

Η CRP ορού ως δείκτης πρόγνωσης της θνησιμότητας ασθενών υπό χρόνια αιμοκάθαρση

Γ. Μπαμίχας¹,
Α. Κελεσίδης²,
Δ. Τσακίρης²,
Μ. Καταροπούλου¹,
Ρ. Καλαϊτζίδης³,
Κ. Σιαμόπουλος³,
Σ. Παναγιώτσος⁴,
Β. Βαργεμξής⁴,
Κ. Σόμπολος¹

Περίληψη

Σκοπός: Η διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων της CRP ορού, με τη θνησιμότητα χρόνιων αιμοκαθαιρόμενων ασθενών της Βόρειας Ελλάδας.

Ασθενείς - Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 232 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, 147 άνδρες και 85 γυναίκες, μέσης ηλικίας $59,8 \pm 14,0$ χρόνων, στους οποίους μετρήθηκε η CRP ορού, σε τρεις χρονικές περιόδους με μεσοδιάστημα 2 μηνών (χρόνοι 0, 2 και 4 μηνών) και οι οποίοι παρακολούθηθηκαν στη συνέχεια για 32 μήνες. Καταγράφηκαν οι θάνατοι, οι αιτίες θανάτου των ασθενών που απεβίωσαν και η εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων (ΚΑΕ) κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες Α, Β και Γ ανάλογα με τη τιμή της CRP κατά τις 3 μετρήσεις (Α=27 ασθενείς, 11.6%, με CRP ορού $\geq 7,8$ mg/L, Β=79 ασθενείς, 34.1%, με CRP ορού $\geq 7,8$ mg/L μόνο σε μια ή δύο από τις τρεις μετρήσεις και Γ=129 ασθενείς, 54.3%, με CRP ορού $< 7,8$ mg/L και στις τρεις μετρήσεις). Η κριτική τιμή των 7,8 mg/L υπολογίστηκε με βάση την καμπύλη ROC. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με το φύλο, την ηλικία (≥ 65 ετών και < 65 ετών), την ύπαρξη ή μη σακχαρώδη διαβήτη, τον Δείκτη Μάζας Σώματος-ΔΜΣ (> 25 kg/m² και < 25 kg/m²), τη χρονική διάρκεια θεραπείας με αιμοκάθαρση (≥ 12 μηνών και < 12 μηνών) και την εμφάνιση ή μη ΚΑΕ, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Αποτελέσματα: Η αθροιστική επιβίωση όλων των ασθενών κατά τους 32 μήνες παρακολούθησης ανερχόταν σε 72.4%. Οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν σημαντικά χαμηλότερη επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Β και Γ ($p < 0,001$). Από τη στατιστική ανάλυση των ποσοτικών (αριθμητικών) παραμέτρων, ως προγνωστικός δείκτης κινδύνου για θάνατο από κάθε αιτία αναδείχθηκε μόνο η ηλικία (OR=1,04, $p=0,029$). Η τιμή μίας μόνο μέτρησης της CRP ορού δεν βρέθηκε να σηματοδοτεί προγνωστικό δείκτη κινδύνου για θάνατο από κάθε αιτία ή από καρδιαγγειακό αίτιο. Από τη στατιστική ανάλυση των ποιοτικών παραμέτρων (ομάδες ασθενών) φάνηκε ότι αυξημένο κίνδυνο για θάνατο από κάθε αιτία εμφανίζουν οι ασθενείς με σταθερά αυξημένη CRP - ομάδα Α - (OR=2,384, $p=0,002$), οι ηλικιωμένοι ασθενείς (OR=2,708, $p < 0,001$), οι διαβητικοί (OR=2,706, $p=0,006$) καθώς και αυτοί που είχαν υποστεί ΚΑΕ (OR=1,804, $p=0,046$).

Συμπεράσματα: α) Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, με σταθερά

¹ MTN Γ. Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσ/νίκης,

² MTN Γ. Ν. Βέροιας,

³ MTN Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων,

⁴ MTN Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

αυξημένες τιμές CRP ορού (συγκέντρωση CRP ≥ 7.8 mg/L), σε τρεις μετρήσεις για 4 συνεχόμενους μήνες, έχουν σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε σχέση με ασθενείς που εμφανίζουν μόνο περιστασιακή ή καμία αύξηση της CRP στο ίδιο χρονικό διάστημα β) Σε αντίθεση με τις σταθερά αυξημένες τιμές της CRP, μία μόνο μέτρηση της CRP δεν φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για θάνατο στον πληθυσμό των ασθενών αυτών.

Λέξεις κλειδιά: αιμοκάθαρση, CRP, καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Από τις αρχές του 1970 έχει διαπιστωθεί αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση¹. Ο δείκτης μάλιστα καρδιαγγειακής θνησιμότητας σ' αυτή την κατηγορία ασθενών είναι περίπου 30 φορές υψηλότερος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό^{2,3}.

Η νεφρική νόσος τελικού σταδίου (NNTΣ) συνοδεύεται όχι μόνο από κλασικούς παράγοντες κινδύνου για αθηρογένεση, όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και από παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, η αναιμία, η υπερομοκυστεϊναιμία και το αυξημένο οξειδωτικό stress. Έτσι, το ενδιαφέρον εστιάστηκε στην ανεύρεση ενός συνδετικού κρίκου μεταξύ των μεταβολικών διαταραχών της χρόνιας νεφρικής νόσου και της ανάπτυξης αθηροσκληρώσεως. Τα τελευταία χρόνια είναι γνωστό ότι έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην πιθανότητα, η φλεγμονή να παίζει ρόλο κλειδί στην αθηροσκληρώση⁴.

