των τιμών της λευκωματίνης ορού σε σχέση με τη CRP ορού.

Αναλύοντας περαιτέρω την ιδιαίτερα σημαντική για τη μελέτη σχέση των δύο αυτών παραμέτρων, προέκυψαν τα εξής στοιχεία:

Επτά (100%) αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με λευκωματίνη ορού <2,5 g/dL είχαν παθολογικά υψηλά επίπεδα CRP και 14/18 (77,77%) ασθενείς με λευκωματίνη ορού 2,5-2,9 g/dL είχαν αυξημένα επίπεδα CRP. Από τους 78/519 ασθενείς με επίπεδα λευκωματίνης ορού 3-3,4 g/dL, τιμές CRP >9 mg/L παρουσίαζαν 59 (75,64%), ενώ το ποσοστό των ασθενών με παθολογική CRP είχε πτωτική τάση με την άνοδο της λευκωματίνης ορού. Έτσι, 90/236 (38,13%) ασθενείς με λευκωματίνη ορού 3,5-3,9 g/dL και 45/180 (25%) με λευκωματίνη ορού >4 mg/dL είχαν παθολογικές τιμές CRP. Συνολικά, 216/519 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς είχαν αυξημένες τιμές CRP (>9 mg/L) και οι υπόλοιποι 303 φυσιολογικές. Η λευκωματίνη ορού στην ομάδα των ασθενών με παθολογικά αυξημένες τιμές CRP κυμαινόταν από 3,53±0,52 g/dL, ενώ στην άλλη ομάδα από 3,93±0,35 g/dL, διαφορά στατιστικώς λίαν σημαντική (t=9,6, P<0,001). Αναλυτικότερα, από τους 216 ασθενείς με παθολογική CRP (>9 mg/L), επίπεδα λευκωματίνης <2,5 g/dL εμφάνιζαν 7 ασθενείς (3,24%), επίπεδα 2,5-2,9 g/dL 14 (6,48%), επίπεδα 3-3,4 g/dL 60 (27,77%), επίπεδα 3,5-3,9 g/dL 90 (41,67%) και επίπεδα ≥4 g/dL 45 ασθενείς (20,84%).

**Πίνακας 1.** Κατανομή των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με βάση τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού (SAIb) και τις σπουδαιότερες παραμέτρους της μελέτης.

	SAIb (g/dL)	<2,5 (n=7)	2,5-2,9 (n=18)	3-3,4 (n=78)	3,5-3,9 (n=236)	≥4 (n=180)
CRP (mg/L)	>9	7 (100%)	14 (77,77%)	59 (75,64%)	90 (38,13%)	45 (25%)
	≤9	-	4 (22,23%)	19 (24,36%)	146 (61,87%)	135 (75%)
nPCR (g/kg/24ωρο)	<0,8	4 (57,14%)	4 (22,22%)	31 (39,74%)	48 (20,34%)	24 (13,33%)
	0,8-0,99	2 (28,57%)	10 (54,86%)	24 (30,77%)	84 (35,59%)	58 (32,22%)
	1-1,19	1 (17,29%)	3 (16,67%)	12 (15,38%)	64 (27,12%)	54 (30%)
	≥1,2	-	1 (6,25%)	11 (14,11%)	40 (16,95%)	44 (24,45%)
D Kt/V	<0,8	4 (57,14%)	6 (33,33%)	19 (24,36%)	26 (11%)	20 (11,11%)
	0,8-0,99	2 (28,57%)	5 (27,78%)	19 (24,36%)	77 (32,64%)	47 (26,11%)
	1-1,19	1 (17,29%)	6 (33,33%)	23 (29,49%)	70 (29,66%)	45 (25%)
	≥1,2	-	3 (15,56%)	17 (21,79%)	63 (26,7%)	68 (37,78%)

**Πίνακας 2.** Επίπεδα της λευκοματίνης ορού στις διάφορες ομάδες των ασθενών, οι οποίες προέκυψαν με βάση τη CRP, τον nPCR και το Kt/V και σύγκριση των τιμών.

Ομάδες ασθενών με βάση τη CRP, τον nPCR και τον Kt/V CRP (mg/L)	Λευκοματίνη ορού (g/dL)	Στατιστική σύγκριση των ομάδων
α. >9 (n=216)	3,53±0,52	1 έναντι 2, t=9,6, P<0,001
β. ≤9 (n=303)	3,93±0,35	
<b>nPCR (g/kg/24ωρο)</b>		
α. <0,8 (n=111)	3,58±0,55	1 έναντι 2, t=2,41, P<0,05 1 έναντι 3, t= 4,53, P<0,001 1 έναντι 4, t=4,44, P<0,001
β. 0,8-0,99 (n=178)	3,73±0,44	2 έναντι 3, t=2,82, P<0,01 2 έναντι 4, t=2,65, P<0,01
γ. 1-1,19 (n=134)	3,87±0,43	3 έναντι 4, t=0,19, P NS
δ. ≥1,2 (n=96)	3,86±0,36	
<b>D Kt/V</b>		
α. <0,8 (n=75)	3,56±0,60	1 έναντι 2, t=2,7, P<0,01 1 έναντι 3, t=2,3, P<0,05 1 έναντι 4, t=4,05, P<0,001
β. 0,8-0,99 (n=150)	3,77±0,43	2 έναντι 3, t=0,59, P NS 2 έναντι 4, t=2,08, P<0,05
γ. 1-1,19 (n=145)	3,74±0,44	3 έναντι 4, t=2,65, P<0,01
δ. ≥1,2 (n=149)	3,87±0,40	

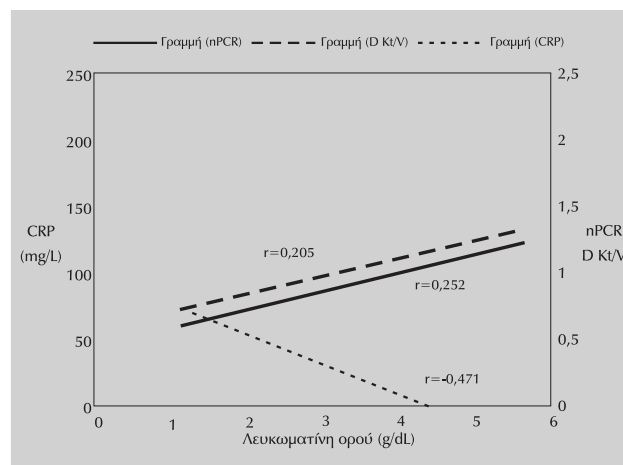
Αντίθετα, κανένας από τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με CRP ≤9 mg/L δεν εμφάνιζε επίπεδα λευκοματίνης ορού <2,5 g/dL, 4 (1,32%) είχαν λευκοματίνη ορού 2,5-2,9 g/dL, 18 (5,94%) είχαν τιμές 3-3,4 g/dL, 146 (48,19%) είχαν τιμές 3,5-3,9 g/dL και 135 (44,55%) είχαν τιμές ≥4 g/dL.

