

Instituto Nacional de Nefrología

Dr. Abelardo Buch López

**PROTEINA C REACTIVA ELEVADA E HIPOALBUMINEMIA: SINDROME/COMPLEJO
MALNUTRICION, MICROINFLAMACION CRONICA, ATEROESCLEROSIS: SIGNIFICADO
PRONOSTICO EN PACIENTES HEMODIALIZADOS**

**Elevated C reactive protein and hypoalbuminemia. Complex syndrome: malnourishment. chronic
microinflammation , atherosclerosis: prognosis significance in patients under hemodialysis**

*Dr. Jorge Pérez-Oliva Díaz. Calle O núm. 305 entre tercera y 5ª Ave. Municipio Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 203 8167. jfpolivd@infomed.sld.cu

** Dra. Joanys Martínez Piñeyro. Avenida 31B Edificio 24019. Apto.9 entre 240 y 246. San Agustín, Lisa. Ciudad de La Habana.

***Dr. Francisco Gutiérrez García. Ave. 51 núm. 5221 esquina 56. Playa. Ciudad de La Habana.
insnef@infomed.sld.cu

****Dra. Ma. Esther Raola. Calle 17ª núm. 3205 entre 222 y 226. La Coronela. Lisa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 271 8894. insnef@infomed.sld.cu

***** Dr. Orestes Benítez. Calle 0 núm. 3223. Lawton, 10 de Octubre. Ciudad de La Habana. Teléfono: 6982619. insnef@infomed.sld.cu

*Director Atención Programa Nacional de Enfermedad Renal, Diálisis y Trasplante renal. Especialista Segundo Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar.

**Especialista Primer Grado en Nefrología. Hospital Militar Carlos J. Finlay.

***Especialista Primer Grado en Bioestadística. Asistente.

****Especialista Segundo Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Jefa Departamento hemodiálisis.

*****Profesor Titular. Especialista Segundo Grado en Nefrología. Investigador Titular.

RESUMEN

La mortalidad persiste muy alta en pacientes en hemodiálisis, su principal causa es la cardio-cerebrovascular seguida de la infecciosa.

Existe un estado micro-inflamatorio crónico evidenciado por la elevación de reactantes de fase aguda, entre ellos, la proteína C reactiva, la cual está asociada a la morbi-mortalidad de causa cardiovascular y general en estos enfermos. La hipoalbuminemia es un marcador de malnutrición y un fuerte predictor de todas las causas de morbilidad y mortalidad en hemodiálisis. El objetivo es determinar la posible influencia de la proteína C reactiva y la hipoalbuminemia sobre los resultados de morbi-mortalidad. Se realizó un

estudio observacional analítico, prospectivo, con un seguimiento de 24 meses, cuyo resultado fue un promedio de edad de 46-60 años; el tiempo promedio en hemodiálisis era de 6-16 años. La prevalencia de cifras elevadas de PCR fue de 42,99 %, (IC 95%: 22,42-44,25). Existió una correlación inversa entre las cifras de PCR y la albúmina sérica ($r=-0,30$; $p=0,01$) y una correlación directa entre PCR y la edad ($r=0,27$; $p=0,02$). El tipo de acceso vascular, (PTFE y catéter), guarda relación con los títulos elevados de PCR ($p=0,01$). La mayor hospitalización (55,6 %), ocurrió en enfermos con PCR elevada (OR: 2,50, IC95%: 2,02-3,14). La hipoalbuminemia es un predictor independiente de la mortalidad general (OR: 2,44). La PCR constituyó un predictor independiente de mortalidad cardiovascular (OR: 2,76, IC 95%: 2,25-3,61). En conclusión se determina la influencia de la PCR y de la hipoalbuminemia sobre la morbimortalidad en enfermos en hemodiálisis.

Palabras clave: Proteína C-reactiva, hipoalbuminemia, malnutrición, hospitalización, mortalidad cardiovascular y no cardiovascular, hemodiálisis, enfermedad renal crónica Ve insuficiencia renal crónica Terminal.