Η ανεύρεση αυξημένων τιμών της CRP σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών με NNTΣ και ειδικά στην ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών επιβεβαιώνει την ύπαρξη χρόνιας δραστηριοποίησης της απάντησης οξείας φάσης, οι δυσάρεστες επιπτώσεις της οποίας στην επιβίωση έχουν φανεί από μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένες συγκεντρώσεις της CRP έχουν σημαντική συσχέτιση με την αυξημένη συχνότητα νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο στους αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς όσο και στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση^{5,6}.

Οι Zimmerman J et al⁷ και οι Koenig et al⁸, αλλά και άλλοι ερευνητές, αναφέρουν ότι η μέτρηση δεικτών της φλεγμονής, όπως η CRP και το ινωδογόνο, στον ορό και στο πλάσμα, είναι δυνατό να σηματοδοτήσουν τόσο σε φυσιολογικά άτομα όσο και σε ασθενείς υπό χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση

στη αυτούς που έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θανάτου από κάθε αιτία καθώς και από καρδιαγγειακά αίτια. Ωστόσο όλες οι σχετικές μελέτες αφορούν σε πληθυσμούς με διαφορετικά επιδημιολογικά δεδομένα καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με τον Ελληνικό πληθυσμό. Σχετικές με το θέμα μελέτες, δεν υπάρχουν στον Ελληνικό πληθυσμό. Ο Ευρωπαϊκός νότος, στον οποίο ανήκει η χώρα μας, εμφάνιζε μέχρι πρόσφατα μικρότερη επίπτωση καρδιαγγειακών παθήσεων τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε σχέση με τον Ευρωπαϊκό βορρά⁷. Η θνησιμότητα μάλιστα των ασθενών υπό αιμοκάθαρση, τόσο αυτή από κάθε αίτιο όσο και αυτή από καρδιαγγειακά αίτια, στον Ευρωπαϊκό νότο, φαίνεται να είναι πολύ μικρότερη από την αντίστοιχη των ασθενών του βορρά⁸.

Επιπρόσθετα, μέχρι την έναρξη της παρούσας μελέτης, όλες οι υπάρχουσες σχετικές μελέτες έχουν σχεδιαστεί και έχουν διενεργηθεί ως μελέτες επίπτωσης (cross-sectional, prevalence studies) έχοντας δηλαδή μια μόνο μέτρηση της CRP στον ορό των ασθενών (κατά την έναρξη της μελέτης), την οποία και συσχετίζουν με τη τελική εξέλιξη των ασθενών. Σε αντίθεση, στην παρούσα μελέτη λαμβάνονται υπόψη 3 τιμές της CRP ορού που έχουν ληφθεί σε χρονικό διάστημα 4 μηνών.

Ασθενείς – Μέθοδοι

Σχεδιασμός της μελέτης

Στην προοπτική αυτή μελέτη διερευνήσαμε, σε πληθυσμό 236 ασθενών υπό χρόνια αιμοκάθαρση στη Βόρεια Ελλάδα, την CRP ορού ως δείκτη πρόγνωσης θνησιμότητας από κάθε αιτία καθώς και από καρδιαγγειακά αίτια. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν 4 ασθενείς (δύο που διέκοψαν τη θεραπεία με αιμοκάθαρση κατά την περίοδο των αιμοληψιών και δύο που απεβίωσαν κατά την ίδια περίοδο). Έτσι η CRP μετρήθηκε τελικά στον ορό 232 ασθενών στην έναρξη της μελέτης (χρόνος 0) και στη συνέχεια δύο ακόμα φορές ανά δίμηνο (τρεις συνολικά μετρήσεις σε περίοδο 4 μηνών, χρόνοι 0, 2 και 4 μηνών, – περίοδος αιμοληψίας). Αμέσως μετά ακολούθησε περίοδος παρακολούθησης 32 μηνών κατά την οποία καταγράφηκαν τα ΚΑΕ που εμφανίστηκαν στους ασθενείς, ο αριθμός των ασθενών που απεβίωσαν καθώς και η αιτία θανάτου. Ως ΚΑΕ θεωρήθηκε η εμφάνιση – διάγνωση στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου

ου, ανευρύσματος αορτής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερειακής αγγειακής νόσου. Εκτός από τους θανάτους που προήλθαν άμεσα από διαγνωσμένο καρδιαγγειακό επεισόδιο ως καρδιαγγειακοί θάνατοι θεωρήθηκαν και όλοι οι αιφνίδιοι μη αναμενόμενοι θάνατοι.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με τις συγκεντρώσεις της CRP στον ορό και στις τρεις μετρήσεις. Η συνολική διάρκεια της μελέτης (με την περίοδο αιμοληψιών) ανήλθε σε 36 μήνες και αφορούσε 147 άνδρες και 85 γυναίκες ηλικίας $59,8 \pm 14,0$ έτη. Η διάρκεια των ασθενών στην ΑΚ ήταν $49,0 \pm 50,5$ μήνες ενώ το 10,8% έπασχε από ΣΔ. Η μέση τιμή της CRP ήταν $9,5 \pm 15,3$ mg/L και του ΔΜΣ $23,6 \pm 4,1$ Kg/m².