### Λευκοματίνη ορού και nPCR

Για το σύνολο των ασθενών, η λευκοματίνη ορού συσχετίστηκε θετικά και σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό με τον nPCR ( $r=0,252$ ,  $P<0,001$ ). Με βάση τις τιμές του nPCR, οι ασθενείς της μελέτης διακρίθηκαν σε τέσσερις ομάδες: (α) ασθενείς με nPCR <0,8 g/kg/24ωρο (n=111), (β) ασθενείς με nPCR 0,8-0,99 g/kg/24ωρο (n=178), (γ) ασθενείς με nPCR 1-1,19 g/kg/24ωρο (n=134) και (δ) ασθενείς με nPCR ≥1,2 g/kg/24ωρο (n=96).

Στους πίνακες 1 και 2 αναφέρεται η συσχέτιση των επιπέδων της λευκοματίνης ορού, καθώς και της συχνότητας και βαρύτητας της υπολευκοματιναιμίας, με τον nPCR, αλλά και οι αντίστοιχες συγκρίσεις των τιμών της λευκοματίνης στις διάφορες ομάδες με βάση τον nPCR. Η γραμμική τάση των τιμών της λευκοματίνης ορού σε σχέση με τον nPCR φαίνεται στην εικόνα 1.

Στην πρώτη ομάδα, η λευκοματίνη ορού ανερχόταν σε 3,58±0,55 g/dL, στη δεύτερη σε 3,73±0,44 g/dL, στην τρίτη σε 3,87±0,43 g/dL και στην τέταρτη σε 3,86±0,36 g/dL. Στατιστικώς λίαν σημαντικές ήταν οι διαφορές της λευκοματίνης ορού μεταξύ πρώτης και



**Εικόνα 1.** Γραμμές τάσης της συσχέτισης της λευκοματίνης ορού με τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το φυσιολογικοποιημένο ρυθμό πρωτεϊνικού καταβολισμού (nPCR) και τον αποδοτόμο (D) Kt/V στους ασθενείς της μελέτης.

τρίτης ομάδας ( $3,58 \pm 0,55$  έναντι  $3,87 \pm 0,43$  g/dL,  $t=4,53$ ,  $P<0,001$ ) και μεταξύ πρώτης και τέταρτης ομάδας ( $3,58 \pm 0,55$  έναντι  $3,86 \pm 0,36$  g/dL,  $t=4,44$ ,  $P<0,001$ ). Μικρότερη στατιστική σημαντικότητα παρουσίασε η διαφορά των τιμών λευκωματίνης μεταξύ πρώτης και δεύτερης ομάδας ( $3,58 \pm 0,55$  έναντι  $3,73 \pm 0,44$  g/dL,  $t=2,41$ ,  $P<0,05$ ). Οι διαφορές μεταξύ δεύτερης και τρίτης ομάδας ( $3,73 \pm 0,44$  έναντι  $3,87 \pm 0,43$  g/dL,  $t=2,82$ ) και μεταξύ δεύτερης και τέταρτης ομάδας ( $3,73 \pm 0,44$  έναντι  $3,86 \pm 0,36$  g/dL,  $t=2,65$ ) ήταν στατιστικώς σημαντικές, αλλά σε χαμηλότερο επίπεδο ( $P<0,01$ ). Τέλος, η διαφορά των τιμών λευκωματίνης μεταξύ τρίτης και τέταρτης ομάδας ήταν στατιστικώς μη σημαντική ( $3,87 \pm 0,43$  έναντι  $3,86 \pm 0,36$  g/dL,  $t=0,19$ ,  $P$  NS).

Η περαιτέρω ανάλυση της συχνότητας και της σοβαρότητας της υπολευκωματιναιμίας στις διάφορες ομάδες του nPCR έδειξε ότι, στην πρώτη ομάδα, επίπεδα λευκωματίνης ορού  $<2,5$  g/dL παρουσίαζαν 4 ασθενείς (3,6%), 2,5–2,9 g/dL 4 ασθενείς (3,6%), 3–3,4 g/dL 31 ασθενείς (27,93%), 3,5–3,9 g/dL 48 ασθενείς (43,24%) και  $\geq 4$  g/dL 24 ασθενείς (21,63%). Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας, τα αντίστοιχα στοιχεία ήταν 2 (1,12%), 10 (5,61%), 24 (13,48%), 84 (47,19%) και 58 (32,6%), στην τρίτη ομάδα 1 (0,75%), 3 (2,24%), 12 (8,95%), 64 (47,76%), 54 ασθενείς (40,3%) και, τέλος, στην τέταρτη ομάδα ασθενών της μελέτης, με την υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών (nPCR  $\geq 1,2$  g/kg/24ωρο), τα αντίστοιχα στοιχεία ήταν 0, 1 (1,04%), 11 (11,46%), 40 (41,66%) και 44 (45,84%).

Αναλύοντας τα αποτελέσματα, με βάση τις τιμές της λευκωματίνης ορού, διαπιστώνονται τα εξής: Από τους 7 ασθενείς με λευκωματίνη ορού  $<2,5$  g/dL, 4 (57,14%) είχαν nPCR  $<0,8$  g/kg/24ωρο, 2 (28,57%) nPCR 0,8–0,99 g/kg/24ωρο και 1 (17,29%) nPCR 1–1,19 g/kg/24ωρο. Από τους 18 ασθενείς με λευκωματίνη ορού 2,5–2,9 g/dL, 4 (22,22%) είχαν nPCR  $<0,8$  g/kg/24ωρο, 10 (54,86%) nPCR 0,8–0,99 g/kg/24ωρο, 3 (16,67%) nPCR 1–1,19 g/kg/24ωρο και 1 (6,25%) nPCR  $\geq 1,2$  g/kg/24ωρο. Από τους 78 ασθενείς με λευκωματίνη ορού 3–3,4 g/dL, 31 (39,74%) εμφάνιζαν nPCR  $<0,8$  g/kg/24ωρο, 24 (30,77%) nPCR 0,8–0,99 g/kg/24ωρο, 12 (15,38%) nPCR 1–1,19 g/kg/24ωρο και 11 (14,11%) nPCR  $\geq 1,2$  g/kg/24ωρο. Αναφέρθηκε ήδη ότι 236/519 ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα λευκωματίνης ορού (3,5–3,9 g/dL). Από αυτούς, 48 (20,34%) είχαν nPCR  $<0,8$  g/kg/24ωρο, 84 (35,59%) nPCR 0,8–0,99 g/kg/24ωρο, 64 (27,12%) nPCR 1–1,19 g/kg/24ωρο και 40 (16,95%) nPCR  $\geq 1,2$  g/kg/24ωρο. Από την ομάδα όμως των 180 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών

με υψηλότερες τιμές λευκωματίνης ορού ( $\geq 4$  g/dL), 24 (13,33%) είχαν nPCR  $<0,8$  g/kg/24ωρο, 58 (32,22%) nPCR 0,8–0,99 g/kg/24ωρο, 54 (30%) nPCR 1–1,19 g/kg/24ωρο και 44 (24,45%) nPCR  $\geq 1,2$  g/kg/24ωρο.

