



Prevalence of the protein - energy wasting syndrome and malnutrition among patients undergoing hemodialysis in Vilnius city clinical hospital.

Viktorija Belogorceva¹, Dainora Kubiliūtė², Elita Gruodytė^{1,2}

¹ Vilnius University, faculty of medicine, Vilnius, Lithuania

² Department of Nephrology, Vilnius city clinical hospital, Vilnius, Lithuania

ABSTRACT

Background: protein – energy wasting syndrome and malnutrition are common among patients undergoing hemodialysis, however these conditions are rarely examined and diagnosed. Protein and energy supply deficiency in these patients lead to higher morbidity and mortality risk. Therefore it is crucial to suspect and treat these conditions as soon as possible.

The aim of this research: To evaluate the prevalence of protein – energy wasting syndrome in patients undergoing hemodialysis in Vilnius city clinical hospital, nephrology department for dialysis and to analyze the possible links of malnutrition’s criteria with other laboratory blood findings.

Materials and methods: 30 stable patients were included into the research. Clinical data was collected from the documentation of the out-patient hemodialysis and bioelectrical impedence analysis. Laboratory blood tests were evaluated. Patients were divided into groups, according to the malnutrition criteria: albumin, cholesterol, body mass index, weight changes over the last six months.

Results: According to the malnutrition’s criteria by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism: BMI < 23 kg/m², albumin < 38 g/l, cholesterol < 2,6 mmol/l, weight loss > 5% in 3 months or > 10% in 6 months - there were no patients who matched all these criteria. Patients with lower albumin levels had higher CRP concentrations and shorter duration of hemodialysis therapy (in months). Patients, treated with longer hemodialysis sessions, had higher creatinine and urea levels. 8 patients (36,4%) out of 22 (8 patients were excluded, because they started dialysis later than 6 months ago) lost weight and 14 (63,6%) gained weight. In patients, who lost weight, PTH was significantly lower.

Conclusions: None of the patients treated in Vilnius city clinical hospital met the criteria of protein – energy wasting syndrome or malnutrition. The links between malnutrition’s criteria and laboratory blood tests are similar to the results of previously published researches.

Key words: hemodialysis, protein – energy wasting syndrome, malnutrition.

Baltymų netekimo sindromo ir mitybos nepakankamumo paplitimas tarp hemodializuojamų pacientų Vilniaus Miesto Klinikinėje Ligoninėje

Viktorija Belogorceva¹, Dainora Kubiliūtė², Elita Gruodytė^{1,2}

¹ Vilniaus Universitetas Medicinos Fakultetas, Vilnius, Lietuva

² Nefrologijos skyrius, Vilniaus Miesto Klinikinė Ligoninė, Vilnius, Lietuva

Įvadas: Baltymų netekimo sindromas ir įvairaus laipsnio mitybos nepakankamumas yra dažnos, tačiau retai tiriamos ir nustatomos būklės hemodializuojamiems pacientams. Baltymų ir energijos atsargų trūkumas tokiems pacientams lemia didesnę sergamumo ir mirštamumo riziką, todėl yra svarbu anksti įtarti ir gydyti šias būkles.

Tyrimo tikslas: Įvertinti Vilniaus miesto klinikinės ligoninės nefrologijos skyriaus dializių poskyrio ambulatoriškai dializuojamų pacientų mitybinę būklę (baltymų netekimo sindromą) ir išanalizuoti baltymų netekimo sindromo rodiklių sąsajas su kraujo laboratoriniais rodikliais.

Tyrimo medžiaga ir metodai: Į tyrimą įtraukta 30 stabilių, ūmia infekcija nesergančių pacientų, kuriems ambulatoriškai atliekama hemodializė. Klinikiniai duomenys buvo renkami iš hemodializės kortelių ir ambulatorinių pacientų ligos istorijų. Tyrimo metu vertinti laboratoriniai kraujo rodikliai, rodantys mitybos nepakankamumą: albuminas (g/l), cholesterolis (mmol/l), taip pat kiti kraujo rodikliai. Pacientų mitybinės būklės vertinimui buvo panaudotas bioimpedanso tyrimas, iš kurio nustatyti antropometriniai rodikliai, analizuotas pacientų svorio kitimas pusės metų laikotarpyje. Pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal mitybos nepakankamumą rodančius kriterijus: albumino ir cholesterolio kiekį kraujyje, kūno masės indeksą (KMI), svorio kitimą pusės metų laikotarpyje. Duomenys apdoroti Microsoft Excel ir IBM SPSS® programomis. Statistiškai reikšmingas skirtumas vertintas, kai $p < 0,05$.

Rezultatai: VMKL dializių poskyryje nėra pacientų, kurie atitiktų ISRNM (*International Society of Renal Nutrition and Metabolism*) rekomenduojamus šiuos mitybos nepakankamumo kriterijus: albuminas < 38 g/l, cholesterolis $< 2,6$, KMI < 23 kg/m² ir kūno svorio netekimas > 5 % per 3 mėn. arba > 10 % per 6 mėn.. Pacientams, kuriems nustatytas mažesnis albumino kiekis, nustatyti aukštesni C-reaktyviojo baltymo (CRB) rodikliai ir jiems būdinga trumpesnė dializės taikymo trukmė (mėnesiais). Pacientams, kuriems taikytas ilgesnis dializės procedūros režimas, nustatytos aukštesnės kreatinino ir šlapalo koncentracijos kraujyje. Iš 22 pacientų (likusiems 8 pacientams dializė pradėta taikyti vėliau nei prieš pusę metų) per pusę metų 8 pacientai svorio neteko (36,4 proc.) ir 14 (63,6 proc.) svorio priaugo (matuotas svoris po hemodializės procedūros). Svorio netekusiųjų grupėje nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė parathormono (PTH) koncentracija.

Išvados: VMKL dializių poskyryje gydomiems pacientams baltymų netekimo sindromas ar mitybos nepakankamumas nenustatytas. Tyrimo rezultatuose atsispindėjusios mitybos nepakankamumo rodiklių sąsajos su kitais laboratoriniais rodikliais, dializės procedūrą apibūdinančiais kriterijais yra panašios į kitose šalyse publikuotų tyrimų rezultatus.

Raktažodžiai: hemodializė, baltymų netekimo sindromas, mitybos nepakankamumas.