Η πρωτοπαθής νόσος ήταν χρόνια σπειραματοπάθεια σε 69 ασθενείς (29,7%), άγνωστης αιτίας σε 60 ασθενείς (25,9%), διάμεση νεφροπάθεια σε 38 ασθενείς (16,4%), σακχαρώδης διαβήτης σε 25 ασθενείς (10,8%), νεφροσκλήρυνση σε 19 ασθενείς (8,2%), πολυκυστική νόσος σε 13 ασθενείς (5,6%) και αγγειίτιδα σε 8 ασθενείς (3,4%). Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση με μέση διάρκεια $11,73 \pm 0,75$ ώρες την εβδομάδα και με μεμβράνη τροποποιημένη ή συνθετική κυτταρίνη ή συνθετικά πολυμερή. Από το σύνολο των ασθενών οι 196 έφεραν αυτόχθονη αρτηριοφλεβική επικοινωνία (fistula), οι 20 συνθετικό μόσχευμα ενώ οι υπόλοιποι καθετήρα αιμοκάθαρσης.

Με βάση τις τιμές της CRP ορού οι ασθενείς

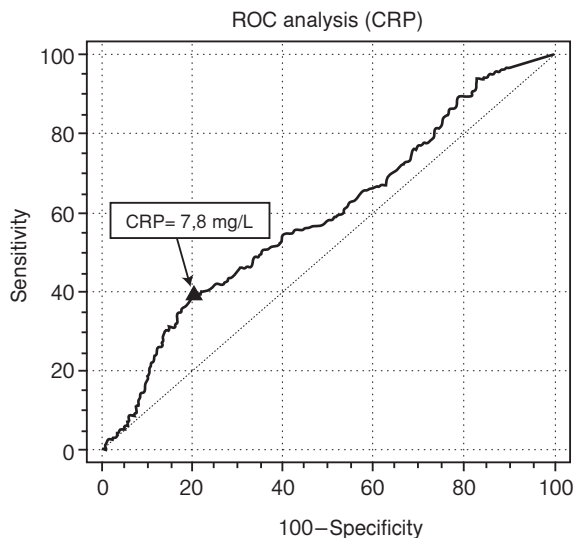
χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες Α, Β και Γ. Για τον καθορισμό του ορίου (cut-off point) των τιμών της CRP με βάση το οποίο διαχωρίστηκαν οι ομάδες, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση ROC (Receiver Operating Characteristics) (Σχ. 1). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη ανερχόταν σε $0,590 \pm 0,025$ (mean \pm SEM) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης από 0,552 μέχρι 0,627. Το κριτικό σημείο για το διαχωρισμό των τιμών (7,8 mg/L) είχε ειδικότητα (specificity) και ευαισθησία (sensitivity) 79,7% και 40,0% αντίστοιχα

Στην ομάδα Α περιλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς οι οποίοι και στις τρεις μετρήσεις είχαν τιμές CRP ορού $\geq 7,8$ mg/L (n=27), στην ομάδα Β οι ασθενείς που μόνο σε μία ή δύο από τις τρεις μετρήσεις είχαν τιμές CRP $\geq 7,8$ mg/L (n=79) και στην ομάδα Γ οι ασθενείς που και στις τρεις μετρήσεις είχαν τιμές CRP $< 7,8$ mg/L.

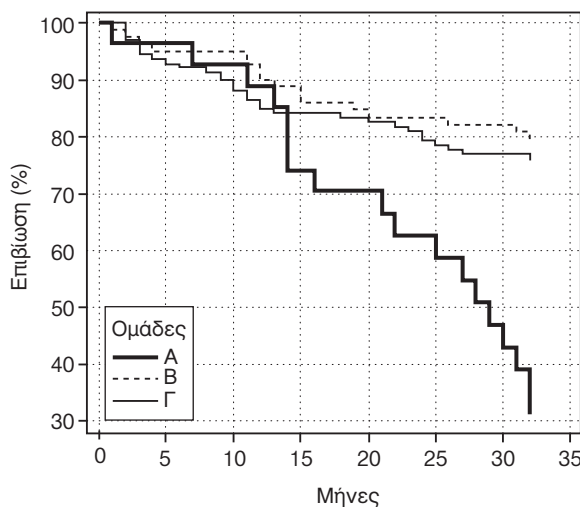
Επιπρόσθετα οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με την ηλικία (≥ 65 ετών και < 65 ετών), το ΔΜΣ ($\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 25$ kg/m² και < 25 kg/m²), τη διάρκεια αιμοκάθαρσης κατά την έναρξη της μελέτης (≥ 12 μήνες και < 12 μήνες) και την ύπαρξη ή μη σακχαρώδη διαβήτη. Όλοι οι ασθενείς κατά την περίοδο των αιμοληψιών ήταν σταθεροποιημένοι και δεν είχαν κλινικά εμφανή λοίμωξη.

Λήψη δειγμάτων αίματος και μέτρηση CRP

Δείγματα αίματος για τη μέτρηση των επιπέδων της CRP ορού, λήφθηκαν από όλους τους ασθενείς πριν από τη σύνδεση των ασθενών με το



Σχ. 1. Ανάλυση των τιμών της CRP ορού με την καμπύλη ROC.



Σχ. 2. Καμπύλη επιβίωσης (Kaplan-Meier) των ασθενών των ομάδων Α, Β και Γ.

μηχάνημα αιμοκάθαρσης, κατά την έναρξη της μελέτης (χρόνος 0) καθώς και μετά 2 και 4 μήνες. Τα δείγματα αυτά φυγοκεντρήθηκαν άμεσα, τοποθετήθηκαν σε κυτία ξηρού πάγου και μεταφέρθηκαν στο Γ. Ν. «Γ. Παπανικολάου» Θεσσαλονίκης, όπου διατηρήθηκαν σε βαθιά κατάψυξη (-70 C°) μέχρι την εξέτασή τους.