Στη μελέτη προσδιορίστηκε η CRP (δείκτης συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης) στις διάφορες ομάδες του nPCR, για την εκτίμηση πιθανής συμμετοχής της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (μέσω της πρόκλησης ανορεξίας ή άλλου μηχανισμού) στη διαμόρφωση του nPCR. Για το σύνολο των ασθενών της μελέτης, οι τιμές της CRP σχετίστηκαν αρνητικά και σε βαθμό στατιστικώς λίαν σημαντικό με τον nPCR ( $r=-0,143$ ,  $P<0,001$ ). Στην πρώτη ομάδα των ασθενών, δηλαδή με nPCR  $<0,8$  g/kg/24ωρο, η CRP ήταν αυξημένη σε 65/110 (59,1%), με τιμές  $21,5 \pm 29$  mg/L. Στη δεύτερη ομάδα, με nPCR 0,8–0,99 g/kg/24ωρο, 66/178 ασθενείς (37%) είχαν αυξημένες τιμές CRP, η οποία κυμάνθηκε σε επίπεδα  $12,9 \pm 20,7$  mg/L. Στην τρίτη ομάδα, με nPCR 1–1,19 g/kg/24ωρο, 49/134 ασθενείς (36,6%) είχαν μέσες τιμές CRP  $13,2 \pm 20,4$  mg/L και, τέλος, στην τέταρτη ομάδα (nPCR  $\geq 1,2$  g/kg/24ωρο), τα αντίστοιχα μεγέθη ήταν 33/97 (34,02%) και  $11,7 \pm 17$  mg/L. Η στατιστική ανάλυση των τιμών της CRP στις ανωτέρω ομάδες έδειξε ότι στατιστικώς σημαντικές ήταν μόνο οι διαφορές των τιμών της CRP της πρώτης ομάδας με εκείνες της δεύτερης ( $t=2,71$ ,  $P<0,01$ ), της πρώτης με εκείνες της τρίτης ( $t=2,53$ ,  $P<0,05$ ) και της πρώτης με αυτές της τέταρτης ( $t=3$ ,  $P<0,01$ ) ομάδας.

#### Λευκωματίνη ορού και D Kt/V

Για το σύνολο των ασθενών της μελέτης, η συσχέτιση των επιπέδων της λευκωματίνης ορού προς τον αποδιδόμενο (D) Kt/V ήταν θετική και στατιστικώς λίαν σημαντική ( $r=0,205$ ,  $P<0,001$ ).

Με βάση τις τιμές του D Kt/V, οι ασθενείς διακρίθηκαν σε τέσσερις ομάδες: (α)  $<0,8$  (n=75), (β) 0,8–0,99 (n=150), (γ) 1–1,19 (n=145) και (δ)  $\geq 1,2$  (n=149).

Στους πίνακες 1 και 2 φαίνεται η συσχέτιση των επιπέδων της λευκωματίνης ορού, καθώς και της συχνότητας και της βαρύτητας της υπολευκωματιναιμίας, με τον D Kt/V, αλλά και οι αντίστοιχες συγκρίσεις των τιμών της λευκωματίνης στις διάφορες ομάδες με βάση τον D Kt/V. Η γραμμή τάσης των τιμών της λευκωματίνης ορού σε σχέση με τον D Kt/V φαίνεται στην εικόνα 1.

Τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού, στις ανωτέρω ομάδες, είχαν ως εξής: στην πρώτη ομάδα, επίπεδα λευκω-

ματίνης ορού <2,5 g/dL διαπιστώθηκαν σε 4 ασθενείς (5,33%), 2,5–2,9 g/dL σε 6 (8%), 3–3,4 g/dL σε 19 (25,33%), 3,5–3,9 g/dL σε 26 (34,66%) και  $\geq 4$  g/dL σε 20 ασθενείς (26,68%). Μεταξύ των ασθενών της δεύτερης ομάδας, 2 (1,33%) είχαν τιμές λευκωματίνης <2,5 g/dL, 5 (3,33%) τιμές 2,5–2,9 g/dL, 19 (12,67%) τιμές 3–3,4 g/dL, 77 (51,34%) τιμές 3,5–3,9 g/dL και 47 (31,33%) τιμές λευκωματίνης  $\geq 4$  g/dL. Στην τρίτη ομάδα (με D Kt/V 1–1,19), σε 1 ασθενή (0,69%) διαπιστώθηκαν επίπεδα λευκωματίνης ορού <2,5 g/dL, σε 6 (4,14%) επίπεδα 2,5–2,9 g/dL, σε 23 (15,9%) 3–3,4 g/dL, σε 70 (48%) 3,5–3,9 g/dL και 45 (31%) επίπεδα  $\geq 4$  g/dL. Τέλος, μεταξύ των ασθενών της τέταρτης ομάδας, με τον υψηλότερο D Kt/V ( $\geq 1,2$ ), κανένας δεν παρουσίασε επίπεδα λευκωματίνης ορού <2,5 g/dL, σε 1 (0,67%) διαπιστώθηκαν τιμές λευκωματίνης 2,5–2,9 g/dL, σε 17 (11,4%) τιμές 3–3,4 g/dL, σε 63 (42,28%) τιμές 3,5–3,9 g/dL και σε 68 (45,65%) τιμές  $\geq 4$  g/dL. Στην πρώτη ομάδα (n=75), οι τιμές της λευκωματίνης ήταν  $3,56 \pm 0,6$  g/dL, στη δεύτερη (n=150)  $3,77 \pm 0,43$  g/dL, στην τρίτη (n=145)  $3,74 \pm 0,44$  g/dL και στην τέταρτη (n=149)  $3,87 \pm 0,4$  g/dL. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι στατιστικώς σημαντικές ήταν οι διαφορές των τιμών της λευκωματίνης ορού της πρώτης ομάδας και της δεύτερης (t=2,7, P<0,01), της πρώτης και της τρίτης (t=2,3, P<0,05) και της πρώτης και της τέταρτης (t=4,05, P<0,001), καθώς και της δεύτερης ομάδας με την τέταρτη (t=2,08, P<0,05) και της τρίτης με την τέταρτη (t=2,65, P<0,01). Η διαφορά της δεύτερης με την τρίτη ομάδα ήταν στατιστικώς μη σημαντική (t=0,59, P NS).

Αναλύοντας τα αποτελέσματα με βάση τις διάφορες ομάδες επιπέδων λευκωματίνης ορού, παρατηρήθηκε ότι από τους 7 ασθενείς με λευκωματίνη <2,5 g/dL, 4 (57,14%) είχαν D Kt/V <0,8, 2 (28,57%) είχαν D Kt/V 0,8–0,99 και 1 (17,29%) είχε D Kt/V 1–1,19. Από τους 18 ασθενείς με λευκωματίνη ορού 2,5–2,9 g/dL, 6 (33,33%) είχαν D Kt/V <0,8, 5 (27,78%) 0,8–0,99, 6 (33,33%) 1–1,19 και 1 (5,56%)  $\geq 1,2$ . Στην ομάδα των ασθενών με λευκωματίνη ορού 3–3,4 g/dL (n=78), 19 (24,36%) είχαν D Kt/V <0,8, 19 (24,36%) 0,8–0,99, 23 (29,49%) 1–1,19 και 17 (21,79%)  $\geq 1,2$ , ενώ από τους 236 ασθενείς με λευκωματίνη ορού 3,5–3,9 g/dL, 26 (11%) είχαν D Kt/V <0,8, 77 (32,64%) 0,8–0,99, 70 (29,66%) 1–1,19 και 63 (26,7%)  $\geq 1,2$ . Τέλος, στην ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με λευκωματίνη ορού  $\geq 4$  g/dL (n=180), 20 (11,11%) είχαν D Kt/V <0,8, 47 (26,11%) 0,8–0,99, 45 (25%) 1–1,19 και 68 (37,78%)  $\geq 1,2$ .