Įvadas

Dializuojamiems pacientams dažnai nustatomas baltymų ir energijos atsargų trūkumas. 2009 metais Tarptautinė inkstų mitybos ir medžiagų apykaitos draugija (*International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)*) pasiūlė baltymų netekimo sindromo terminą norint aprašyti kūno baltymų masės ir energijos atsargų netekimą terminaline inkstų liga sergantiems pacientams (1). Remiantis tyrimų duomenimis apie 20-50 proc. hemodializuojamų pacientų nustatomas baltymų netekimo sindromas. Daugumai pacientų registruojamas lengvas arba vidutinis baltymų netekimo sindromas, apie 10 proc. – sunkus. Baltymų netekimo sindromas lėtine inkstų liga (LIL) sergančiųjų tarpe siejamas su aukštesniais sergamumo ir mirštamumo rodikliais. Ankstyvas mitybos nepakankamumo įtarimas ir gydymas yra būtini siekiant pagerinti pažengusia lėtine inkstų liga sergančiųjų ir hemodializuojamų pacientų išėjimą (2).

Mitybos nepakankamumas vertinamas pagal fizinio ištyrimo ir laboratorinių tyrimų rezultatus. Fizinio ištyrimo metu vertinamas kūno masės indeksas (KMI) ir svorio netekimas (1). KMI riba, nurodanti baltymų netekimo sindromą nėra visiškai aiški. Tarptautinė inkstų mitybos ir medžiagų apykaitos draugija (*ISRNM*) rekomenduoja dializuojamiems pacientams KMI < 23 kg/m² kaip slenkstinę vertę diagnozuojant baltymų netekimo sindromą. Šios ribinės vertės tikslumas kinta priklausomai nuo rasės ir etninės grupės, pavyzdžiui, tokia KMI vertė nenurodo patologinės būklės Pietryčių Azijos populiacijoje

(3-4). Neplanuotas svorio netekimas arba KMI sumažėjimas nurodo baltymų netekimo sindromą dializuojamiems pacientams. Remiantis ISRNM neplanuotas kūno svorio sumažėjimas 5 proc. per 3 mėn. arba 10 proc. per 6 mėn. rodo baltymų netekimo sindromą (5).

Laboratorinio ištyrimo metu vertinamas albuminas, kraujo šlapalo azoto koncentracija (*blood urea nitrogen (BUN)*) prieš dializę ir po dializės. BUN rodiklis matuojamas kartą per mėnesį ir yra naudojamas baltymų azoto apykaitos (*protein nitrogen appearance (PNA)*) rodiklio apskaičiavimui (1). Serumo albumino koncentracija yra plačiai naudojamas rodiklis siekiant įvertinti lėtine inkstų liga sergančiųjų mitybos būklę. Žema serumo albumino koncentracija yra vienas iš reikšmingiausių veiksnių, lemiančių išėjimą lėtine inkstų liga sergančiųjų ir dializuojamųjų pacientų grupėje (6-8). Tačiau reikėtų nepamiršti, kad albumino kiekis kraujyje gali sumažėti ir dėl priežasčių, nesusijusių su mityba, tokių kaip uždegimo, ūminio ar lėtinio streso, hiperhidracijos, albumino netekimo su šlapimu arba į peritoninę ertmę, acidemijos (9-11). Kartais gali būti sunku nustatyti, ar mitybos komponentas, ar kiti, su mityba nesusiję, veiksniai, lemiantys hipalbuminemiją, yra atsakingi už didesnę mirštamumą lėtine inkstų liga sergančiųjų ir dializuojamų pacientų grupėje (1). Serumo albuminas < 38 g/l yra rekomenduojamas kriterijus diagnozuojant baltymų netekimo sindromą, tačiau reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad ši riba nėra patvirtinta (12). Tikslesnės ir patikimesnės ribos nustatymui reikalingos papildomos studijos. Mitybos nepakankamumą

turintiems pacientams dažnai nustatomas mažėjantis BUN (kraujo šlapalo azotas) rodiklis. Žemas BUN prieš dializę yra siejamas su padidėjusiu mirštamumu (13). BUN vertė priklauso ne tik nuo baltymų suvartojimo, bet ir nuo liekamosios inkstų funkcijos ir dializės efektyvumo. PNA (baltymų azoto apykaitos rodiklis) yra skaičiuojamas remiantis dviejų dializių BUN rodikliais prieš ir po dializės. Efektyviai dializuojamų pacientų grupėje PNA < 1,2 g/kg/d rodo mažą mitybinių medžiagų suvartojimą (1).

Yra siūloma keletas kriterijų baltymų netekimo sindromo diagnostikoje, tačiau šių kriterijų naudojimas nėra rekomenduojamas kasdieninėje klinikinėje praktikoje, nes šie kriterijai nėra patvirtinti diagnozuojant baltymų netekimo sindromą ir jų nauda gerinant klinikinę išėitį nėra įrodyta. Baltymų netekimo sindromo diagnostika yra paremta progresuojančiu KMI (kūno masės indeksas), serumo albumino koncentracijos ir PNA mažėjimu. Baltymų netekimo sindromo diagnostikoje yra svarbesnis šių rodiklių stebėjimas dinamikoje, o ne apibrėžtos slenkstinės ribos. Papildomai galima vertinti šiuos rodiklius: prealbuminą, serumo transferiną, serumo cholesterolį, serumo kreatininą, liemens-klubų apimties santykį, raumenų jėgą (1). 2015 metų amerikiečių apžvalgoje minimi 4 ISRNM kriterijai, kuriais remiantis siūloma diagnozuoti baltymų netekimo sindromą: 1) serumo biocheminiai rodikliai, 2) mažas kūno svoris, sumažėjusi kūno riebalų masė, svorio netekimas, 3) sumažėjusi kūno raumenų masė, 4) sumažėjęs mitybinių medžiagų suvartojimas (1 lentelė) (14). Bent 3 kriterijai iš 4 (bent vienas rodiklis kiekvienoje iš kategorijų) privalo būti nustatyti siekiant diagnozuoti baltymų netekimo sindromą dėl lėtinės inkstų ligos.

Darbo tikslas

Įvertinti Vilniaus miesto klinikinės ligoninės Nefrologijos skyriaus Dializių poskyrio ambulatoriškai dializuojamų pacientų mitybinę būklę (baltymų netekimo sindromą) ir išanalizuoti baltymų netekimo sindromo rodiklių sąsajas su kraujo laboratoriniais rodikliais.

