

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA



CARACTERIZACIÓN DEL SINDROME DE DESGASTE PROTEICO  
ENERGÉTICO EN HEMODIÁLISIS

TESIS DOCTORAL

CAROLINA GRACIA IGUACEL

Madrid, 2014







# **CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME DE DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO EN HEMODIÁLISIS**

**Memoria presentada para optar al grado de Doctor en  
Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid**

**Carolina Gracia Iguacel**

**Madrid, 2014**



D.JUAN JESUS CARRERO, Doctor en Farmacia por la Universidad de Granada, Doctor en Medicina y Profesor asociado del Instituto Karolinska autoriza:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada: “CARACTERIZACIÓN DEL SINDROME DE DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO EN HEMODIÁLISIS”, realizado por Doña Carolina Gracia Iguacel, bajo mi inmediata supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad Autónoma.





D.EMILIO GONZALEZ PARRA, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid, Profesor asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid autoriza:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada: "CARACTERIZACIÓN DEL SINDROME DE DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO EN HEMODIÁLISIS", realizado por Doña Carolina Gracia Iguacel, bajo mi inmediata supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad Autónoma.



D.ALBERTO ORTIZ, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid, Profesor asociado de Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Fundación Jiménez Díaz, autoriza:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada: "CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME DE DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO EN HEMODIÁLISIS", realizado por Doña Carolina Gracia Iguacel, bajo mi inmediata supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad Autónoma.



## **AGRADECIMIENTOS:**

A los doctores Emilio González Parra, Alberto Ortiz y Juan Jesús Carrero, quienes además de ser directores de esta tesis han sido mis maestros, gracias por transmitir su conocimiento y apoyar cada iniciativa en cada artículo.

Esta tesis tiene su origen en el último año de la residencia en el Hospital Severo Ochoa, mi agradecimiento a la doctora Paloma Gallar, quien fue la primera en enrolarme en la investigación clínica y darme la oportunidad de ir al Instituto Karolinska, sin poder olvidarme de mi querida doctora Olimpia Ortega quien me enseñó cómo hacer que la estadística te dé respuestas. Gracias por vuestra profesionalidad por no olvidaros en ningún momento de la docencia y gracias por haberos preocupado por mí.

Mi agradecimiento al Instituto Karolinska- Baxter Novum, especialmente al Prof. Bengt Lindholm, por darme la oportunidad de publicar con el grupo Karolinska, por darme la oportunidad de trabajar con ellos, por saber escuchar y orientar tanto en el plano profesional como personal. Sin poder olvidarme del doctor Qureshi Abdul y doctora Elvia García por su paciencia y por supuesto gracias por los momentos de risa cuando no había resultados en la estadística, porque ahí aprendí que “si buscas distintos resultados no hagas siempre lo mismo” (Albert Einstein).

Gracias a los miembros del hospital Fundación Jiménez Díaz, al doctor Jesús Egido por darme la oportunidad de incorporarme a su equipo. A mis compañeros, por estar ahí cada mañana, doctor Jesús Hernández por ayudarme en los casos clínicos difíciles, en los momentos duros de la Medicina. A mi compañera Gabriela Rosello, porque he tenido siempre un apoyo en ti, gracias a Beatriz Fernández y a Catalina Martin Cleary con quienes he compartido muy buenos y también muy malos momentos, gracias por esa palabra, ese gesto que me anima y me ayuda en la práctica clínica diaria. Gracias a MV Gómez Pérez quien me ha ayudado con la bibliografía del trabajo, ardua tarea y a Laura Rodríguez Osorio porque siempre echar “esa mano”. No me quiero olvidar de Ignacio Mahillo, gracias por tu trabajo, sin ti esta tesis no hubiera sido posible, y gracias por escuchar y estar siempre dispuesto para nuevos re-análisis.

Esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda de enfermería de la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo, gracias a las enfermeras Alejandra Aliaga y Juana Cabrejos, mis “queridas brujas” esta tesis sin vosotras no hubiera sido posible, que sepáis que os he robado algunos trucos de la diálisis. Gracias por ser como sois y ser “mis ojos” en la sala. A Pola y Mayte compañeras que me han animado en muchos momentos y me han hecho reír en momentos bajos en diálisis.