ABSTRACT

Mortality is very high in patients with end-stage renal disease. The leading cause of death is cardiovascular disease and sepsis. The presence of micro-inflammation, is evidenced by increased levels the acute-phase proteins (C-reactive protein), has been found to be associated with vascular disease in dialysis patients. Hypoalbuminemia, ascribed to malnutrition, has been one of the most powerful risk factors that predict all-cause and cardiovascular morbidity and mortality in dialysis patients. The purpose of this study was to describe the prognostic significance in haemodialysis patients with this state. The prospectively study in 107 ESRD patients receiving chronic haemodialysis treatment cohort was then followed-up prospectively for 24 month are formulate. The prevalence of high PCR are 42,99 %, (22,42-44,25), of hypoalbuminemia 33,33%, (22,42-44,25), were also independently predictive of cardiovascular hospitalization, hs-CRP (OR: 2,50, IC 95% 2,02-3,14), albumin (OR: 1,50, IC 95% 1,21-2,79), and non cardiovascular hospitalization: tunneled catheter as opposed to a fistula (OR: 11,23, IC 95% 7,42-17,03), hs-CRP (OR: 10,43, IC 95% 6,72-16,17), and were also independently predictive of cardiovascular mortality CRP (OR: 2,79, IC 95% 2,25-3,61), non albumin (OR: 0,80, IC 95% 0,70-0,92), and non cardiovascular hospitalization: tunneled catheter as opposed to a fistula (OR: 9,35, IC 95% 6,43- 11,21). Increased in a single circulating inflammatory proteins (hs-CRP) and decreased the albumin levels predict determine a worse prognosis in hemodialysis patients.

Key words: C-reactive protein, hypoalbuminemia, malnutrition, hospitalization, cardiovascular mortality and general mortality, chronic kidney disease-V, end stage kidney disease.

INTRODUCCION

La morbimortalidad de pacientes en hemodiálisis es muy elevada pese a todos los avances y conocimientos alcanzados en la última década. La primera causa de mortalidad en estos pacientes son las cardio-cerebro-vasculares, tanto internacionalmente como en Cuba, en etapa de diálisis iterada; un paciente tiene una posibilidad de fallecer al menos 100 veces mayor que una persona sin ERC, en especial los más jóvenes.^{1, 2}

La malnutrición es un fenómeno común en los pacientes en hemodiálisis; sin embargo, no una de las principales causas de mortalidad en los mismos.^{3, 4, 5}

En el 2000, Stenvinkel lanza una hipótesis que establece un nuevo y revolucionario enfoque de la desnutrición proteico-energética en el enfermo en diálisis, asociándola estrechamente al fenómeno inflamatorio, y la aterosclerosis como un síndrome específico⁶ y vinculó posteriormente y, de modo directo, la inflamación, a la disfunción endotelial para explicar la elevada tasa de mortalidad cardiovascular en esta población.^{7, 8}

A partir de este momento, se va obteniendo claridad sobre la misma y en el 2003 Kalantar-Zadeh lo refiere como un síndrome o complejo malnutrición-inflamación-caquexia, expresión de la combinación de ambos fenómenos observados frecuentemente en los enfermos en diálisis.⁹

El resumen de los anteriores establece que aquellos pacientes malnutridos presentan un incremento de los fenómenos ateroscleróticos expresados en más eventos y mortalidad cardiovascular, y que los

enfermos cardiopatas cuando presentan de modo acompañante un estado de malnutrición incrementan la susceptibilidad y riesgo a la morbimortalidad cardiovascular.¹⁰