Tyrimo medžiaga ir metodai

2018 metų gegužės-birželio mėnesį Vilniaus miesto klinikinės ligoninės Dializių poskyryje atliktas skerspjūvio tyrimas. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems ambulatoriškai atliekama hemodializė. Ištirta 30 stabilių, ūmia infekcija nesergančių pacientų, iš jų 21 vyras (70%) ir 9 moterys (30%), jauniausias 28 metų, vyriausias 89 metų, amžiaus vidurkis 65,5 metų (SD – 14,7 metų). Vidutinė gydymo trukmė hemodialize 28,5 mėnesio (SD=32,5 mėnesio), trumpiausia – 1 mėnuo, ilgiausia – 120 mėnesių. Iš 30 pacientų 6 pacientams (20%) buvo parinktas 3 valandų hemodializės procedūros režimas, 13 pacientų (43,3%) – 3,5 valandų dializės režimas, 11 pacientų (36,7%) – 4 valandų režimas. Klinikiniai duomenys buvo renkami iš hemodializės kortelių ir ambulatorinių pacientų ligos istorijų. Tyrimo metu vertinti gegužės mėnesį atlikti laboratoriniai kraujo rodikliai, rodantys galimą dializuojamų pacientų mitybos nepakankamumą: albuminas (g/l), cholesterolis (mmol/l), taip pat kiti kraujo rodikliai – hemoglobinas (g/l), elektrolitai (kalis, natrias, kalcis, fosforas) (mmol/l), kreatininas (μmol/l), šlapalas (mmol/l), PTH (parathormonas) (pmol/l), CRB (C-reaktyvusis baltymas) (mg/l). Pacientų mitybinės būklės vertinimui buvo panaudotas bioimpedanso tyrimas, iš kurio nustatyti šie pacientų rodikliai: svoris (kg), ūgis (m), KMI (kg/m²), „sausas“ kūno svoris (kg), kūno riebalų masė (%). Iš pacientų dializės kortelių buvo gauti duomenys apie pacientų svorį po

dializės procedūrų prieš 3 ir prieš 6 mėnesius, analizuotas pacientų svorio kitimas pusės metų laikotarpyje. Iš pacientų ligos istorijų buvo gauti duomenys apie pacientų pakaitinės inkstų terapijos priežastį (terminalinės inkstų ligos priežastį), gretutines ligas. Hemodializuojamų pacientų mitybos nepakankamumo vertinimui buvo palygintos grupės pagal albumino kiekį kraujyje: 1) < 38 g/l ir 2) > 38 g/l, pagal KMI (kūno masės indeksą): 1) < 23 ir 2) > 23 (kg/m²), pagal cholesterolio kiekį kraujyje: 1) $< 2,6$ (mmol/l) ir 2) $> 2,6$ (mmol/l). Ribinės vertės, pagal kurias buvo sudarytos pacientų grupės, buvo parinktos atsižvelgiant į Tarptautinės inkstų mitybos ir medžiagų apykaitos draugijos (*International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)*) rekomendacijas. Papildomai pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal mitybos nepakankamumą: 1) pacientai, kurių albumino kiekis kraujyje < 38 g/l, KMI < 23 kg/m² ir cholesterolis $< 2,6$ mmol/l (tikėtinas mitybos nepakankamumas) ir 2) pacientai, kurių albumino kiekis kraujyje > 38 g/l, KMI > 23 kg/m² ir cholesterolis $> 2,6$ mmol/l (mitybos nepakankamumo nėra). Suskirsčius pacientus į šias grupes, buvo analizuojami skirtumai tarp grupių, tirtas ryšys tarp mitybos nepakankamumo ir kitų laboratorinių kraujo rodiklių, bioimpedanso duomenų, svorio kitimo per pusę metų. Taip pat pacientai buvo suskirstyti pagal lytį. Analizuoti minėtų rodiklių skirtumai tarp lyčių. Norint iširti, ar mitybos nepakankamumo rodmenims (albumino kiekiui, cholesteroliui, KMI, svorio kitimui) ir kitiems laboratoriniams rodikliams turi įtakos dializės procedūros trukmė, pacientai buvo suskirstyti į 3 grupes pagal dializės procedūros trukmę: 1) 3 valandos, 2) 3.5 valandos 3) 4 valandos. Siekiant iširti, ar dializės taikymo trukmė (metais) sietina su mitybos

nepakankamumu, buvo sudarytos pacientų grupės pagal dializės taikymo trukmę: 1) < 4 metų, 2) 4-8 metai 3) > 8 metų.

Statistinė analizė

Kokybiniams rodikliams aprašyti naudota skaitmeninė ir procentinė išraiška, kiekybiniams rodikliams, esant normaliam skirstiniui, – aritmetinis vidurkis ir standartinis nuokrypis, esant nenormaliam skirstiniui, – mediana, minimali ir maksimali reikšmė. Skirtumui įvertinti, kai lyginamos dvi grupės, kurių lyginamieji kintamieji pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, tarp kiekybinių duomenų naudotas Stjudent'o t testas, tarp kokybinių – Chi kvadratas. Kelių grupių vidurkiams palyginti taikyta dispersinė analizė (ANOVA). Daugumoje atvejų, dėl nedidelės imties buvo taikomi neparametriniai testai: skirtumo vertinimui tarp dviejų grupių taikytas Mann-Whitney testas, tarp daugiau negu dviejų grupių – Kruskal-Wallis testas. Koreliacijai vertinti naudotas Pearson'o koreliacijos koeficientas. Kintamųjų, pasiskirsčiusių ne pagal normalųjį skirstinį, koreliacijai vertinti naudotas Spearman'o koeficientas. Skirtumas laikytas statistiškai patikimas, kai $p < 0,05$. Statistinei analizei atlikti naudotas SPSS 24.0 duomenų paketas.

Rezultatai

Tiriamoje imtyje dažniausia terminalinės inkstų ligos (pakaitinės inkstų terapijos) priežastis – hipertenzinė nefropatija – 12 atvejų (40 proc.). Kitos dializės priežastys ir jų dažniai pateikti 2-oje lentelėje. Dažniausios gretutinės ligos tarp hemodializuojamų pacientų: pirminė arterinė hipertenzija (70 proc.), koronarinė širdies liga (KŠL) (46,7 proc.), lėtinis širdies nepakankamumas (43,3 proc.) (2 lentelė).