A mis amigas Beatriz y Begoña, por ser las mejores amigas, porque habéis aguantado en lo bueno y en lo malo, por darme ánimos y por esas risas que nos echamos, que me dan la vida. A mi amigo Oskar por estar sencillamente ahí y las ayudas informáticas de los amigos David y Manu que siempre se requieren y no fallan. A mis compañeras las amazonas de la Capadocia, que me han soportado por esos viajes y esos desayunos. A mis rockeros, que me han animado y han cargado mi tesis en todos los conciertos!. A mi grupo de amigas del colegio que siempre han estado ahí.

Gracias Emilio por ser tutor y amigo, poner esos plazos límites, por las discusiones, ya sabes que la sangre aragonesa es tenaz, esta tesis es gracias a ti.

A mi familia por las facilidades prestadas y el tiempo robado a mis sobrinos, Sara y Diego.

# ÍNDICE





**ÍNDICE**

**1 ABREVIATURAS..... 15**

**2 INTRODUCCIÓN ..... 19**

**2.1 DEFINICIÓN DE MALNUTRICIÓN EN EL PACIENTE RENAL**

2.1.1 Concepto de desgaste proteico energético DPE

2.1.2 Mecanismos fisiopatológicos implicados en DPE

**2.2 PREVALENCIA DE MALNUTRICIÓN EN HEMODIÁLISIS (HD) EN ESPAÑA**

**2.3 DIAGNÓSTICO DE DPE EN EL PACIENTE EN HEMODIÁLISIS. DIFICULTADES EN SU VALORACION**

2.3.1 Parámetros bioquímicos

2.3.2 Masa corporal

2.3.3 Limitaciones del índice de masa corporal (IMC) en la uremia.

2.3.4 Masa muscular

2.3.5 Valoración de la ingesta dietética

**2.4 LA HEMODIÁLISIS EN LA ETIOPATOGENIA DE LA MALNUTRICIÓN**

2.4.1 Desgaste proteico en la Insuficiencia renal crónica terminal (IRCT)

2.4.2 Relación entre hígado y músculo. Importancia en la cinética proteica

2.4.3 DPE y activación proinflamatoria

2.4.4 Diferencias entre las diferentes técnicas de hemodiálisis: HD on line (HDF-OL) vs HD convencional

**2.5 ASOCIACIÓN MORTALIDAD – DPE. NUEVOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A DPE EN HD**

2.5.1 Vitamina D y mortalidad. Impacto de la técnica dialítica

2.5.2 Alteraciones hormonales que acompañan a la uremia, el caso del cortisol.

---

<b>3 HIPÓTESIS y OBJETIVOS</b> .....	65
Hipótesis	
Objetivos	
<b>4 RESULTADOS</b> .....	69
LISTA DE ARTÍCULOS:	
<u>ARTICULO 1.</u> Definiendo el síndrome de desgaste proteico-energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas	
<u>ARTICULO 2.</u> Prevalencia del síndrome de desgaste proteico-energético y su asociación con mortalidad en pacientes en Hemodiálisis en un centro en España.	
<u>ARTICULO 3.</u> Subclinical versus overt obesity in dialysis patient: more than meets the eye.	
<u>ARTICULO 4.</u> Vitamin D Deficiency in Dialysis patients: Effect of Dialysis Modality and implications on outcomes	
<u>ARTICULO 5.</u> Cortisol levels are associated with mortality risk in hemodialysis patients	
<b>5 DISCUSIÓN</b> .....	149
<b>6 CONCLUSIONES</b> .....	159
<b>7 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	165

# **1 ABREVIATURAS**



**ABREVIATURAS:**

Akt :	Protein kinasa B
BCM:	Body celular mass, masa celular.
BIA:	Bioimpedancia
CMB:	Circunferencia muscular del brazo
DPE:	Síndrome de Desgaste Proteico Energético
DM:	Diabetes mellitus
DP:	Diálisis peritoneal
ECW:	Agua extracelular
ECV:	Enfermedad cardiovascular
ERC:	Enfermedad renal crónica
FG:	Filtrado glomerular
FAT:	Tejido de grasa
GH:	Factor de crecimiento.
HD:	Hemodiálisis
HTA:	Hipertensión arterial
HPS:	Hiperparatiroidismo secundario
IRCT:	Insuficiencia renal crónica terminal
IRC:	Insuficiencia renal crónica
IMC:	Índice de masa corporal
ISRNM:	International society renal Nutrition and Metabolism
IGF 1:	Factor de crecimiento de la insulina
irEPO:	Índice resistencia EPO
IL6:	Interleuquina 6
ICW:	Agua intracelular.
LTM:	Tejido libre de grasa
MIS:	Escala malnutrición inflamación
NF-kB:	Factor nuclear-kB.
nPCR:	Catabolismo proteico normalizado.
OL-HDF:	On line- Hemodiafiltración.
OH:	Sobrehidratación

PEW:	Protein Energy Wasting
PTH:	Hormona paratiroidea.
PCR:	Proteína C reactiva
PI3K:	Fosfoinositol 3 quinasa
TSF:	Pliegue tricipital
UPS:	Sistema proteosomas-ubiquitinas
VGS:	Valoración global subjetiva.