La inflamación en hemodiálisis es multifactorial. La infección clínica condiciona entre 15% a 25% de la mortalidad. Pero está bien identificado que existe un estado proinflamatorio en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, diabéticos y no diabéticos y una tendencia a mantener un fenómeno de respuesta microinflamatoria crónica en los mismos, expresado en la elevación de los reactantes positivos de fase aguda, determinados en la práctica clínica por la proteína C reactiva que marca a las otras citoquinas pro- inflamatorias y en la disminución de los componentes negativos de este proceso, principalmente albúmina y prealbúmina. Las causas de la infección- inflamación están determinadas por el déficit inmunitario, celular y humoral de estos pacientes, la enfermedad causal, el tipo de acceso vascular empleado, y el propio proceder de bioincompatibilidad, condicionado por la hemodiálisis (membrana de diálisis, calidad del agua empleada, etcétera).^{11, 12, 13}

En este trabajo, presentamos un estudio realizado en el Instituto de Nefrología que pone de manifiesto este fenómeno de microinflamación crónica, malnutrición y sus consecuencias en término de prevalencia, morbilidad y mortalidad.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional analítico, prospectivo, para determinar la posible influencia de la proteína C reactiva sobre la morbimortalidad de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento hemodialítico, en el Departamento de Hemodiálisis del Instituto de Nefrología, en octubre del 2002. Los enfermos emplearon dializadores de membrana de polisulfona (FMC) y un Kt/V prescrito >1.3. El seguimiento fue de 24 meses. Todos recibían eritropoyetina humana recombinante cubana.

Se le extrajo la muestra de sangre a 107 pacientes en condiciones de ayunas y prehemodiálisis. En la determinación, aislada, de la Proteína C Reactiva, (de alta sensibilidad), se empleó reactivo de la Roche, para su medición en suero humano (método de ensayo turbidimétrico, cuantitativo de alta sensibilidad). En el resto de las determinaciones bioquímicas y hematológicas se emplearon los reactivos compatibles con un autoanalizador automático Lisa 3 000 y un contador hematológico automatizado.

Se consideró como causa de morbilidad la hospitalización, de causa cardio-vascular, cuando el paciente era ingresado por hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, angina o infarto del miocardio, pericarditis o enfermedad cerebrovascular. Causa no cardiovascular cuando el paciente era ingresado por motivos diferentes a los anteriores mencionados (sepsis sistémica o localizada, descompensación metabólica diabética, cirugía programada, nefrectomía para trasplante renal, etcétera). Se definió como causa de muerte cardiovascular, cuando el paciente fallecía por infarto agudo del miocardio, taponamiento cardíaco, o enfermedad cerebrovascular, y no cardiovascular, cuando el paciente moría por causas diferentes a las cardiovasculares. (Ejemplo: sepsis sistémica, sepsis del sistema nervioso central, hepatopatía, sangramiento digestivo alto, trastornos electrolíticos, etcétera).

Técnicas de procesamiento

La totalidad de la información fue procesada de forma automatizada. Se utilizó el programa estadístico S.P.S.S. versión 8.0. En el caso de las variables cualitativas, fue utilizada la técnica estadística de análisis de distribución de frecuencias. Se estimaron las medias y sus intervalos de confianza poblacionales. Todos los intervalos de confianza fueron construidos con 95 %. Fue utilizado el coeficiente de correlación lineal de Pearson y su prueba de hipótesis ($r = 0$), para determinar la intensidad de la asociación entre cada una de ellas y las cifras de PCR. Se utilizó el *test* de homogeneidad para probar la hipótesis nula de igualdad de las distribuciones de las variables analizadas, en las categorías de la variable PCR. Inicialmente se realizó un análisis univariado, teniendo en cuenta la naturaleza de las variables. En las variables cuantitativas, fueron estimadas las medias y posteriormente comparadas mediante el *test* no paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney. En una segunda etapa, se empleó regresión logística para evaluar el efecto puro sobre la mortalidad de cada una de las variables seleccionadas en el análisis univariado. Para todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se estudió un total de 107 pacientes. El promedio de edad fue de 46-60 años. El tiempo promedio en hemodiálisis era de 6-16 años. En cuanto al género, se observó un predominio del masculino (56,07 %; IC 95 % 44,76-67,21), sobre el femenino (43,93 %; IC 95 % 31,89-52,11).