Nustatyta, kad iš visų tiriamųjų 11 pacientų (36,7 proc.) albumino kiekis kraujyje buvo < 38 g/l, 19 pacientų (63,3 proc.) - > 38 g/l. Palyginus šias dvi grupes statistiškai reikšmingai skiriasi dializės taikymo trukmės vidurkis (mėnesiais): ilgesnį laiką dializuojamiems pacientams nustatytas didesnis albumino kiekis kraujyje (1-oje grupėje (albumino kiekis < 38 g/l), gydymo dialize trukmės vidurkis – 12,9 mėnesių (SD = 14,09), 2-oje grupėje (albumino kiekis > 38 g/l) – 37,5 mėnesių (SD = 36,9)), skirtumas statistiškai reikšmingas ($p = 0,014$) (3 lentelė). Statistiškai reikšmingai ($p = 0,037$) tarp grupių pagal albumino kiekį kraujyje skiriasi C-reaktyviojo baltymo kiekis: 1-oje grupėje (albuminas < 38 g/l) išmatuoto CRB kiekio vidurkis – 31,8 mg/l (SD = 33,9), 2-oje grupėje (albuminas > 38 g/l) CRB kiekio vidurkis – 9,4 mg/l (SD = 13,1). Didesnį albumino kiekį kraujyje turintys hemodializuojami pacientai turi žemesnį uždegiminį CRB rodiklį (3 lentelė). Nustatyta, kad 8 pacientai (26,7 proc.) turi KMI < 23 kg/m², 22 pacientai (73,3 proc.) turi KMI > 23 kg/m². Statistiškai reikšmingai tarp grupių (KMI < 23 kg/m², KMI > 23 kg/m²) skiriasi: kreatinino kiekis kraujyje ($p = 0,024$) ir kūno riebalų masė proc. ($p < 0,001$) (3 lentelė). Palyginti grupes pagal cholesterolio kiekį kraujyje (cholesterolis $< 2,6$ mmol/l ir cholesterolis $> 2,6$ mmol/l) nepavyko, nes visų hemodializuojamų pacientų cholesterolis nustatytas $> 2,6$ mmol/l. Nustatyta, kad VMKL dializės poskyryje nėra nei vieno paciento, kuris tenkintų visus šiuos kriterijus: KMI < 23 kg/m², albuminas < 38 g/l ir cholesterolis $< 2,6$ mmol/l. Nustatyti du pacientai iš 30 (6,7 proc.), kurių KMI < 23 kg/m² ir albuminas < 38 g/l. Statistiškai reikšmingų kintamųjų skirtumų tarp šių dviejų pacientų ir likusių nenustatyta. Statistiškai patikimi rezultatai gauti tarp lyčių: moterims nustatytas reikšmingai didesnis kūno masės

indeksas ($p = 0,04$), vidutinis cholesterolio kiekis kraujyje ($p = 0,03$) ir vidutinis kūno riebalų masės proc. ($p < 0,001$) (3 lentelė). Palyginus grupes pagal dializės procedūros trukmę (3, 3,5 ir 4 valandos) nustatyta: taikant ilgesnį dializės režimą nustatomos didesnės kreatinino ir šlapalo koncentracijos kraujyje. Statistiškai reikšmingas skirtumas grupėse tarp 3 ir 4 valandų (kreatinino $p = 0,02$, šlapalo $p = 0,047$) ir grupėse tarp 3,5 ir 4 valandų (kreatinino $p = 0,03$). Tarp grupių pagal dializės procedūros trukmę mitybos nepakankamumą rodantys kintamieji - albuminas, cholesterolis, KMI, „sausas“ kūno svoris statistiškai patikimai nesiskiria. Palyginus grupes pagal dializės taikymo trukmę (< 4 metai, 4-8 metai, > 8 metai) statistiškai reikšmingų skirtumų nerasta. Mitybos nepakankamumą rodantys kintamieji (albuminas, cholesterolis, KMI, „sausas“ kūno svoris) tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskiria. Vertinant dializuojamų pacientų svorio kitimą per pusę metų nustatyta, kad iš 22 pacientų (likusiems 8 pacientams dializė pradėta taikyti vėliau nei prieš pusę metų, todėl jie nebuvo įtraukti) 8 svorio neteko (36,4 proc.) ir 14 (63,6 proc.) svorio priaugo (matuotas svoris po hemodializės procedūros) (1 grafikas). Maksimalus svorio priaugis – 10 kg, maksimalus svorio netekimas – 3,6 kg. Iš tų pacientų, kurie per pusę metų svorio neteko, nei vienam nenustatytas svorio sumažėjimas > 5 proc. per 3 mėnesius arba > 10 proc. per 6 mėnesius. Vidutinė svorio skirtumo (svoris₀-svoris prieš 3 mėnesius) reikšmė – 0,38 kg, vidutinė svorio skirtumo (svoris prieš 3 mėnesius – svoris prieš 6 mėnesius) reikšmė – 0,76 kg, vidutinė svorio skirtumo (svoris₀ – svoris prieš 6 mėnesius) reikšmė – 0,8 kg. Statistiškai reikšmingai grupėse pagal svorio pokytį skiriasi parathormono (PTH) konc. kraujyje ($p = 0,024$): svorio netekusiųjų grupėje

vidutinė PTH konc. – 19,07 mmol/l (SD = 8,44), svorio priaugusiųjų - 54,09 mmol/l (SD = 46,92). Statistiškai reikšmingos koreliacijos nustatytos tarp: albumino ir hemoglobino konc. kraujyje – vidutinė tiesioginė koreliacija ($p = 0,046$, $r = 0,368$), albumino ir CRB – vidutinė atvirkštinė

koreliacija ($p = 0,008$, $r = -0,472$), tarp cholesterolio ir hemoglobino - vidutinė tiesioginė koreliacija ($p = <0,001$, $r = 0,603$), tarp albumino konc. ir dializės trukmės (mėnesiais) – vidutinė tiesioginė koreliacija ($p = 0,024$, $r = 0,410$).

Serumo biocheminiai rodikliai	Albumino koncentracija < 38 g/l
	Prealbumino (transtiretino) koncentracija < 0,3 g/l
	Cholesterolio koncentracija < 2,6 mmol/l
Kūno masė	KMI < 23 kg/m ²
	Nesavanoriškas kūno svorio sumažėjimas 5% per 3 mėnesius arba 10% per 6 mėnesius
	Kūno riebalų masė < 10%
Raumenų masė	Raumenų masės sumažėjimas 5% per 3 mėnesius arba 10% per 6 mėnesius
	Sumažėjęs MUAC (mid-upper arm circumference) plotas > 10% lyginant su 50 referentinės populiacijos procentiliu
	Kreatinino koncentracija kraujyje
Mitybinių medžiagų suvartojimas	Žemas baltymų suvartojimas < 0,8 g/kg per dieną 2 mėnesius dializuojamiems pacientams arba < 0,6 g/kg per dieną pacientams, kuriems nustatyta LIL (lėtinės inkstų ligos) 2-5 stadija
	Žemas energijos suvartojimas < 25 kcal/kg per dieną 2 mėnesius

1 lentelė. Tarptautinės inkstų mitybos ir medžiagų apykaitos draugijos (International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)) kriterijai, kuriais remiantis siūloma diagnozuoti baltymų netekimo sindromą.