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή, σημαντικό ποσοστό (19,82%) των χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών παρουσίαζε υπολευκωματαιμία, δηλαδή λευκωματίνη ορού <3,5 g/dL. Το ποσοστό αυτό είναι παραπλήσιο με εκείνο αντίστοιχων μελετών των Aparicio et al<sup>15</sup> (20%) και των Iseki et al<sup>16</sup> (17%) και σημαντικά μεγαλύτερο του ποσοστού που προκύπτει από τη μελέτη των Owen et al<sup>17</sup> (13%). Η κύρια αιτία της υπολευκωματαιμίας φαίνεται να ήταν, κατά κύριο λόγο, η ύπαρξη συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τα αυξημένα επίπεδα της CRP στον ορό, και, κατά δεύτερο λόγο, η μειωμένη πρόσληψη λευκωμάτων, όπως άλλωστε διατυπώνεται και από διάφορους άλλους ερευνητές, μεταξύ των οποίων και οι Kato et al<sup>18</sup> και οι Kaysen et al.<sup>10</sup>

Η ανάλυση όμως και η ερμηνεία των ευρημάτων της μελέτης απαιτεί και συσχετίσεις της λευκωματίνης ορού με διάφορες παραμέτρους (φύλο, δείκτη σωματικής μάζας, διάρκεια αιμοκάθαρσης κ.ά.), οι οποίες συχνά αναφέρονται σε αναλύσεις άλλων μελετών, παρεμβαίνουν στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων και είτε συμμετέχουν σε ελάχιστο βαθμό στη διαμόρφωση των επιπέδων της λευκωματίνης ορού, είτε οι μεταβολές τους παρακολουθούν τις διαταραχές της.

### Λευκωματίνη ορού και BMI

Στο σύνολο των ασθενών, η λευκωματίνη ορού σχετίστηκε θετικά και σε βαθμό στατιστικώς σημαντικό με τον BMI (r=0,159, P<0,01). Παρόμοια θετική συσχέτιση αναφέρεται και στη μελέτη των Korpple et al,<sup>11</sup> οι οποίοι μάλιστα παρατήρησαν ότι οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με χαμηλό BMI παρουσίαζαν χαμηλότερες τιμές λευκωματίνης ορού. Σε παρόμοια με την ανωτέρω μελέτη, οι Fleischmann et al<sup>19</sup> διαπίστωσαν ότι οι υπέρβαροι και φυσιολογικοί (ως προς τον BMI) αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ορού σε σύγκριση με τους λιποβαρείς (P<0,001), αλλά τα επίπεδα λευκωματίνης των τελευταίων βρίσκονταν μέσα στα φυσιολογικά όρια. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες<sup>9,20,21</sup> δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του BMI με τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού ή διαφορά των επιπέδων λευκωματίνης μεταξύ των ομάδων των ασθενών που προέκυψαν με βάση τον BMI.

Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα της λευκωματίνης του ορού μεταξύ των διαφόρων ομάδων των ασθενών με βάση τον BMI έβαιναν προοδευτικά αυξανόμενα από την κατηγορία των λιποβαρών ( $3,6 \pm 0,54$  g/dL) προς

τις αντίστοιχες των φυσιολογικών ( $3,77 \pm 0,43$  g/dL) και των υπέρβαρων ασθενών ( $3,85 \pm 0,5$  g/dL). Οι διαφορές, μάλιστα, των τιμών της λευκωματίνης ήταν στατιστικώς σημαντικές μεταξύ λιποβαρών-φυσιολογικών και λιποβαρών-υπέρβαρων ασθενών ( $P < 0,05$  και  $P < 0,01$ , αντίστοιχα). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα της CRP μεταξύ των διαφόρων ομάδων του BMI, ενώ η διαφορά ως προς τον nPCR ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο μεταξύ των ακραίων κατηγοριών του BMI, δηλαδή μεταξύ υπέρβαρων και λιποβαρών ασθενών ( $1,02 \pm 0,25$  έναντι  $0,93 \pm 0,24$ ,  $t=2,93$ ,  $P < 0,05$ ). Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι η θετική συσχέτιση του BMI με τη λευκωματίνη ορού, στη μελέτη αυτή, οφείλεται στην καλύτερη διατροφή, όχι μόνο με την έννοια της υψηλότερης ημερήσιας πρόσληψης πρωτεϊνών, αλλά και -κυρίως- της μεγαλύτερης θερμιδικής κάλυψης, αφού, όπως είναι γνωστό, ο σωστός μεταβολισμός των λευκωμάτων προϋποθέτει επαρκή πρόσληψη θερμίδων.

#### Λευκωματίνη ορού και φύλο

Στη μελέτη αυτή, οι άνδρες παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές λευκωματίνης ορού απ' ό,τι οι γυναίκες ( $3,8 \pm 0,44$  έναντι  $3,7 \pm 0,49$  g/dL,  $t=2,38$ ,  $P < 0,05$ ), παρά το γεγονός ότι οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό ως προς την ηλικία, τον BMI, τον nPCR και τη CRP ορού. Η διαφορά αυτή καθίσταται πλέον σημαντική, εάν ληφθεί υπόψη ότι οι άνδρες είχαν μεγαλύτερη διάρκεια αιμοκάθαρσης και μικρότερο D Kt/V ( $P < 0,1$  και  $P < 0,001$ , αντίστοιχα). Η μόνη παράμετρος που θα μπορούσε να δικαιολογήσει τα υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ορού στην ομάδα των ανδρών είναι το μεγαλύτερο σωματικό βάρος της εν λόγω ομάδας, ενδεικτικό της πλουσιότερης πρόσληψης θερμίδων, η οποία είναι απαραίτητη για τη σωστή αξιοποίηση των προσλαμβανομένων λευκωμάτων. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αντιφατικές απόψεις ως προς τη συσχέτιση της λευκωματίνης ορού με το φύλο. Έτσι, οι Foley et al.<sup>22</sup> σε μελέτη 261 χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, δεν διαπιστώνουν διαφορά στα επίπεδα της λευκωματίνης ορού μεταξύ ανδρών και γυναικών, ενώ, αντίθετα, δύο άλλες μελέτες<sup>11,12</sup> αναφέρουν στατιστικώς σημαντική υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών.