Η μέτρηση της CRP ορού σε όλα τα δείγματα έγινε με τον ίδιο τρόπο, στο ίδιο εργαστήριο και από τον ίδιο εξεταστή. Ο προσδιορισμός έγινε με τη βοήθεια του αντιδραστήριου BECKMAN immunochemistry systems, που προσδιορίζει ποσοτικά την ανθρώπινη CRP νεφελομετρικά. Τιμές μικρότερες από 0,8 mg/dl (8 mg/L) θεωρούνται φυσιολογικές. Ο συντελεστής διακύμανσης τιμών εντός του ίδιου προσδιορισμού (intra-assay variation) ή μεταξύ διαφορετικών προσδιορισμών (inter-assay variation) ανερχόταν σε $\leq 5\%$ και $\leq 8\%$ αντίστοιχα.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη βοήθεια των στατιστικών προγραμμάτων MedCalc for Windows, version 7.6, και STATISTICA, version 6.0. Περιγραφικά τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση. Οι διαφορές μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών – παραμέτρων (categorical variables) αναλύθηκαν με τη δοκιμασία chi-square (χ^2 -test) και μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών – παραμέτρων (continuous variables) με τη δοκιμασία student's t-test (για ζευγαρωτές ή μη παρατηρήσεις) ενώ σε περιπτώσεις πολλαπλών ποσοτικών μεταβλητών-παραμέτρων με τη δοκιμασία one-way analysis of variance (one-way ANOVA). Για την ανάλυση επιβίωσης εφαρμόστηκε η μέθοδος Kaplan-Meier και οι καμπύλες επιβίωσης συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία log-rank. Για την εκτίμηση της επίδρασης της CRP ως προγνωστικού παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο Cox Proportional Hazards Survival Regression. Οι ποιοτικές παράμετροι που εκτιμήθηκαν σχετικά με τη θνησιμότητα από κάθε αιτία, αναφέρονται ως ομάδα 2α οι αντίστοιχες παράμετροι σχετικά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ως ομάδα 2β.

Σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές με στατιστική σημαντικότητα $p < 0.05$. Σε κάθε περίπτωση αναγραφής του p στους πίνακες των αποτελεσμάτων, για την απλούστερη κατανόηση των στατιστικών διαφορών, αναγράφονται μόνο τα τρία πρώτα ψηφία μετά την υποδιαστολή.

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά των ομάδων – Ανάλυση επιβίωσης

Η μέση τιμή των επιπέδων της CRP όλων των ασθενών στους χρόνους 0, 2, 4 μήνες ήταν $9,5 \pm 15,3$, $9,3 \pm 15,1$ και $8,2 \pm 12,7$ mg/L αντίστοιχα. Η συγκριτική μελέτη των τιμών αυτών δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ των επιπέδων της CRP κατά τις τρεις αυτές διαφορετικές χρονικές στιγμές ($p = 0,590$). Τα επιδημιολογικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών τριών ομάδων Α, Β και Γ φαίνονται στον πίνακα 1.

Η επιβίωση του συνόλου των ασθενών στο πέρας της μελέτης ανερχόταν σε 72,4% (απεβίωσαν 64 ασθενείς). Η καμπύλη επιβίωσης των ασθενών των ομάδων Α (18 θάνατοι – 66,6%), Β (16 θάνατοι – 20,2%) και Γ (30 θάνατοι – 23,8%), κατά τους 32 μήνες παρακολούθησης φαίνεται στο σχήμα 2. Ως αιτία θανάτου σε 33 ασθενείς (51,5%) καταγράφηκαν καρδιαγγειακά αίτια.

Η σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων (Α, Β και Γ) έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση (log-rank test, $\chi^2 = 22,35$ $p < 0,001$). Όταν οι καμπύλες επιβίωσης αναλύθηκαν ξεχωριστά, βρέθηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση της ομάδας Α σε σχέση με αυτή της ομάδας Β ($\chi^2 = 19,37$ $p < 0,001$, Hazard ratio = 4,03-95% CI 2,8-14,6) και αυτή της ομάδας Γ ($\chi^2 = 17,30$ $p < 0,001$, Hazard ratio = 3,20-95% CI 2,4 -11,5). Μεταξύ των ομάδων Β και Γ δεν υπήρχε διαφορά ($\chi^2 = 0,37$, $p < 0,540$).

Ανάλυση με το μοντέλο Cox

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων με το μοντέλο Cox Proportional Hazards Survival Regression όσο αφορά στις βασικές ποσοτικές παραμέτρους της μελέτης απέδειξε ότι η ηλικία είναι παράγοντας πρόβλεψης μόνο για τους θανάτους από κάθε αιτία. Αντίθετα τα επίπεδα της CRP, κατά την 1^η μέτρηση δεν βρέθηκε να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για θάνατο τόσο από κάθε αιτία όσο και από καρδιαγγειακή αιτία.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, από την ανάλυση των διαφόρων ομάδων των βασικών ποιοτικών παραμέτρων της μελέτης, η ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών, η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη κατά την έναρξη της μελέτης καθώς και η παρουσία καρδιαγγειακού επεισοδίου κατά τη διάρκεια της μελέτης αποτελούν παράγοντες κινδύνου τόσο για

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών των ομάδων Α, Β και Γ.