Dializės priežastys	Pacientų skaičius (n, %)
Diabetinė nefropatija	6 (20%)
Hipertenzinė nefropatija	12 (40%)
Lėtinis glomerulonefritas	6 (20%)
Lėtinis pielonefritas	5 (16,7%)
Lėtinis intersticinis nefritas	3 (10%)
Obstrukcinė nefropatija	1 (3,3%)
Kontrastinė nefropatija	1 (3,3%)
Nepatikslinta	2 (6,7%)
Gretutinės ligos	
Cukrinis diabetas	7 (23,3%)
Pirminė arterinė hipertenzija	21 (70%)
Koronarinė širdies liga	14 (46,7%)
Lėtinis širdies nepakankamumas	13 (43,3%)
Opaligė	2 (6,7%)
Podagra	5 (16,7%)
Onkologinė inkstų liga	4 (13,3%)
Kiti onkologiniai susirgimai	4 (13,3%)

2 lentelė. Tirtų pacientų dializės priežastys ir gretutinės ligos.

	Albuminas (g/l)		
	< 38	> 38	
Pacientų skaičius	11 (36,7%)	19 (63,3%)	
Vidutinė dializės taikymo trukmė (mėn.)	12,9 ± 14,09	37,5 ± 36,9	p = 0,014
CRB (mg/l)	31,8 ± 33,9	9,4 ± 13,1	p = 0,037
	KMI (kg/m ²)		
	<23	>23	
Pacientų skaičius	8 (26,7%)	22 (73,3%)	
Kūno riebalų masė (%)	23,6 ± 4,54	39,37 ± 11,57	p < 0,001
Kreatininas (μmol/l)	941,38 ± 251,17	720,24 ± 181,84	p = 0,024
	Lytis		
	Vyrai	Moterys	
Pacientų skaičius	21 (70%)	9 (30%)	
KMI (kg/m ²)	25,05 ± 4,39	32,7 ± 8,74	p = 0,04
Kūno riebalų masė (%)	28,74 ± 7,09	48,95 ± 9,83	p < 0,001
Cholesterolis (mmol/l)	4,47 ± 0,9	5,31 ± 0,2	p = 0,033

3 lentelė. Statistiškai reikšmingi kiekybinių kintamųjų skirtumai pacientų grupėse pagal albumino kiekį kraujyje, kūno masės indeksą (KMI) ir lytį.

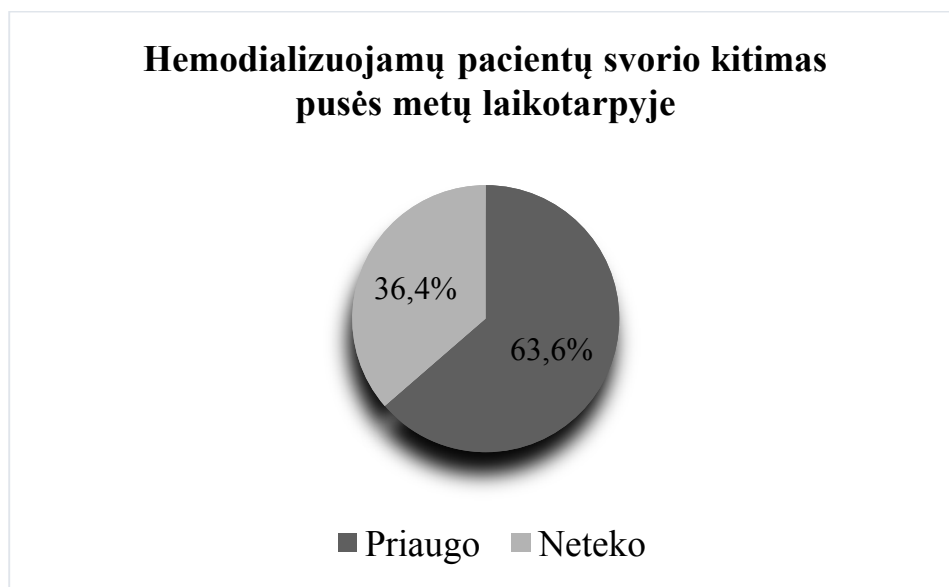
Rodiklis	6 mėnesių dieta (n=32)	
	Pradžia	Pabaiga
KMI (kg/m ²)	21.7 ± 1.7	16.4 ± 0.9
Kūno sandaros rodikliai (kg)		
bendras svoris (% lyginant su pradine verte)	69.4 ± 5.9 (100)	52.6 ± 4.0 (76)
“aktyvi“ kūno masė* (% lyginant su pradine verte)	39.9 (100)	29.2 (73)
riebalų masė (% lyginant su pradine verte)	9.8 ± 4.2 (100)	3.1 ± 2.5 (32)
Serumo albuminas (g/dl)	4.3 ± 0.5	3.9 ± 0.5

4 lentelė. Minesotos eksperimentas [16]. Dietos poveikis kūno masei ir serumo albumino koncentracijai.

* - “Aktyvi” kūno masė yra bendras kūno svoris – riebalų, intraląstelinio, kaulų mineralinio svorio suma.

	Dializės procedūros trukmė			
	3 val.	3,5 val.	4 val.	
Pacientų skaičius	6	13	11	p > 0,05
Amžius (metai)	72,2 ± 12,56	65,22 ± 19,84	62,88 ± 13,2	p > 0,05
Sausas svoris (kg)	82,42 ± 29,16	69,26 ± 14,15	74,95 ± 10,18	p > 0,05
KMI (kg/m ²)	30,29 ± 12,79	26,45 ± 5,41	28,67 ± 5,81	p > 0,05
Kūno riebalų masė (%)	38,92 ± 17,28	35,34 ± 13,75	36,7 ± 11,72	p > 0,05
Svorio pokytis (dabar - prieš 6 mėn.)	1,14 ± 1,42	0,42 ± 2,74	1,03 ± 2,03	P > 0,05
Vidutinė dializės taikymo trukmė (mėn.)	27,9 ± 21,84	32,94 ± 33,35	48,5 ± 40,68	p > 0,05
Kreatinino indeksas	10 ± 3,94	7,44 ± 2,19	6,75 ± 1,39	p > 0,05
Albuminas (g/l)	37,12 ± 4,36	40,2 ± 2,83	38,76 ± 0,85	p > 0,05
Cholesterolis (mmol/l)	5,12 ± 0,37	4,99 ± 1,35	4,22 ± 0,69	p > 0,05
Hemoglobinas (g/l)	121,4 ± 9,74	112,56 ± 10,63	102,88 ± 9,4	p > 0,05
Kalis (mmol/l)	4,93 ± 0,58	5,12 ± 0,7	5,51 ± 0,46	p > 0,05
Natris (mmol/l)	137,8 ± 2,28	135,56 ± 3,64	136,88 ± 3,52	p > 0,05
Kalcis (mmol/l)	2,14 ± 0,14	2,19 ± 0,14	2,19 ± 0,12	p > 0,05
Fosforas (mmol/l)	1,52 ± 0,29	1,54 ± 0,58	2,17 ± 0,89	p > 0,05
PTH (mmol/l)	27,4 ± 25	40,4 ± 50,3	51,1 ± 39,4	p > 0,05
CRB (mg/l)	32,05 ± 35,15	5,55 ± 3,63	18,42 ± 20,6	p > 0,05
Kreatininas (μmol/l)	595 ± 111,5	738,2 ± 136,7	925,6 ± 218	p = 0,002
Šlapalas (mmol/l)	19,52 ± 5,43	21,5 ± 6,27	27,04 ± 6,66	p = 0,031
Kt/v	1,24 ± 0,12	1,38 ± 0,17	1,4 ± 0,18	p > 0,05