El promedio de las edades de los pacientes en estudio fue de 46-79 años (IC 95 % 43,05-49,52). En relación con la causa de la enfermedad renal crónica, existió un franco predominio de la hipertensión arterial sobre el resto (33,33 %; IC 95 % 22,42-44,25). Siguió a esta la glomerulopatía (24,0 %; IC 95 % 14,11-33,89), el riñón poliquístico (9,33 %; IC 95 % 2,60-16,07) y la *diabetes mellitus* (5,33 %; IC 95 % 0,13-10,54). En el 13,33 % (5,46-21,21) de los pacientes la causa era no precisada.

El tiempo promedio en hemodiálisis era de 6-16 años. 5,7,20,12

Inflamación y malnutrición

La prevalencia de cifras elevadas de PCR fue de 42,99 % (IC 95 % de 22,42-44,25), como expresión del fenómeno micro-inflamatorio crónico. Nuestros resultados, en cuanto a la alta prevalencia de cifras elevadas de PCR concuerdan con la literatura consultada, donde las cifras elevadas de PCR se encuentran entre 30 % y 50 % de los pacientes en hemodiálisis. Este estado incrementa el catabolismo proteico muscular y predice la mortalidad de causa cardiovascular. (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes en hemodiálisis según cifras de albúmina y valor de la PCR

PCR (n)	Albúmina < 35 (n=47)		Albúmina ≥ 35 (n=60)	
	No.	%	No.	%
≤ 1,5 (57%)	13	25,66	48	80
>1,5 (42,99%)	34	72,34	12	20
	47	43,93	60	56,07

* p < 0,05

La relación entre las cifras de PCR y las de albúmina, se reportan consistentemente en los trabajos sobre este tema. Según estudios realizados existe una intensa correlación inversa entre la albúmina sérica y el conteo de neutrófilos de la serie blanca; este último, al igual que la PCR, es un indicador de infección o de respuesta inflamatoria. Esta relación mencionada hace que la inflamación tenga un efecto negativo sobre la albúmina sérica y cause decremento en las cifras de este indicador nutricional. (Tabla 2).

Tabla 2. Correlación lineal PCR variables estudiadas

Factores	r *	p
Edad	0,23	0,02 ligero
Índice Masa Corporal	-0,325	0,001
Sobre hidratación (D Peso seco > 6 %)	-0,338	0,001
PCR	-0,421	0,000
TGP	-0,217	0,01
Radio TGO/TGP > 1	-0,245	0,01
Creatinina	0,492	0,00
Colesterol	0,253	0,01

* Coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Inflamación y anemia

La concentración sérica de PCR, de amiloide sérico A (AAA), las citoquinas, etcétera, entre otros, marcan la respuesta inflamatoria y predicen las concentraciones de albúmina, así como de algunos hechos clínicos importantes como es una causa clásica de resistencia a la eritropoyetina. Además la ferritina aumenta proporcionalmente al incremento de otras citoquinas.^{17, 18} En nuestros resultados, no encontramos relación entre las cifras de la PCR y las de hematocrito, ni entre la primera y los niveles de albúmina y la dosis de eritropoyetina. (Tabla 2).