	Ομάδα Α CRP ≥7,8 mg/L	Ομάδα Β CRP ≥7,8 mg/L	Ομάδα Γ CRP <7,8 mg/L	p
(Σε μια ή δύο μετρήσεις)				
Αριθμός ασθενών	27 (11,6%)	79 (34,1%)	126 (54,3%)	
Ηλικία (έτη)	62,6±12,2	62,2±13,0	57,6±14,6	0,037*
[≥65]/[<65]	13/14	43/36	49/77	0,089+
Φύλο Α/Γ	14/13	54/25	79/47	0,299+
Διάρκεια ΑΚ (μήνες)	64,1±49,4	47,7±47,8	46,6±52,2	0,256*
[≥12]/[<12]	24/3	60/19	94/32	0,275+
ΕΚ	3 (11,1%)	15 (18,9%)	28 (22,2%)	0,411+
Σ.Δ	4 (14,8%)	9 (11,4%)	12 (9,5%)	0,707+
Αρτηριακή υπέρταση	12 (44,4%)	53 (67,1%)	64 (50,8%)	0,032+
ΔΜΣ kg/m ²	23,6±4,1	23,9±5,2	23,5±3,7	0,798*
[≥25]/[<25]	10/17	26/53	43/83	0,926
CRP1 (mg/L)	23,9±16,7	14,0±21,2	3,67±1,7	0,000*
CRP2 (mg/L)	21,3±16,9	15,2±20,7	3,0±1,8	0,000*
CRP3 (mg/L)	25,3±17,5	10,4±14,8	3,2±1,9	0,000*
ΚΑ/Θ	18 (66,6%)	16 (20,2%)	30 (23,8%)	0,000+
Κ/Θ θάνατος	9 (33,3%)	10 (12,6%)	14 (11,1)	0,007+

Α: Άνδρες, Γ: Γυναίκες, ΑΚ: Αιμοκάθαρση, ΕΚ: Ενεργείς Καπνιστές, Σ.Δ: Σακχαρώδης Διαβήτης,

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΚΑ/Θ: Κάθε αιτίας θάνατος, Κ/Θ: Καρδιαγγειακός Θάνατος,

*=One-way ANOVA, += χ^2 - test

Πίνακας 2. Σημαντικότητα (p values) και σχετικός κίνδυνος θανάτου (Odds ratio) από την ανάλυση με το μοντέλο Cox βασικών ποιοτικών παραμέτρων της μελέτης. (Ομάδα 2α. Εξαρτημένη μεταβλητή = θνησιμότητα από κάθε αιτία. Ομάδα 2β: Εξαρτημένη μεταβλητή = καρδιαγγειακή θνησιμότητα).

2α		p	Odds ratio (95% CI)
ΗΛΙΚΙΑ	(≥65 και <65 ετών)	0,000	2,708 (1,57-4,64)
Σ.Δ	(ΝΑΙ/ΟΧΙ)	0,006	2,706 (1,41-5,18)
ΔΜΣ	(≥25 και <25 kg/m ²)	NS	
CRP	(3 ομάδες)	0,002*	2,384 (1,29-4,39)
ΦΥΛΟ	(Α/Γ)	NS	
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΚ (≥12 και <12 μήνες)		NS	
ΚΑΕ	(ΝΑΙ/ΟΧΙ)	0,046	1,804 (1,03-3,16)
* p=0,005 για την ομάδα Α			
2β			
ΗΛΙΚΙΑ	(≥65 και <65 ετών)	0,005	2,765 (1,34-5,69)
Σ.Δ	(ΝΑΙ/ΟΧΙ)	0,035	2,632 (1,14-6,03)
ΔΜΣ	(≥25 και <25 kg/m ²)	NS	
CRP ₁	(3 ομάδες)	NS	
ΦΥΛΟ	(Α/Γ)	NS	
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΚ (≥12 και <12 μήνες)	NS		
ΚΑΕ	(ΝΑΙ/ΟΧΙ)	0,000	5,356 (2,66-10,78)

Σ.Δ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, Α: Άνδρες, Γ: Γυναίκες, ΑΚ: Αιμοκάθαρση,

ΚΑΕ: Καρδιαγγειακό επεισόδιο

θνησιμότητα από κάθε αιτία (2α) όσο και για καρδιαγγειακή θνησιμότητα (2β). Ο σχετικός μάλιστα κίνδυνος θνησιμότητας σε ασθενείς που εμφάνισαν ΚΑΕ κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε σχέση

με αυτούς που δεν εμφάνισαν, ήταν 1,80 φορές μεγαλύτερος για τους θανάτους από κάθε αιτία και 5,35 φορές μεγαλύτερος για τους θανάτους από καρδιαγγειακή αιτία. Όσο αφορά στις ομάδες της

CRP φαίνεται ότι και αυτές αποτελούν παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας (ειδικότερα η ομάδα Α) αλλά μόνο σε περιπτώσεις για θανάτους από κάθε αιτία. Οι ομάδες του ΔΜΣ, της διάρκειας αιμοκάθαρσης και του φύλου κατά την έναρξη της μελέτης, δεν φάνηκε να αποτελούν παράγοντες κινδύνου θνησιμότητας των ασθενών.