5 lentelė. Kiekybinių kintamųjų palyginimas tarp skirtingų dializės procedūros trukmės grupių.



1 paveikslas. Hemodializuojamų pacientų svorio kitimas pusės metų laikotarpyje.

Rezultatų aptarimas

Vilniaus miesto klinikinėje ligoninėje (VMKL) atlikus dializuojamų pacientų skerspjūvio tyrimą, nustatyta, kad dializių poskyryje yra 2 pacientai, kurie atitinka amerikiečių straipsnyje (1), skirtame apžvelgti hemodializuojamų pacientų mitybos būklės vertinimą, baltymų netekimo sindromo diagnostikoje rekomenduojamus 2 kriterijus iš 3 ($KMI < 23 \text{ kg/m}^2$, serumo albumino konc. $< 38 \text{ g/l}$). Trečiasis kriterijus – baltymų azoto apykaita (PNA) vertinant pacientų mitybinę būklę šiame tyrime nebuvo įtrauktas. Vietoje šio rodiklio buvo panaudota cholesterolio slenkstinė vertė $2,6 \text{ mmol/l}$, kuri yra įtraukta į sindromo diagnostiką, remiantis Tarptautinės inkstų mitybos ir medžiagų apykaitos draugijos rekomendacijomis (ISRNM) (1 lentelė). Pacientų, kurie atitiktų visus tris kriterijus ($KMI < 23 \text{ kg/m}^2$, albumino konc. $< 38 \text{ g/l}$ ir cholesterolio konc. $< 2,6 \text{ mmol/l}$) VMKL dializių poskyryje nenustatyta, nes visų pacientų cholesterolio koncentracija yra $> 2,6 \text{ mmol/l}$. Šiame tyrime nebuvo įtraukti šie baltymų netekimo sindromo diagnostikos kriterijai: prealbumino (transtiretino) koncentracija, raumenų masės ir mitybinių medžiagų suvartojimo rodikliai. Šiuo metu yra atlikta daugelis studijų, kuriose vertintas baltymų netekimo sindromas hemodializuojamiems pacientams, tačiau visose naudoti skirtingi vertinimo kriterijai. Iki šiol nėra tvirtai įrodytų šio sindromo diagnostikos kriterijų. Klinikinėje praktikoje mitybos nepakankamumo diagnostika dializuojamiems pacientams nėra rutininė procedūra. Daugelis rekomendacijose minimų kriterijų iki šiol yra vertinami kontraversiškai, pavyzdžiui, albumino koncentracija kraujyje kaip mitybos

nepakankamumo vertinimo rodiklis. Daugelyje straipsnių minima, kad albumino koncentracija serume nėra patikimas mitybos nepakankamumo vertinimo kriterijus. Tai įrodo net 1940 – aisiais metais atliktas Minesotos eksperimentas (16). Mokslininkas Ancel Keys šioje studijoje tyrė badaujančių žmonių biologiją ir fiziologiją. 32 jauniems sveikiems vyrams pusę metų buvo paskirta vidutinio karingumo dieta (3200 kcal/d . pradžioje, mažinant iki $< 1600 \text{ kcal/d}$.). Studijos pabaigoje visiems dalyviams pasireiškė klinikiniai mitybos nepakankamumo simptomai – nuovargis, silpnumas, sumažėjęs protinis darbingumas, pakito išvaizda, tačiau nors vidutinis kūno masės indeksas, „sausasis“ kūno svoris ir riebalų masė ženkliai sumažėjo, serumo albumino koncentracijos sumažėjimas – neryškus (4 lentelė). 8 tiriamiesiems buvo nustatyta padidėjusi albumino koncentracija. Vienam tiriamajam albumino koncentracija išliko tokia pati, nors tiek minėtiems aštuoniems, tiek šiam tiriamajam buvo fiksuotas panašus svorio netekimas. Tai rodo, kad serumo albumino koncentracija blogai atspindi mitybos pokyčius (15). Kita randomizuota klinikinė studija – inkstų ligomis sergančių pacientų dietos modifikacija (*The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*), apribojo baltymų suvartojimą lėtine inkstų liga sergantiems pacientams iki $0,56 \text{ g/kg}$ per dieną (15). Nepaisant šio ir kitų studijų rekomenduojamų spontaninio kalorijų suvartojimo mažinimo, serumo albumino koncentracija išlieka normos ribose. Keletoje stebėjimo studijų, įskaitant ir 2004 m. amerikiečių tyrimą, įtraukusį hemodializuojamus pacientus (23) nustatyta, kad žema serumo albumino koncentracija hemodializuojamiems