Inflamación y enfermedad vascular

Esta interrelación es muy compleja. La injuria endotelial tiene un conocido papel en el desarrollo de la aterosclerosis, determinada por fenómenos infecciosos como la presencia de helicobacter pylori, clamidia, o la dislipidemia que acompaña a estos enfermos, así como la disminución de los factores antioxidantes o el incremento de los niveles de homocisteína y el estrés oxidativo.¹⁹

El primer paso en la comprensión de este fenómeno estuvo dado por el reconocimiento del carácter biorreactor de la membrana bioincompatible del dializador en los resultados de los enfermos en termino de mortalidad,²⁰ y como las bajas dosis de endotoxinas bacterianas recibidas por los pacientes durante el proceder, activaban la cascada del complemento,²¹ lo que produce una respuesta de citoquinas evidenciada en la hemodiálisis en las reacciones agudas de carácter anafiláctico que la acompañan,²² o a largo plazo en el síndrome del túnel del carpo, y en la presencia de Amiloidosis b-microglo-bulina en los quistes óseos yuxta-articulares.²³

Hasta que finalmente se definió la bioincompatibilidad de la diálisis como todo efecto dañino que resulte de la interacción sangre-membrana, o más modernamente a cualquier factor asociado a la técnica dialítica sustitutiva o a condiciones propias del enfermo (incluyendo enfermedad causal, infecciones, vía de acceso etcétera),²⁴ incluyendo la acidosis crónica como activador de la proteólisis tisular.²⁵

Factores vinculados a la hipoalbuminemia como marcadores de la malnutrición

La albúmina es la más importante proteína plasmática y su nivel refleja la síntesis proteica. En la uremia, la acumulación de metabolitos anormales interfieren con la determinación de la albúmina por el bromo cresol verde.²⁶

En la actualidad, se demuestra un riesgo de mortalidad 1.38 veces mayor a partir de concentraciones séricas de albúmina menor de 3.5 g/dL.²⁷ La hipoalbuminemia se puede deber, además, a causas clínicas: alteraciones hepáticas, síndrome nefrótico, etcétera). En 1995, Campbell alerta cómo la sobrehidratación o hemodilución prediálisis influenciaba sobre los niveles de las concentraciones de albúmina detectados.²⁸

En 2000-2001, aparece la iniciativa para la mejoría de los resultados en diálisis, dedicada al tema de la nutrición en la enfermedad renal crónica V / insuficiencia renal crónica terminal (ERC-V/IRC-T), estableciendo las reco-mendaciones para evitar la desnutrición proteico-energética desde la etapa de prediálisis y que los niveles de albuminemia menores de 3.5 g/dL (35 g/L) se acompañaban de riesgo incrementado de morbimortalidad, por lo que vuelve a ratificarse para la práctica clínica que la hipoalbuminemia es un marcador nutricional.²⁹

Nuestros resultados son similares a dichos reportes, de ellos con hipoalbu-minemia 72,93%; es decir, malnutrición tipo II vinculada al fenómeno inflama-torio crónico que acompaña a la hemodiálisis y con malnutrición tipo I proteico-energética 25,66%.^{6, 9, 12}

Inflamación y malnutrición como predictores de morbimortalidad

Un total de 16 pacientes fueron hospitalizados: 9 (56,25%) por causa cardio-vascular y 7 (43,75%) no cardiovascular. Se encontró asociación estadís-ticamente significativa entre mayor hospitalización, causa de hospitalización y PCR. Entre la PCR y la causa de muerte general y no cardiovascular no se encontró relación. Estudios recientes han mostrado que la respuesta inflamatoria y el estado nutricional son predictores independientes de hospitalización en pacientes en hemodiálisis. Los valores elevados de PCR en pacientes bajo tratamiento hemodialítico se encuentran asociados con elevada morbimortalidad cardiovascular y malnutrición.³⁰ (Tabla 3).