Συζήτηση

Η θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, παραμένει υψηλή, παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στην ποιότητα της παρεχόμενης θεραπείας. Σύμφωνα με τα δεδομένα καταγραφής νεφροπαθειών των ΗΠΑ (US Renal Data System – USRDS), το 2002, η ετήσια θνησιμότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών από κάθε αιτία, ξεπερνούσε το 20%⁹. Στη χώρα μας το ποσοστό αυτό ανερχόταν στο 13,5% περίπου (μη δημοσιευμένα στοιχεία της Υ.Σ.Ε – προσωπική επικοινωνία με Γ. Ιωαννίδη Δ/ντή Υ.Σ.Ε). Στη μελέτη μας η θνησιμότητα των ασθενών τους πρώτους 12 μήνες ανερχόταν σε ποσοστό 13%, ποσοστό παραπλήσιο του σχετικού ποσοστού του συνόλου των Ελλήνων ασθενών. Στους 32 μήνες παρακολούθησης η επιβίωση των ασθενών μας ανερχόταν σε 72,4%.

Η συχνότερη αιτία θανάτου των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών αφορά σε καρδιαγγειακά αίτια. Θεωρείται μάλιστα ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών είναι 10–30 φορές υψηλότερη από την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού (ειδικότερα μάλιστα σε νέας ηλικίας ασθενείς) και ότι το 50% των θανάτων των ασθενών αυτών κατά το πρώτο έτος της θεραπείας με αιμοκάθαρση έχει ως αιτία καρδιαγγειακά επεισόδια^{10,11}. Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς φαίνεται ότι ποικίλλει όχι μόνο από κράτος σε κράτος αλλά και από περιοχή σε περιοχή, μέσα στο ίδιο κράτος. Η διαφορά αυτή μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών έχει αναγνωριστεί και στην Ευρώπη, μεταξύ των χωρών του Βορρά και του Νότου^{7,8}. Στη διαφορά αυτή σημαντικό ρόλο ενδέχεται να παίζουν γενετικοί παράγοντες αλλά και παράγοντες που αφορούν στο τρόπο ζωής (life style).

Στη μελέτη μας, κατά τη διάρκεια των 32 μηνών παρακολούθησης, απεβίωσαν συνολικά 64 ασθενείς (27,6%), από τους οποίους 25 ήταν γυναί-

κες και 39 άνδρες. Στους 33 από αυτούς (51,5%) η αιτία θανάτου ήταν καρδιαγγειακό επεισόδιο ενώ στους υπόλοιπους 31 (48,5%) η αιτία θανάτου δεν αφορούσε στο καρδιαγγειακό σύστημα. Δε χρειάζεται φυσικά να τονιστεί ότι ο καθορισμός της αιτίας θανάτου (καρδιαγγειακός θάνατος ή μη) δεν είναι πάντοτε απόλυτα ακριβής και σωστός. Για το λόγο αυτό προσπαθήσαμε να θέσουμε συγκεκριμένα κριτήρια προκειμένου να καθορίσουμε όσο το δυνατό ακριβέστερα την αιτία θανάτου των ασθενών ως καρδιαγγειακή ή μη καρδιαγγειακή.

Όπως φαίνεται από όλα τα παραπάνω θα ήταν όχι μόνο ενδιαφέρον αλλά και σημαντικό στοιχείο πρόληψης, το να μπορεί να αναγνωρίσει κανείς ενδεχόμενους δείκτες κινδύνου τόσο για θάνατο από κάθε αιτία όσο και για θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια. Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη έμφαση στον τομέα αυτό, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, δόθηκε στους δείκτες της φλεγμονής δεδομένου ότι η χρόνια φλεγμονή έχει συνδεθεί με την αθηροσκληρόυνση χωρίς ωστόσο να έχει ξεκαθαριστεί μέχρι σήμερα αν η φλεγμονή είναι η αιτία ή αν η φλεγμονή αντανάκλα τον ήδη υπάρχοντα αγγειακό τραυματισμό¹². Έτσι έγινε προσπάθεια να μελετηθούν δείκτες της φλεγμονής ως παράγοντες πρόγνωσης της εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου και/ή καρδιαγγειακού θανάτου. Μεταξύ των δεικτών αυτών, ιδιαίτερα σημαντική θέση κατέχει η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP).

Από την υπάρχουσα μέχρι και το 1999 δημοσιευμένη βιβλιογραφία, οπότε και ξεκίνησε η παρούσα μελέτη^{13,14}, θεωρείται ότι, η αυξημένη CRP ορού αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης κινδύνου για θάνατο σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Όλες οι μέχρι τότε μελέτες, αλλά ακόμη και πιο πρόσφατες¹⁵ αναφέρονται σε δείγμα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών στους οποίους η CRP προσδιορίστηκε μόνον μία φορά στην έναρξη της μελέτης. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών (Bergstrom et al¹³, Owen et al¹⁸, Ikizler et al¹⁹, Zimmerman et al⁷, Iseki et al¹⁴, Yeun et al¹⁵) αναφέρουν ότι οι ασθενείς με υψηλές τιμές CRP ορού σε μία μόνο μέτρηση, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν χαμηλές τιμές. Ωστόσο η ανεύρεση αυξημένης συγκέντρωσης της CRP στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σε μία και μόνο μέτρηση, είναι δυνατόν να οφείλεται σε πλειάδα παραγόντων ορισμένοι από τους οποίους μάλιστα δεν είναι εμφανείς άμεσα. Έτσι στη μελέτη μας προκειμένου