pacientams labiau sietina su sisteminiu uždegimu, negu su mitybos nepakankamumu (15). Mūsų atliktame tyrime atsispindi panašūs rezultatai - mažesnį albumino kiekį kraujyje turintys hemodializuojami pacientai turi aukštesnį uždegiminį CRB rodiklį. 1-oje grupėje (albuminas < 38g/l) išmatuoto CRB kiekio vidurkis – 31,8 mg/l (SD = 33,9), 2-oje grupėje (albuminas > 38 g/l) CRB kiekio vidurkis – 9,4 mg/l (SD = 13,1) (3 lentelė). Uždegimo metu hipoalbuminemiją sukelia sumažėjusi albumino sintezė kepenyse ir suaktyvėjęs katabolizmas audiniuose. Yra nustatyta, kad serumo albuminas turi įtakos hemodializuojamų pacientų eritropoetino jautrumui ir tokiu būdu lemia hemoglobino koncentraciją kraujyje. Veiksniai, kurie padidina serumo albumino koncentraciją gali padidinti ir hemoglobino kiekį hemodializuojamų pacientų kraujyje (22). 2015 metų studijoje taip pat minima, kad žema serumo albumino koncentracija susijusi su anemija. Albumino koncentracija gali būti naudojama kaip rodiklis vertinant anemijos gydymo atsaką, nes yra žinoma, kad albumino koncentracijos sumažėjimas yra sisteminio uždegimo žymuo, o sisteminis uždegimas hemodializuojamų pacientų grupėje lemia sumažėjusį organizmo atsaką į eritropoetino išsiskyrimą stimuliuojančias medžiagas – vystosi anemija (21). Mūsų atliktame tyrime taip pat buvo nustatyta statistiškai reikšminga vidutinė tiesioginė koreliacija ($p = 0,046$, $r = 0,368$) tarp serumo albumino ir hemoglobino koncentracijų.

Mūsų tyrime nustatyta, kad ilgesnį laiką dializuojamiems pacientams būdingas didesnis albumino kiekis kraujyje. Grupėje, kurioje albumino kiekis < 38g/l gydymo dialize trukmės vidurkis – 12,9 mėn. (SD = 14,09) palyginus su

grupe, kurioje albumino kiekis > 38g/l, gydymo trukmės vidurkis 37,5 mėn. (SD = 36,9) ($p = 0,014$). Tikėtina, kad VKML dializių poskyryje besigydantys pacientai gauna adekvatų, jų būklę atitinkantį maitinimą, todėl albumino koncentracijai daug įtakos neturi dializės trukmė. Yra duomenų, kad ryšys tarp liekamosios inkstų funkcijos ir serumo albumino koncentracijos yra sudėtingas. Hemodializės pradžioje dėl mažėjančios endogeninės inkstų funkcijos pirmus šešis mėnesius stebimas serumo albumino koncentracijos padidėjimas, kuris pasireiškia dėl baltymų susilaikymo (17). Vertinant mūsų gautą rezultatą galima svarstyti, kad laikui bėgant pacientų inkstų liekamoji funkcija blogėja ir baltymų susilaikymas organizme didėja, todėl galimos aukštesnės serumo albumino koncentracijos kraujyje. Analizuojant skirtumus tarp grupių pagal dializės taikymo trukmę metais (< 4 metai, 4-8 metai, > 8 metų) statistiškai reikšmingo albumino koncentracijos skirtumo nebuvo rasta. Palyginus grupes pagal dializės procedūros trukmę (3, 3,5 ir 4 valandos) nustatyta, kad taikant ilgesnį dializės režimą nustatomos didesnės kreatinino ir šlapalo koncentracijos kraujyje (5 lentelė). Izoliuota dializės procedūros trukmės įtaka pacientų mirštamumui nepriklausomai nuo dializės efektyvumo žymenų iki šiol nėra aiški. Keletas stebėjimo studijų nurodo, kad ilgesnė dializės procedūros trukmė pagerina pacientų išgyvenamumą apsaugodama nuo kardiovaskulinių komplikacijų ir pagerindama mitybinę pacientų būklę. Remiantis vienos didžiausių dializuojamų pacientų stebėjimo studijos duomenimis (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*), iš 22 000 hemodializuojamų pacientų, tų, kurių dializės procedūra truko > 240 minučių, mirštamumo

rizika buvo reikšmingai mažesnė (santykinė rizika 0,81) (18). Taip pat, 7 procentais mažesnė santykinė mirties rizika buvo stebima prailginus dializės procedūrą pusvalandžiu. Mokslininkai įrodė, kad taikant ilgesnes dializės procedūras organizmo toksinai yra pašalinami efektyviau, nes jų šalinimas vyksta palaipsniui (18). 2009 metais mokslininkai iš Prancūzijos Charles Chazot ir Guillaume Jean pateikė informaciją apie alternatyvių dializės procedūrų tokių kaip trumpa dienos dializė (*short daily hemodialysis (SDHD)*), ilga kasdienė naktinė hemodializė (*long nocturnal daily hemodialysis (LNDHD)*), ilga standartinė hemodializė (*long conventional hemodialysis (LCH)*) ir hemodiafiltracija privalumus gerinant pacientų išėjimą (19). Jau tada buvo manoma, kad ilgesnė dializės procedūros trukmė gerina pacientų mitybinę būklę. MDRD studija (*The Modification of Diet in Renal Disease*) parodė, kad baltymų suvartojimas mažėja krentant GFG rodikliui. Laboratoriniuose tyrimuose su žiurkėmis buvo pastebėta, kad kraujo plazmoje su aukšta šlapalo koncentracija yra apetitą mažinančių junginių, kurių masė - 15 kDa. Šių junginių kaupimasis kraujyje lemia mitybos nepakankamumą. LHD (*long conventional hemodialysis*) ir SDHD (*short daily hemodialysis*) galėtų šias molekules pašalinti efektyviau negu tradicinė hemodializė (atliekama tris kartus per savaitę, po 3-4 valandas). Ši hipotezė taip pat paremta DOPPS atlikta analize, kurioje nustatyta, kad apetitas susijęs su dializės procedūros trukme (19). Ištyrus VMKL dializės poskyrio pacientus statistiškai reikšmingų mitybos nepakankamumą rodančių kintamųjų (KMI, „sausas“ kūno svoris, albuminas, cholesterolis) skirtumų tarp dializės procedūros trukmės grupių nenustatyta. Patikimesniems rezultatams gauti tikslinga būtų atlikti platesnės

imties tyrimą, įtraukiant didesnį kiekį hemodializuojamų pacientų. Aukštesnės kreatinino ir šlapalo koncentracijos 4 valandų grupėje prieštarauja nuostatai, kad ilgesnė dializės procedūros trukmė efektyviau pašalina toksinus. Tokiam rezultatui įtakos galėjo turėti didesnis baltymų suvartojimas šioje grupėje. Kita tokių rezultatų priežastis – aukštesnės pradinės iki dializės išmatuotos kreatinino ir šlapalo koncentracijos kraujyje. Pacientams, turintiems pažengusią LIL, aukštas kreatinino ir šlapalo koncentracijas kraujyje buvo paskirtas ilgesnis dializės procedūros režimas (3,5 ir 4 valandos), todėl šiose grupėse šių metabolitų koncentracijos santykinai didesnės.