Tabla 3. Razón de Intervalo de confianza a95 % de hospitalización. Estimados por regresión logística

HOSPITALIZACION	OR	IC 95 %
CARDIOVASCULAR		
PCR	2,50	2,02-3,14
Albúmina	1,50	1,21-2,79
Hematocrito	1,08	0,51-2,11
NO CARDIOVASCULAR		
Catéter como Vía de Acceso Vascular	11,23	7,42-17,03
PCR	10,43	6,72-16,17

En estudios realizados, se ha confirmado que la inflamación crónica contribuye a acelerar la aterosclerosis y que las citoquinas pro-inflamatorias (como IL 6 y TNF-a) y los reactantes de la fase aguda (como la PCR y el fibrinógeno), lo hacen directamente. Por otra parte, investigaciones recientes sugieren que los pacientes con IRC en estadio terminal presentan estrés oxidativo incrementado, el cual se encuentra intensamente asociado con la inflamación crónica y es un factor importante en el desarrollo de disfunción endotelial y aterogénesis. La función endotelial normal es fundamental para mantener la homeostasia cardiovascular, cuando esto no ocurre se produce una serie de trastornos que llevan a eventos cardiovasculares.³¹

En cuanto a la mortalidad, 9 pacientes fallecieron durante el seguimiento, 1 (11,11%) de causa cardiovascular y 8 (88,99%) no cardiovascular. (Tabla 4). Consistente con lo que reporta la literatura, la albúmina se mantuvo en los tres análisis de regresión logística. En estudios realizados en los Estados Unidos, 16 se reporta una intensa asociación, inversa, entre la mortalidad y los valores de la albúmina. Se plantea que los cambios en las concentraciones séricas de este indicador también se hallan asociados con la mortalidad. La hipoalbuminemia se encuentra relacionada con la mortalidad total y cardio-vascular de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, se realicen hemodiálisis o sean tratados mediante diálisis peritoneal; como se explicaba con anterioridad, su causa es la respuesta a la inflamación o evidentemente una inadecuada nutrición.

Tabla 4. Razón de ODDS, Intervalo de confianza a 95 % de fallecer. Estimados por regresión logística

MORTALIDAD	OR	IC 95 %
CARDIOVASCULAR		
Albúmina	0,80	0,70-0,92
PCR	2,79	2,25-3,61
NO CARDIOVASCULAR		
Catéter como Vía de Acceso Vascular	9,35	6,43- 11,21
Albúmina	2,44	2,13-2,79
Hematocrito	1,12	0,73-2,37
GENERAL		
Albúmina	1,60	1,11-2,39
Catéter	5,85	4,87-6,85

Referidos a la influencia de la PCR en la mortalidad cardiovascular, nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por diferentes autores.³²

Las cifras elevadas de PCR es un potente predictor de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.

Asimismo, se pone de manifiesto tanto para la hospitalización como para la mortalidad el empleo de catéter transitorio o tunelizado *versus* la vía de elección de la fístula nativa, ya reportado internacionalmente.³³

CONCLUSIONES

Como conclusión de este trabajo se pone de manifiesto una prevalencia elevada de Proteína C reactiva en este grupo de enfermos, así como de la hipoalbuminemia, expresión ambas del síndrome/complejo malnutrición, micro-inflamación crónica, como predictores de eventos clínicos y de mortalidad en pacientes hemodializados, aún luego de su determinación aislada como se reporta internamente.³⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis.* 32,5, (3):S112-S119;1998.
- 2.-Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet.* 356:147-152 (C); 2000.
- 3.- US renal data system. USRDS 2007 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, md: national institutes of health, national institute of diabetes and digestive and kidney diseases: <http://www.thekidney.org>.
- 4.- [Cusumano AM](#), [Di Gioia C](#), [Hermida O](#), [Lavorato C](#). [Latin American Registry of Dialysis and Renal Transplantation](#). The Latin American Dialysis and Renal Transplantation Registry Annual Report 2002. *Kidney Int Suppl.* (97):S46-52; 2005.
- 5.- Pérez-Oliva JF, Pérez Campa R, Herrera R, Almaguer M, Mármol A. Current status in ESKD in Cuba. *Nefrología Española.* 25 (6): 234-237;2005.
- 6.- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 15: 953-960;2000.
- 7.- Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation – is there a link ? *Nephrol Dial Transplant.* 16:1968-1971;2001.
- 8.- Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome—the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 17 Suppl. 11: 28-31;2000.
- 9.-Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, Avram M, Kopple J. Malnutrition–inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 42(5):864-81; 2003.
- 10.- Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matías M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 98: 731-733;1998.
- 11.- Clark GH, Fraser CG. Biological variation of acute phase proteins. *Ann Clin Biochem.* 30:373-376; 1993.
- 12.- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 55:648-658;1999.
- 13.- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.*24:149-155;1991.
- 14.- Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Nephrol Dial Transplant.*17 (8): 33-41, 40;2002.
- 15.- Kaysen GA. Inflammation nutritional state and outcome in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 78: 832-838; 2001 Feb.;Pifer P, McCulloough FK, Port DA, Bradley J, Maroni PJ. *et al.* Mortality riskin

hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney International*. 62: 2238-2245; 2002.

16.- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 35:469-476; 2000.

17.- Stenvinkel P, Barany P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*. 17 (5): 32-39; 2002.

18.-Szymanski N. Infection and inflammation in dialysis patients: Impact of the laboratory parameters and anemia. Case study of the anemic patient. *Nephrol Nurs J*. 28 (3):337-40; 2001.

19.- Danielski M, Tkizler TA, McMonagle E, Kane JC, Pupim L, Morrow J. *et al*. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Kidney Blood Press Res*. 26 (3): 185-91; 2003.

20.- Hakim RM. Influence of dialysis membrane on outcome of ESRD patients. *Am J Kidney Dis*. 32: S71-S75;1998.

21.- Neber C, Stummvoll HK, Passon S, Falkenhagen D. Monocyte activation and humoral immune response to endotoxins in patients receiving on-line hemodiafiltration therapy *Int J Artif Organs*. 21: 335-340;1998.

22.-Verresen L, Waer M, Vanrenterghem Y, Michielsen P. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet*. 336:1360-1362; 1990; Jaber BL, Pereira BJG. Dialysis reactions. *Semin Dial*. 10:158-165; 1997.

23.- Van Ypersèle de Strihou C, Jadoul M, Malgehem B, Jamart J. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. Effects of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int*. 39:1012-1019; 1991.

24.- Chanard J, Lavaud S, Randoux Ch, RieuPhNew insights in dialysis membrane biocompatibility: relevance of adsorption properties and heparin binding *Nephrol Dial Transplant*.18 (2):252-7; 2003.

25.- Micht WE, Robert H. Mechanism causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr*. 67: 359-366; 1998.

26.- Mabushi H, Nakasashi H. Underestimation of serum albumin by the brom cresol purple method and a major endogenous ligand in uremia. *Clin Chim Acta* . 167: 89-96; 1987.

27.-Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis*. (3):2004; Kaysen GA. Biological basis of the hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 9 (12):2368-76;1998.

28.- Campbell NCR, Purchase LH, Longerich LL, Gault H. Prediction of reduction in predialysis concentrations due to interdialysis weight gain. *Nephron*. 71: 65-74; 1995.

29.- Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 35, 6(2):S1-140; 2000.

30.- Treleaven DJ, Churchill DN. C-reactive protein in hemodialysis patients as a predictor of cardiac events. *Am J Kidney Dis*. 42 (3): 551-60; 2003.

31.- Danielski M, Tkizler TA, McMonagle E, Kane JC, Pupim L, Morrow J. *et al*. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Kidney Blood Press Res*.26 (3): 185-91;2003.

32.- Bayes B, Cruz Pastor M, Bonal J, Junca J, Hernandez JM, Riutort N. *et al*. Homocysteine, c-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*.18: 106-112; 2003.

33.- LaClair R, O'Neal K, Ofner S, Sosa MJ, Labarrere CA, Moe SM Precision of biomarkers to define chronic inflammation in CKD. *Am J Nephrol.* 28(5):808-12; 2008.

34.- Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui SF, Li PK, Sanderson J. Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *Am Soc Nephrol.* 14(7):1871-9;2003.