να μειώσουμε την πιθανότητα, η αύξηση της CRP να οφείλεται σε αίτια μη άμεσα αναγνωρίσιμα, όπως για παράδειγμα έναρξη ή ύπαρξη υποκλινικής λοίμωξης, διενεργήσαμε τρεις μετρήσεις μέσα σε διάστημα 4 μηνών. Μόνο δυο μελέτες, μέχρι σήμερα, έχουν διενεργηθεί εξετάζοντας τη σταθερά αυξημένη τιμή της CRP (αυξημένη σε περισσότερες από μια μετρήσεις) ως παράγοντα κινδύνου σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Και οι 2 αυτές μελέτες δημοσιεύθηκαν μετά την έναρξη της παρούσας μελέτης. Η πρώτη, από την Κορέα, αφορά σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση και δημοσιεύθηκε από τον Kim και συν το 2002¹⁶, ενώ η δεύτερη του Nascimento από τη Βραζιλία αφορά σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και δημοσιεύτηκε το 2004¹⁷. Στη μελέτη αυτή αναφέρεται ότι σταθερά αυξημένες συγκεντρώσεις της CRP ορού σε ασυμπτωματικούς ασθενείς πιθανόν είναι προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Η ηλικία φυσικά βρέθηκε να είναι από τους πλέον σημαντικούς δείκτες πρόβλεψης καρδιαγγειακής θνησιμότητας, εύρημα που συμφωνεί και με τη δική μας μελέτη.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώνεται ότι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με σταθερά αυξημένες συγκεντρώσεις CRP ορού επί 4 μήνες (CRP $\geq 7,8$ mg/L) έχουν σημαντικά χαμηλότερη επιβίωση σε σύγκριση με άλλους που κατά το ίδιο διάστημα έχουν περιστασιακά μόνο αυξημένες ή καθόλου αυξημένες, συγκεντρώσεις CRP. Η ταξινόμηση μάλιστα των ασθενών σε μια ομάδα (ομάδα Α) με σταθερά αυξημένες συγκεντρώσεις CRP ορού, που είναι και δηλωτικές ύπαρξης χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης, φάνηκε ότι αποτελεί προγνωστικό δείκτη για θάνατο από κάθε αιτία. Μια μόνο μέτρηση της CRP ορού, ωστόσο, δεν βρέθηκε να αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης για θάνατο από κάθε αιτία ή για καρδιαγγειακό θάνατο στους ασθενείς της μελέτης. Όπως διαπιστώθηκε η μέση τιμή κάθε μίας από τις τρεις μετρήσεις της CRP ορού παρέμεινε υψηλότερη από την ανώτερη φυσιολογική τιμή γεγονός που έχει αναγνωριστεί και από άλλους ερευνητές. Οι μέσες τιμές της CRP στις τρεις αιμοληψίες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους.

Μεταξύ των τριών ομάδων, σημαντική διαφορά προέκυψε από την ανάλυση της καμπύλης επιβίωσης. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση απ' ότι οι ασθενείς των άλλων δύο ομάδων, ενώ μεταξύ των

ομάδων Β και Γ δεν υπήρχε διαφορά. Η επιβίωση των ασθενών της ομάδας Α ήταν μάλιστα 4 φορές μικρότερη από την αντίστοιχη της ομάδας Β και 3,2 φορές μικρότερη από αυτή των ασθενών της ομάδας Γ.

Η ηλικία βρέθηκε να είναι παράγοντας πρόβλεψης θανάτου από κάθε αιτία στους ασθενείς της μελέτης. Όταν μάλιστα έγινε διαχωρισμός των ασθενών σε δύο ομάδες, βρέθηκε ότι στην ομάδα των ασθενών ≥ 65 χρόνων, η ηλικία αποτελεί παράγοντα πρόγνωσης κινδύνου τόσο για θνησιμότητα από κάθε αιτία όσο και για καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Τα ευρήματα συμφωνούν με όλες τις μελέτες που δημοσιεύθηκαν και εντάσσουν την ηλικία στη στατιστική ανάλυση^{17,18}. Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρουν και οι μελέτες των Zimmerman και συν⁷ καθώς και του Yeun και συν¹⁵ που δείχνουν ότι η ηλικία ήταν από τους πλέον σημαντικούς δείκτες πρόβλεψης καρδιαγγειακής θνησιμότητας των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής. Στη μελέτη μάλιστα του Zimmerman και συν⁷ ο σχετικός κίνδυνος θανάτου, για κάθε ένα χρόνο αύξησης της ηλικίας, ανερχόταν σε 1,04 όπως ακριβώς και στη δική μας μελέτη.

Από την ανάλυση με το μοντέλο Cox η συσχέτιση της CRP όπως αυτή προέκυψε κατά την πρώτη μέτρηση της μελέτης, δεν βρέθηκε να αποτελεί δείκτη πρόγνωσης ούτε για θάνατο από κάθε αιτία αλλά ούτε και για καρδιαγγειακό θάνατο. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα μέχρι σήμερα υπάρχοντα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο, είναι εύλογο να αναρωτηθεί κανείς πως μια και μόνο εξέταση ενός δείκτη φλεγμονής, όταν είναι θετική μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θάνατο από κάθε αιτία σε πληθυσμό ασθενών στους οποίους η διέγερση της απάντησης οξείας φάσης μπορεί να συμβεί κάθε στιγμή και μάλιστα από πλείστους όσους παράγοντες.

Ο σακχαρώδης διαβήτης, επίσης, είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου θανάτου τόσο από κάθε αιτία όσο και από καρδιαγγειακά αίτια. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν διάρκεια ζωής μικρότερη από 5 χρόνια²⁰. Παράγοντες που συμβάλλουν στην μικρότερη επιβίωση των ασθενών με ΣΔ υπό αιμοκάθαρση είναι η μεγάλη ηλικία και η στεφανιαία νόσος. Στην παρούσα μελέτη, στην ανάλυση με το μοντέλο Cox επιβεβαιώθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν σχετικό κίνδυνο για θνησιμότητα από κάθε αιτία κατά

2,7 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς, ενώ ο σχετικός κίνδυνος θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια ήταν 2,6 φορές μεγαλύτερος. Τα ευρήματα συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία.