#### Λευκωματίνη ορού, ηλικία και διάρκεια αιμοκάθαρσης

Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα, στο σύνολο των ασθενών της μελέτης παρατηρήθηκε αρνητική και στατιστικώς λίκαν σημαντική συσχέτιση της λευκωματίνης

ορού και της ηλικίας τους ( $r=-0,278$ ,  $P < 0,001$ ), στοιχείο που συμφωνεί και με άλλες διεθνείς μελέτες,<sup>9,13,15,23</sup> στις οποίες διαπιστώνεται παρόμοια συσχέτιση, με άλλοτε άλλη στατιστική σημαντικότητα. Η αρνητική αυτή συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και των επιπέδων της λευκωματίνης ορού θα πρέπει να αποδοθεί στη συνύπαρξη αρκετών επιβαρυντικών παραγόντων, καθένας από τους οποίους θα αρκούσε ίσως και από μόνος του να τη δικαιολογήσει. Η ημερήσια πρόσληψη λευκωμάτων, όπως αυτή εκφράζεται με το δείκτη nPCR, βαίνει μειούμενη προόδου της ηλικίας ( $-0,275$ ,  $P < 0,001$ ), ενώ το ίδιο συμβαίνει και με την πρόσληψη θερμίδων, γεγονός που εκδηλώνεται με την επίσης αρνητική και στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ηλικίας και σωματικού βάρους ( $r=-0,115$ ,  $P < 0,01$ ). Η μη σημαντική συσχέτιση ηλικίας και BMI ( $r=-0,08$ ,  $P$  NS) πιθανόν να οφείλεται στη λόγω της αραίωσης της οστικής μάζας (οστεοπόρωση, νεφρική οστεοδυστροφία) επερχόμενη μείωση του σωματικού αναστήματος των ασθενών, το οποίο μπορεί να εξουδετερώνει την αναφερθείσα μείωση του σωματικού βάρους προόδου της ηλικίας. Άλλος λόγος, στον οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί η αρνητική συσχέτιση ηλικίας και λευκωματίνης ορού, είναι η παρατηρηθείσα αρνητική (και στατιστικώς σημαντική) συσχέτιση της ηλικίας με τον D Kt/V ( $r=-0,313$ ,  $P < 0,001$ ), που θα ήταν δυνατό να οδηγήσει σε ανορεξία και μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών και θερμίδων. Η μείωση του αποδιδόμενου D Kt/V στους μεγαλύτερους σε ηλικία αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μπορεί να οφείλεται σε υποτίμηση των αναγκών τους λόγω μείωσης της μυϊκής μάζας και χαμηλότερων τιμών κρεατινίνης ορού, σε συντόμευση της διάρκειας των συνεδριών, λόγω κακής ανοχής της AMK, ή σε κακή παροχή των μόνιμων ή προσωρινών καθετήρων, των οποίων η χρήση είναι συχνότερη στους μεγαλύτερους σε ηλικία αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε και θετική συσχέτιση της ηλικίας με τα επίπεδα της CRP (δείκτης συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης) και έτσι μέρος της μείωσης των τιμών της λευκωματίνης (γνωστή αρνητική πρωτεΐνη οξείας φάσης) προόδου της ηλικίας θα πρέπει να αποδοθεί στην εντονότερη φλεγμονώδη αντίδραση των μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών. Οι πιθανοί λόγοι της εντονότερης αυτής αντίδρασης είναι η μεγαλύτερη συχνότητα κακοθειών και υποκλινικών λοιμώξεων, η συχνότερη τοποθέτηση προσωρινών ή μόνιμων φλεβικών καθετήρων αιμοκάθαρσης κ.ά.

Θετική και στατιστικώς σημαντική ( $r=0,127$ ,  $P < 0,01$ ) βρέθηκε, επίσης, η συσχέτιση της λευκωματίνης ορού με τη διάρκεια AMK. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με δύο μεγάλες σε αριθμό αιμοκαθαιρόμενων ασθενών



ών μελέτες, στις οποίες επί 261 ασθενών στην πρώτη<sup>22</sup> και επί 7.123 στη δεύτερη<sup>15</sup> δεν διαπιστώθηκε επίδραση του χρόνου AMK στα επίπεδα της λευκωματίνης ορού. Η διάρκεια της AMK παρουσίασε επίσης θετική και στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με τον D Kt/V ( $r=0,391$ ,  $P<0,001$ ), πιθανόν λόγω της μείωσης του σωματικού βάρους (επομένως και του όγκου κατανομής της ουρίας) με την αύξηση της διάρκειας AMK ( $r=-0,153$ ,  $P<0,01$ ), γεγονός που καθιστά ευκολότερη την επίτευξη υψηλότερου Kt/V με τις ίδιες συνθήκες AMK (επιφάνεια φίλτρου, διάρκεια συνεδρίας). Η συσχέτιση της διάρκειας AMK τόσο με τον nPCR όσο και με τη CRP ήταν στατιστικώς μη σημαντικές.

### Λευκωματίνη ορού και είδος μεμβράνης

Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε AMK με κυτταρινικές μεμβράνες παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ορού σε σύγκριση με εκείνους που αιμοκαθαίρονταν με συνθετικές μεμβράνες ( $3,8\pm 0,41$  έναντι  $3,7\pm 0,51$  g/dL,  $t=2,43$ ,  $P<0,05$ ). Το εύρημα αυτό συνδεύτηκε από την ανεύρεση υψηλότερων τιμών και για άλλους δείκτες θρέψης (εκτός της λευκωματίνης ορού) στην ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με κυτταρινικές μεμβράνες, όπως ο BMI ( $25\pm 4,2$  έναντι  $23,5\pm 3,9$ ) και η προλευκωματίνη ορού ( $311,6\pm 76,9$  έναντι  $291\pm 85,2$  mg/L,  $t=2,88$ ,  $P<0,01$ ). Οι ασθενείς της ομάδας των κυτταρινικών μεμβρανών υπερέιχαν της ομάδας των συνθετικών ως προς τον D Kt/V ( $1,13\pm 0,27$  έναντι  $1,043\pm 0,31$ ) και τον nPCR ( $1,01\pm 0,23$  έναντι  $0,95\pm 0,26$  g/kg/ημέρα), είχαν μικρότερη ηλικία ( $61,5\pm 14$  έναντι  $65,4\pm 13,6$  έτη,  $t=3,25$ ,  $P<0,01$ ), ενώ ο χρόνος AMK ήταν μεγαλύτερος αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα ( $49\pm 46,8$  έναντι  $46,1\pm 41,7$  μήνες,  $t=0,74$ ,  $P$  NS). Η συγκέντρωση της CRP ορού (δείκτης συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης) δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, με συνθετικές ή κυτταρινικές μεμβράνες ( $14,26\pm 23,25$  έναντι  $14,8\pm 21,3$  mg/L,  $t=0,28$ ,  $P$  NS), γεγονός που υποδηλώνει ίδιας έντασης συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και στις δύο ομάδες των ασθενών. Να σημειωθεί ότι η CRP είναι ευρέως χρησιμοποιούμενος και αξιόπιστος δείκτης διάγνωσης της παρουσίας και της έντασης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης,<sup>14,24</sup> λόγω της ευαισθησίας και της ευκολίας προσδιορισμού της, ενώ λόγω του μεγάλου μοριακού της βάρους (130 kDa) η συγκέντρωσή της στον ορό δεν επηρεάζεται από το συντελεστή διαβατότητας της μεμβράνης. Τα παραπάνω ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με τα αντίστοιχα άλλων μελετών, στις οποίες φαίνεται ότι η χρήση των συνθετικών μεμβρανών, λόγω της καλύτερης βιοσυμβατότητάς τους