Vertinant dializuojamų pacientų svorio kitimą per pusę metų nustatyta, kad 8 iš 22 pacientų svorio neteko (36,4 proc.) ir 14 (63,6 proc.) svorio priaugo (matuotas svoris po hemodializės procedūros) (1 grafikas). Svorio netekimas nebuvo > 5 proc. per 3 mėnesius arba > 10 proc. per 6 mėnesius. Patikimesnių duomenų gavimui tikslinga atlikti platesnės imties tyrimą ir lyginti „sausos“ kūno svorio duomenis remiantis bioimpedanso tyrimo duomenimis. Šiame tyrime buvo sekami ir lyginami pacientų svoriai po dializės.

Statistiškai reikšmingai grupėse pagal svorio pokytį skiriasi PTH konc. kraujyje ($p = 0,024$): svorio netekusiųjų grupėje vidutinė PTH konc. – 19,07 mmol/l (SD = 8,44), svorio priaugusiųjų - 54,09 mmol/l (SD = 46,92). Remiantis 2018 metų mokslininkų iš Kinijos studija galima teigti, kad žema serumo PTH koncentracija sietina su padidėjusia baltymų netekimo sindromo rizika (20). Minėtos studijos dalyviai buvo suskirstyti į grupes pagal PTH koncentraciją. Grupė su žema PTH koncentracija buvo susijusi su baltymų

netekimo sindromu ($OR = 2,12$, 95% CI : 1,26-3,54, $P = 0,004$). PTH koncentracija kraujyje galėtų būti vertinama kaip baltymų netekimo sindromo žymuo (20). Šios tyrimų išvados galėtų pagrįsti ir mūsų tyrime gautą žemesnę vidutinę PTH koncentraciją svorio netekusiųjų grupėje.

Mūsų gauti rezultatai yra panašūs į kitose šalyse atliktų tyrimų rezultatus. Tyrimą siekiama praplėsti į baltymų netekimo sindromo vertinimą įtraukiant kitus užsienio literatūroje minimus mitybos nepakankamumo kriterijus: kraujo šlapalo azoto koncentraciją (*blood urea nitrogen (BUN)*), baltymų azoto apykaitos rodiklį (*protein nitrogen appearance (PNA)*), žasto vidurio apimtį (*mid – upper arm circumference (MUAC)*), baltymų suvartojimą, subjektyvią visuotinę kūno sandaros vertinimo skalę (*subjective global assessment (SGA)*).

Išvados

1. Remiantis atliktu tyrimu, VMKL dializių poskyryje besigydantiems pacientams nenustatytas baltymų netekimo sindromas ar mitybos nepakankamumas - nebuvo nei vieno paciento, kuris atitiktų visus mūsų suformuluotus mitybos nepakankamumo kriterijus: $KMI < 23$ kg/m^2 , albumino koncentracija kraujyje - < 38 g/l , cholesterolio koncentracija kraujyje $< 2,6$ $mmol/l$, svorio netekimas > 5 proc. per 3 mėnesius arba > 10 proc. per 6 mėnesius.
2. Tyrimo rezultatuose atsispindėjo mitybos nepakankamumo rodiklių sąsajos su kitais laboratoriniais rodikliais, dializės procedūrą apibūdinančiais kriterijais. Gauti rezultatai yra panašūs į kitose šalyse atliktų tyrimų rezultatus

Literatūros šaltiniai

1. Bansal S., Cho ME., Beddhu S. Assessment of nutritional status in hemodialysis patients. Uptodate, Oct. 08, 2018.
2. Kuhlmann MK., Kribben A., Wittwer M., Hörl WH. OPTA - malnutrition in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007; 22(3):iii13-iii19.
3. Stevens J., Nowicki EM. Body mass index and mortality in asian populations: implications for obesity cut-points. *Nutrition Reviews*, 2003; 61(3):104.
4. Wong JS., Port FK., Hulbert-Shearon TE. Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. *Kidney International*, 1999; 55(6):2515.
5. Kalantar-Zadeh K., Kopple JD., Kilpatrick RD. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *American journal of kidney diseases*, 2005; 46(3):489-500.
6. Iseki K., Kawazoe N., Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney International*, 1993; 44(1):115-9.
7. Beddhu S., Kaysen GA., Yan G. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 2002; 40(4):721-7.
8. Kalantar-Zadeh K., Kilpatrick RD., Kuwae N. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 2005; 20(9):1880-8.
9. Kaysen GA., Stevenson FT., Depner TA. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 1997; 29(5):658-68.
10. Ballmer PE., McNurlan MA., Hulter HN. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *The Journal of clinical investigation*, 1995; 95(1):39-45.
11. Han DS., Lee SW., Kang SW. Factors affecting low values of serum albumin in CAPD patients. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*, 1996; 12:288-92.
12. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*, 2008; 73(4):391-8.
13. Hakim RM., Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 1993; 21(2):125-137.
14. Obi Y., Qader H., Kovesdy CP., Kalantar-Zadeh K. Latest Consensus and Update on Protein Energy-Wasting in Chronic Kidney Disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 2015; 18(3):254-262.
15. Friedman AN., Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology (JASN)*, 2010; 21(2):223-230.
16. Keys A., Brozek J., Henschel A., Mickelsen O., Taylor H. *The Biology of Human Starvation*. University of Minnesota Press, 1950.
17. Klinger AS. Serum Albumin Measurement in Dialysis Patients: Should It Be a Measure of Clinical Performance? *Journal of Renal Nutrition*, 2002; 12(3):145-147.
18. Mailloux LU., Henrich WL. Patient survival and maintenance dialysis. Uptodate, October, 2018.
19. Chazot C., Jean G. The Advantages and Challenges of Increasing the Duration and

Frequency of Maintenance Dialysis Sessions.
Nature Clinical Practice, 2009; 5(1):34-44.

20. Su FX., Wu J, Zhou CM., Li Q., Hu SS., Lin X., Da JJ. Association of low serum parathyroid hormone with protein-energy wasting in maintenance hemodialysis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018; 98(42):3401-3405.
21. Heidari B., Taheri H., Hajian-Tilaki K., Yolmeh M., Akbari R. Low baseline serum albumin as a predictor of anemia in chronic hemodialysis patients. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 2015; 6(3):161–164.
22. Agarwal R., Davis JL., Smith L. Serum Albumin Is Strongly Associated with Erythropoietin Sensitivity in Hemodialysis Patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology (CJASN)*, 2008; 3(1): 98–104.
23. Kaysen GA., Dubin JA., Muller HG., Rosales L., Levin NW., Mitch WE. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2004; 65(4): 1408–1415.