Συμπερασματικά, από την παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι αιμοκαθαζόμενοι ασθενείς, με σταθερά αυξημένες τιμές CRP ορού έχουν σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε σχέση με ασθενείς που εμφανίζουν μόνο περιστασιακή ή καμία αύξηση της CRP. Μία μόνο μέτρηση της CRP δε φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό δείκτη κινδύνου για θάνατο στον πληθυσμό των ασθενών αυτών.

Summary

G. Bamichas, A. Kelesidis, D. Tsakiris, M. Katarpoulou, R. Kalaitzidis, K. Siamopoulos, S. Panagoutsos, V. Vargemezis, K. Sombolos. Serum CRP levels as prognostic marker of mortality in hemodialysis patients. *Hellen Nephrol* 2007; 19 (2): 135-143.

Aim: The investigation of correlation between serum CRP levels with the mortality of hemodialysis patients in Northern Greece.

Patients – Methods: We studied 232 hemodialysis patients, 147 men and 85 women, mean age of 59.8 ± 14.0 years, in whom serum CRP levels were measured at 0, 2 and 4 month-time and who were then followed-up for 32 months. During the follow-up period we recorded the deaths of the patients, the causes of deaths and the appearance of any cardiovascular episodes (CVE). Based on 3 consecutive measurements of CRP during the first 4 months, patients were assigned into three groups A, B and C. Group A included 27 patients (11.6%) with persistent elevation of serum CRP levels ≥ 7.8 mg/L in each one of the three measurements, group B included 79 patients (34.1%) with CRP levels ≥ 7.85 mg/L in one or two only measurements, and group C 126 patients (54.3%), with CRP levels < 7.8 mg/L in all measurements. The critical value of 7.8 mg/L for the CRP levels was defined using the ROC curve analysis. For the analysis of results the patients were assigned into groups depending on the age (≥ 65 of years and < 65 years), gender, BMI (≥ 25 kg/m² and < 25 kg/m²), the presence or absence of diabetes mellitus, the duration of treatment with hemodialysis (≥ 12 months and < 12 months) and the appearance or not of any CVE during the study.

Results: The cumulative survival of the 232 patients during the follow-up period (32 months) was 72.4%. Group A patients had lower survival rates compared to group B and C patients ($p < 0.001$). From the statistical analysis of categorical (numerical)

variables, only age was found to be a risk factor for all-cause mortality (OR=1.04, $p=0.029$). A single measurement of serum CRP levels was not found to be a prognostic factor for all-cause deaths or deaths from CVC. From the statistical analysis of continuous variables (groups) it was found that patients with at least three consecutive elevated CRP measurements (OR=2.384, $p=0.002$), patients aged 65 years or more (OR=2.708, $p < 0.0001$), diabetic patients (OR=2.706, $p=0.006$), and patients who suffered a CVE during the study period (OR=1.804, $p=0.046$) were in higher risk to die from any cause of death.

Conclusions: a) Hemodialysis patients, with persistent elevation of serum CRP concentrations (≥ 7.8 mg/L), in three consecutive measurements within a 4 month period, have considerably lower survival in comparison with patients who have temporary or no increment of CRP at the same time, b) Contrary to the persistently elevated serum CRP levels, a single measurement of CRP levels does not constitute a prognostic risk factor for death in the population of these patients.

Key words: cardiovascular mortality, CRP, hemodialysis.

Βιβλιογραφία

1. Linder A, Charra B, Sherrard DJ, et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 667-671.
2. Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, et al. Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1975; 7 (Suppl): 167-175.
3. Folley RN, Parfrey PS, Sarnac MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): 112-119.
4. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: Can we do better predict heart attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130: 933-937.
5. Bergstrom J, Linholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834-841.
6. Lowrie EG. Acute phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 4): 105-112.
7. Zimmerman J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658.
8. Koenig W, Sund M, Frochlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242.

9. *Abbott K, Reynolds J, Trespalacios F, Cruess D, Agodoa L.* United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Waves III / IV. Survival by time of day of hemodialysis: analysis of United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Waves III / IV. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 796-806.
10. *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-119.
11. *Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al.* Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-362.
12. *Ross R.* Atherosclerosis: An inflammation disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
13. *Bergstrom J.* Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1329-1341.
14. *Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fulyama K.* Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1956-1960.
15. *Yeun Jy, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA.* C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469-476.
16. *Kim SB, Min WK, Lee SK, Park JS, Hong CD, Yang WS.* Persistent elevation of C-reactive protein and ischemic heart disease in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 342-346.
17. *Nascimento M, Pecoits-Filho R, Qureshi R, et al.* The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2803-2809.
18. *Owen WF, Lowrie EG.* C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627-636.
19. *Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, et al.* Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* 1999; 55:1945-1951.
20. *Hoher B, Ziebeg R, Altermann C, et al.* Different impact of biomarkers as mortality predictors among diabetic and nondiabetic patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2329-2337.

* Παρελήφθη στις 31/10/2007

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 23/4/07.

Αλληλογραφία:

Γ. Μπαμίχας

ΤΘ 62, Φίλυρο

570 10 Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310 350601, 678182

Fax.: 2310-358481

e-mail: bamiha@otenet.gr