(biocompatibility), προκαλεί μικρότερης έντασης συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και ασκεί ευνοϊκή επίδραση στη θρέψη και την επιβίωση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.<sup>25-27</sup> Ωστόσο, βρίσκονται σε πλήρη συμφωνία με τα ευρήματα της μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης των Locatelli et al,<sup>3</sup> κατά την οποία δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού (και των άλλων δεικτών θρέψης) μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων με συνθετικές μεμβράνες ασθενών και εκείνων με κυτταρινικές μεμβράνες, καθώς επίσης και με τη μελέτη των Henselman et al.<sup>28</sup> Έχοντας υπόψη τα ανωτέρω, τα υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ορού στην ομάδα των κυτταρινικών μεμβρανών έναντι της ομάδας των συνθετικών θα πρέπει να αποδοθούν στην έλλειψη διαφοράς της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, στη μεγαλύτερη πρόσληψη πρωτεϊνών και στο καλύτερο θερμιδικό ισοζύγιο (όπως εκφράζεται από τον υψηλότερο BMI) αυτής της ομάδας.

### Λευκωματίνη και σακχαρώδης διαβήτης

Όπως ήταν αναμενόμενο, η ομάδα των μη διαβητικών ασθενών παρουσίαζε υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ορού έναντι των διαβητικών και η υπεροχή αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική ( $3,8\pm 0,44$  έναντι  $3,62\pm 0,52$  g/dL,  $t=3,43$ ,  $P<0,001$ ). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και στη διεθνή βιβλιογραφία και αποδίδονται στην υπολειπόμενη θρέψη των διαβητικών ασθενών έναντι των μη διαβητικών.<sup>17,29</sup> Τα χαμηλότερα επίπεδα της λευκωματίνης ορού στους διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να αποδοθούν, εκτός από την υπολειπόμενη θρέψη, και σε άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως τη μικρότερη πρόσληψη πρωτεϊνών, το χαμηλότερο D Kt/V, τη μεγαλύτερη ηλικία, τα συχνά γαστρεντερικά προβλήματα, την έλλειψη της αναβολικής δράσης της ινσουλίνης και τα υψηλότερα επίπεδα της CRP [στη μελέτη μας ήταν μεν υψηλότερα στους διαβητικούς ασθενείς, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα ( $17,7\pm 25,9$  έναντι  $13,6\pm 21$  mg/L,  $t=1,59$ ,  $P$  NS)].

### Λευκωματίνη και συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση (CRP)

Στο σύνολο των ασθενών της μελέτης, τα επίπεδα της CRP ανέρχονταν σε  $14\pm 22$  mg/L (διακύμανση 2–205 mg/L). Από τους ασθενείς, 216/519 (41,2%) (135 άνδρες, 81 γυναίκες) παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα CRP ( $>9$  mg/L). Στη διεθνή βιβλιογραφία, αυξημένα επίπεδα CRP αναφέρονται σε ποσοστό 18,1–53,1%.<sup>13,18,30</sup> Η ευρεία αυτή διακύμανση θα πρέπει να αποδοθεί στη διαλείπουσα φύση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρα-

σης στους χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς,<sup>31</sup> στο διαφορετικό υλικό κάθε μελέτης (ποσοστό διαβητικών, είδος πρωτοπαθούς νόσου, ηλικία), στις διαφορετικές φυσιολογικές τιμές της CRP κ.ά.

Στη μελέτη μας, η συσχέτιση της λευκωματίνης ορού και της CRP, η οποία ήταν στατιστικώς σημαντική ( $r=0,471$ ,  $P<0,001$ ), φαίνεται στην εικόνα 1. Επίσης, από τους πίνακες 1 και 2 είναι προφανές ότι η ύπαρξη και η ένταση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα της CRP ορού, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών της μελέτης. Έτσι, οι υπολευκωματιναιμικοί αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς είχαν σε υψηλό ποσοστό αυξημένα επίπεδα CRP (ποσοστό που έφθανε το 100% για την ομάδα των ασθενών με λευκωματίνη ορού  $<2,5$  g/dL). Από την άλλη μεριά, οι ασθενείς με φυσιολογικές τιμές CRP ( $\leq 9$  mg/L) είχαν υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ορού σε σχέση με την ομάδα των ασθενών με αυξημένα επίπεδα CRP και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς λίσαν σημαντική ( $3,93\pm 0,35$  έναντι  $3,53\pm 0,52$  g/dL,  $t=9,6$ ,  $P<0,001$ ). Το τελευταίο εύρημα βρίσκεται σε απόλυτη συμφωνία με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Έτσι, οι Kato et al,<sup>18</sup> σε μελέτη 343 σταθεροποιημένων χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, διαπίστωσαν στατιστικώς ιδιαίτερα σημαντική συσχέτιση μεταξύ CRP και λευκωματίνης ορού και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού στους χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συνδέονται, κατά κύριο λόγο, με τη CRP (εκφραστή της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης), παράμετρος η οποία, επιπλέον, καθορίζει και την ανταπόκριση των ασθενών στη χορήγηση ερυθροποιτίνης και αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη της θνητότητάς τους. Αντίστοιχα συμπεράσματα προέκυψαν και από τις μελέτες των Iseki et al<sup>30</sup> και των Kaysen et al.<sup>10</sup> Τέλος, οι Yeun et al,<sup>24</sup> μετά από μελέτη σημαντικού αριθμού χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, που παρακολούθηθηκαν για 34 μήνες, και πολυπαραγοντική ανάλυση των αποτελεσμάτων τους, διαπίστωσαν ότι οι τιμές της λευκωματίνης ορού αποκτούν προγνωστική σημασία για τη θνητότητα μόνον όταν αποκλειστούν οι τιμές της CRP από την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Σε παρόμοια συμπεράσματα, ως προς τη σημαντικότητα της CRP στη διαμόρφωση των επιπέδων της λευκωματίνης ορού, κατέληξαν και άλλοι ερευνητές.<sup>13,32</sup>

### Λευκωματίνη και nPCR

Για το σύνολο των ασθενών, η συσχέτιση της λευκωματίνης ορού με τον nPCR ήταν θετική και στατιστικώς

λίαν σημαντική ( $r=0,252$ ,  $P<0,001$ ), όπως φαίνεται στην εικόνα 1. Επίσης, από τους πίνακες 1 και 2 καθίσταται προφανής η επίδραση της ημερήσιας πρόσληψης λευκωμάτων στη διαμόρφωση τόσο της συχνότητας όσο και της βαρύτητας της υπολευκωματιναιμίας, οι διαφορές της οποίας ήταν ιδιαίτερα εμφανείς στη σύγκριση των ακραίων τιμών nPCR. Για παράδειγμα, από τους 7 σοβαρά υπολευκωματιναιμικούς ασθενείς της μελέτης (λευκωματίνη ορού  $<2,5$  g/dL), οι 6 (85,7%) ανήκαν στις ομάδες με χαμηλό nPCR, ενώ από τους 180 ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ( $\geq 4$  g/dL) το 54,45% εμφάνιζε ημερήσια πρόσληψη λευκωμάτων  $>1$  g/kg/24ωρο και μόνο το 13,33% ανήκε στην ομάδα των ασθενών με nPCR  $<0,8$  g/kg/24ωρο. Παρόμοια ευρήματα αναφέρονται από τους Kaysen et al,<sup>9</sup> οι οποίοι θεωρούν τον nPCR ως ισχυρό καθοριστικό παράγοντα των επιπέδων της λευκωματίνης ορού, ασθενέστερο όμως της CRP. Με βάση, μάλιστα, την έλλειψη συσχέτισης – στη μελέτη τους– του nPCR με τη CRP, διατυπώνουν την άποψη ότι πρόκειται για δύο παράλληλους αλλά ανεξάρτητους παράγοντες της διαμόρφωσης των επιπέδων της λευκωματίνης ορού. Στη μελέτη μας, ενώ ο βαθμός της στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης της λευκωματίνης ορού με τη CRP ήταν σαφώς ανώτερος της συσχέτισής της με τον nPCR, υπήρξε στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση nPCR και CRP ( $r=-0,143$ ,  $P<0,001$ ), γεγονός που υποδηλώνει ότι στο τελευταίο σημείο τα αποτελέσματα της μελέτης μας διαφοροποιούνται από τα αντίστοιχα των Kaysen et al. Επιπλέον, στη μελέτη μας οι τιμές της CRP ήταν περισσότερο αυξημένες στην ομάδα των ασθενών με χαμηλό nPCR. Η αρνητική αυτή συσχέτιση οφείλεται, κατά πάσα πιθανότητα, στην πρόκληση αισθήματος ανορεξίας από τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η πιθανή αύξηση του καταβολισμού επί συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης να μειώνει το μέγεθος αυτής της αρνητικής συσχέτισης μέσω του ρυθμού αύξησης της παραγωγής της ουρίας, με βάση την οποία προσδιορίζεται ο nPCR. Θετική, και μάλιστα στατιστικώς σημαντική, συσχέτιση μεταξύ λευκωματίνης ορού και nPCR αναφέρεται και στις μελέτες των Aparicio et al<sup>15</sup> (στη μελέτη αυτή περιλαμβάνονται 7.123 χρόνια αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς) και Kaysen et al.<sup>10</sup> Επιπρόσθετα, οι Lim και Korple<sup>33</sup> τονίζουν πως, παρά το γεγονός ότι σε nPCR  $>1,2-1,3$  g/kg/24ωρο επέρχεται ισοζύγιο λευκωμάτων, η χαμηλή ημερήσια πρόσληψη λευκωμάτων δεν οδηγεί αναγκαστικά σε αρνητικό ισοζύγιο και υπολευκωματιναιμία. Το τελευταίο επιβεβαιώνεται και από την παρούσα μελέτη, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της οποίας φαίνεται

ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρουσίαζε φυσιολογική λευκωματίνη ορού, παρά τη μειωμένη (κάτω από τα συνιστώμενα όρια) πρόσληψη πρωτεϊνών, ενισχύοντας έτσι την άποψη ότι στις περισσότερες περιπτώσεις υπολευκωματιναιμίας απαιτούνται και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες (κύρια η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση) για την εκδήλωσή της.

#### Λευκωματίνη ορού και απόδοση αιμοκάθαρσης (D Kt/V)

Η λευκωματίνη ορού συσχετίστηκε θετικά και σε βαθμό στατιστικώς λίκαν σημαντικό με τον αποδιδόμενο (D) Kt/V ( $r=0,205$ ,  $P<0,001$ ) (εικ. 1). Στους πίνακες 1 και 2 φαίνεται ότι τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού ήταν χαμηλότερα μεταξύ των διαφόρων ομάδων του D Kt/V, ενώ η συχνότητα και η βαρύτητα της υπολευκωματιναιμίας ήταν μεγαλύτερες στην κατηγορία των ασθενών με χαμηλό D Kt/V ( $<0,8$ ). Το εύρημα αυτό θεωρείται λογικό και αναμενόμενο, αφού ο ιδιαίτερα χαμηλός αποδιδόμενος Kt/V εκφράζει ανεπαρκή κάθαρση και δημιουργεί προβλήματα ανορεξίας και διαταραγμένου μεταβολισμού. Μεγάλες μελέτες, όπως των Lowrie και Lew (με 12.024 χρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς)<sup>34</sup> και των Iseki et al (προοπτική μελέτη με 1.243 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς),<sup>16</sup> συμφωνούν ως προς την ευνοϊκή επίδραση της αύξησης του Kt/V στα επίπεδα της λευκωματίνης ορού. Πιο πρόσφατα, οι Hakim et al, σε προοπτική μελέτη 130 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, παρατήρησαν ότι η διατήρηση για ένα χρόνο του D Kt/V σε επίπεδα ανώτερα του

1,2 συνοδεύτηκε από υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα στην ομάδα των ασθενών με Kt/V  $<0,86$ ,<sup>35</sup> ενώ οι Jager et al, σε άλλη προοπτική μελέτη με 132 ασθενείς, αναφέρουν ότι η αύξηση του Kt/V οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της λευκωματίνης ορού.<sup>36</sup> Σε αντίθεση όμως με τις παραπάνω μελέτες, άλλες εργασίες δεν κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα ως προς την ευνοϊκή επίδραση του D Kt/V στα επίπεδα της λευκωματίνης ορού.<sup>10,18</sup> Θα πρέπει να αναφερθεί ότι στη μελέτη μας παρατηρήθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του nPCR και του D Kt/V ( $r=0,321$ ,  $P<0,001$ ) και ότι υπήρξε και σημαντική ομοιότητα, ως προς τις τιμές της λευκωματίνης ορού, στις αντίστοιχες ομάδες ασθενών με βάση τις τιμές του nPCR και του D Kt/V. Τα ευρήματα αυτά μπορεί να αποδοθούν, τουλάχιστον εν μέρει, στο γεγονός ότι ο προσδιορισμός τόσο του D Kt/V όσο και του nPCR βασίζονται σε μετρήσεις της ουρίας αίματος.<sup>37</sup>

Συμπερασματικά, από τη μελέτη σημαντικού αριθμού χρόνια αιμοκαθαιρόμενων ασθενών προέκυψε ότι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας της υπολευκωματιναιμίας τους ήταν η ύπαρξη και η βαρύτητα της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Θα πρέπει να τονιστεί όμως ότι, εκτός από τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, στην υπολευκωματιναιμία των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών σημαντικό (αν και δευτερεύοντα) ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν η ημερήσια πρόσληψη λευκωμάτων (nPCR και η δόση της αιμοκάθαρσης (D Kt/V).

## ABSTRACT

### Hypoalbuminemia in chronic hemodialysis patients: Incidence, severity and contributing factors

P. KALOCHERETIS, I. MAKRYNIOTOU, A. DROUZAS, H. VLAMIS, S. ZERBALA, K. FILI, S. PALLA, Ch. IATROU  
 "G. Papadakis" Nephrology Center, Nikeas General Hospital, Piraeus, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(3):286-298*

**OBJECTIVE** Hypoalbuminemia is a common finding in chronic hemodialysis (HD) patients, mainly due to systemic inflammatory reaction (SIR), diminished protein intake and inadequate dialysis. This study constituted an attempt to define the causes of and their relative contribution to hypoalbuminemia in a population of dialysis patients in the area of West Attica and Piraeus. **METHOD** 519 stable chronic HD patients (308 male, 211 female), with a mean age of  $63.32\pm 14$  years and had been on hemodialysis for  $47.8\pm 44.46$  months were studied. In these patients serum albumin, blood urea and C-reactive protein (CRP), as an index of the presence and severity of SIR, were determined before the dialysis session. In addition, blood urea was measured at the end of the same session and just before the next dialysis. In patients with daily urine output  $>400$  mL, 24-hour urine urea was also measured. Finally, on the basis of the above urea measurements, delivered (D) Kt/V and normalized protein catabolic rate (nPCR), as index of daily protein intake, were estimated. **RESULTS** In all the patients in the study, serum albumin levels were  $3.76\pm 0.46$  g/dL (range 1.1-5.6 g/dL) while 103/519 patients

(19.82%) presented with hypoalbuminemia (defined as serum albumin <3.5 g/dL). A statistically significant negative correlation of serum albumin with CRP ( $r=-0.471$ ,  $P<0.001$ ) was observed and, to a lesser degree, positive correlations with nPCR ( $r=0.252$ ,  $P<0.001$ ) and D Kt/V ( $r=0.205$ ,  $P<0.001$ ). **CONCLUSIONS** In this study, 103/519 HD patients presented hypoalbuminemia which appeared to be caused mainly by the presence of SIR. Other contributing factors of minor importance seemed to be dietary protein intake and the adequacy of dialysis.

**Key words:** Hemodialysis, Hypoalbuminemia, Systemic Inflammatory Reaction (SIR)

## Βιβλιογραφία

- KAYSSEN GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9:2368–2376
- CHERTOW GM, JOHANSEN KL, LEW N, LAZARUS M, LOWRIE EG. Vintage, nutritional status and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000, 57:1176–1181
- LOCATELLI F, MASTRANGELO F, REDAELLI B, RONCO C, MARCELLI D, LA GRECA G ET AL. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996, 50:1293–1302
- HIROSHIGE K, SONTA T, SUDA T, KANEGAE K, OHTANI A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:1856–1862
- BERGSTROM J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6:1329–1341
- ZIMMERMANN J, HERRLINGER S, PRUY A, METZGER T, WANNER C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999, 55:648–658
- AVRAM MM, MITTMAN N, BONOMINI L, CHATTOPADHYAY J, FEIN P. Markers for survival in dialysis: a seven year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995, 26:209–219
- OWEN WF, LOWRIE EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998, 54:627–636
- KAYSSEN GA, DUBIN JA, MULLER HG, ROSALES LM, LEVIN NW, AND THE HEMO STUDY GROUP. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000, 58:346–352
- KAYSSEN GA, STEVENSON FT, DEPNER TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997, 29:658–668
- KOPPLE JD, LEW NL, LOWRIE EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999, 56:1136–1148
- TARNG DC, HUANG TP, DOONG TI. Improvement of nutritional status in patients receiving maintenance hemodialysis after correction of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1998, 78:253–259
- QURESHI AR, ALVESTRAND A, DANIELSON A, DIVINO-FILHO JC, GUTIERREZ A, LINDHOLM B ET AL. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998, 53:773–782
- KOENING W, SUND M, FROHLICH M, FISCHER HG, LOWEL H, DORLING A ET AL. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999, 99:237–242
- APARICIO M, CANO N, CHAUVEAU P, AZAR R, CANAUD B, FLORY A ET AL. Nutritional status of hemodialysis patients: a French national cooperative study. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14:1679–1686
- ISEKI K, KAWAZOE N, FUKIYAMA K. Serum albumin is a strong predictor of seath in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1993, 44:115–119
- OWEN WF, LEW NL, LIU Y, LOWRIE EG, LAZARUS JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993, 329:1001–1006
- KATO A, ODAMAKI M, TAKITA T, FURUHASHI M, MARUYAMA Y, HISHIDA A. C-reactive protein is a predictor of short-term mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2001, 21:176–178
- FLEISCHMANN E, TEAL N, DUDLEY J, MAY W, BOWER JD, SALAHUDEEN AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999, 55:1560–1567
- KURTNER NG, ZHANG R. Body mass index as a predictor of continued survival in older chronic dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2001, 32:441–448
- LEAVEY SF, McCULLOUGH K, HECKING E, GOODKIN D, PORT FK, YOUNG EW. Body mass index and mortality in “healthier” as compared with “sicker” hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:2386–2394
- FOLEY RN, PARFREY PS, HARNETT JD, KENT GM, MURRAY DC, BARRE PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:728–736
- GOLDWASSER P, MICHEL MA, COLLIER J, MITTMAN N, FEIN PA, GUSIK SA ET AL. Prealbumin and lipoprotein (a) in hemodialysis: Relationships with patient and vascular access survival. *Am J Kidney Dis* 1993, 22:215–225
- YEUN JY, LEVINE RA, MANTADILOK V, KAYSSEN GA. C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000, 35:469–476
- GESUALDO L, PERTOSA G, GRANDALIANO G, SCHENA FP. Cytokines and bioincompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:1622–1626

26. MEMOLI B, POSTIGLIONE L, CIANCIARUSO B, BISESTI V, CIMMARUTA C, MARZANO L ET AL. Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000, 58:417–424
27. HAKIM RM, HELD PJ, STANNARD DC, WOLFE RA, PORT FK, DAUGIRDAS JT ET AL. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996, 50:566–570
28. HERSELMAN M, MOOSA MR, KOTZE TJ, KRITZINGER M, WUIJSTER S. Protein-energy malnutrition as a risk factor for increased morbidity in long-term hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000, 10:7–15
29. RIELLA MC. Malnutrition in dialysis: malnourishment or uremic inflammatory response? *Kidney Int* 2000, 57:1211–1232
30. ISEKI K, TOZAWA M, YOSHI S, FUKIYAMA K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14:1956–1960
31. KAYSEN GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12:1549–1557
32. KAYSEN GA, CHERTOW GM, ADHIKARLA R, YOUNG B, RONCO C, LEVIN NW. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001, 60:333–340
33. LIM VS, KOPPLE JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000, 58:1–10
34. LOWRIE EG, LEW NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990, 5:458–482
35. HAKIM RM, BREYER J, ISMAIL N, SCHULMAN G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994, 23:661–669
36. JAGER KJ, MERKUS MP, HUISMAN RM, BOESCHOTEN EW, DEKKER FW, KOREVAAR JC ET AL. Nutritional status over time in hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12:1272–1279
37. STEIN A, WALLS J. The correlation between Kt/V and protein catabolic rate, a self-fulfilling prophecy. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9:743–745

*Corresponding author:*

P. Kalocheritis, 19 Vas. Othonos street, GR-153 54 Glyka Nera, Athens, Greece