## **2 INTRODUCCIÓN**





---

## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 DEFINIENDO LA MALNUTRICIÓN DEL PACIENTE RENAL

Las funciones que realiza el riñón tienen una importante influencia en la función de todos los órganos, entre los que se encuentran los encargados de una correcta nutrición. Dentro de las funciones que desempeña destacan la regulación del equilibrio ácido – base, el balance hidroeléctrico, el metabolismo óseo y mineral, y un adecuado balance nitrogenado. En la insuficiencia renal crónica se ven afectadas todas estas funciones, por lo que estos pacientes tienen comprometida la situación metabólica y nutricional.

#### 2.1.1.- Origen del concepto Protein Energy wasting (PEW)/Desgaste Proteico Energético (DPE)

A pesar de tener conocimiento de la presencia de malnutrición en la insuficiencia renal crónica y de su asociación con mortalidad, todavía no se conoce en profundidad su importancia y consecuencias. La malnutrición ha sido denominada durante años con diferentes términos como sarcopenia urémica (1), síndrome malnutrición –inflamación aterosclerosis (MIA, malnutrition inflammation atherosclerosis) (2) o Complejo de malnutrición inflamación ( MIC, malnutrition inflammation complex) (3). De la misma forma se han usado diferentes criterios para definir y estudiar la malnutrición en el paciente renal, por lo que se hace difícil comparar estudios y prevalencias (4-6).

Generalmente la malnutrición comienza antes de iniciar la diálisis. Cuando el filtrado glomerular (FG) desciende por debajo de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> un 31% de los pacientes pueden estar desnutridos, triplicándose el riesgo cuando el FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (7). La malnutrición con FG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> es un criterio para el inicio de tratamiento renal sustitutivo (8). Una vez comienza la hemodiálisis se produce una mejoría global del paciente, incluidos los aspectos nutricionales, fruto de la corrección parcial de factores relacionados con el entorno urémico (9).

El estudio de la nutrición en el paciente renal ha sufrido un importante avance en los últimos quince años, atribuido en parte al avance en el conocimiento de los mecanismos

fisiopatológicos implicados y sobre todo a la evidencia obtenida de estudios epidemiológicos (10, 11). Los primeros estudios epidemiológicos pusieron de manifiesto que el riesgo de mortalidad en los pacientes en hemodiálisis persiste elevado a pesar de corregir los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como hipertensión arterial (HTA), dislipemia u obesidad (12, 13). Durante estos últimos años, la malnutrición ha pasado de ser un sencillo proceso concomitante a la insuficiencia renal crónica (IRC), a ser uno de los marcadores de riesgo cardiovascular no tradicionales con un mayor peso en el paciente en diálisis (14-16).

La International Society of Renal Metabolism and Nutrition (ISRMN), en el año 2008, se propuso unificar las diferentes terminologías empleadas hasta la fecha para definir el estado de malnutrición. La propuesta consensuada se denominó síndrome de Protein Energy Wasting (PEW) (17), entendiendo la malnutrición como un estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuado tanto de los depósitos proteicos como de las reservas energéticas.

Con la intención de acercar este nuevo concepto de malnutrición a la realidad de las unidades de hemodiálisis españolas, el Grupo de Trabajo en Nutrición de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) realizó una revisión de este nuevo concepto con los siguientes objetivos: (A) Proponer el término de Desgaste Proteico Energético (DPE) para definir de una manera más exacta en castellano el término anglosajón PEW; (B) Dar a conocer a la comunidad nefrológica española esta entidad; y (C) Revisar los mecanismos fisiopatológicos implicados en el proceso de malnutrición DPE para abrir nuevas perspectivas para su manejo precoz.

### 2.1.2 Fisiopatología del DPE

Los principales mecanismos fisiopatológicos que contribuyen a la malnutrición son la anorexia (18), el aumento del catabolismo proteico (19), la presencia de inflamación que ocasiona un aumento del gasto energético (20) y el consumo de las fuentes de almacenamiento energético (*Figura1*).

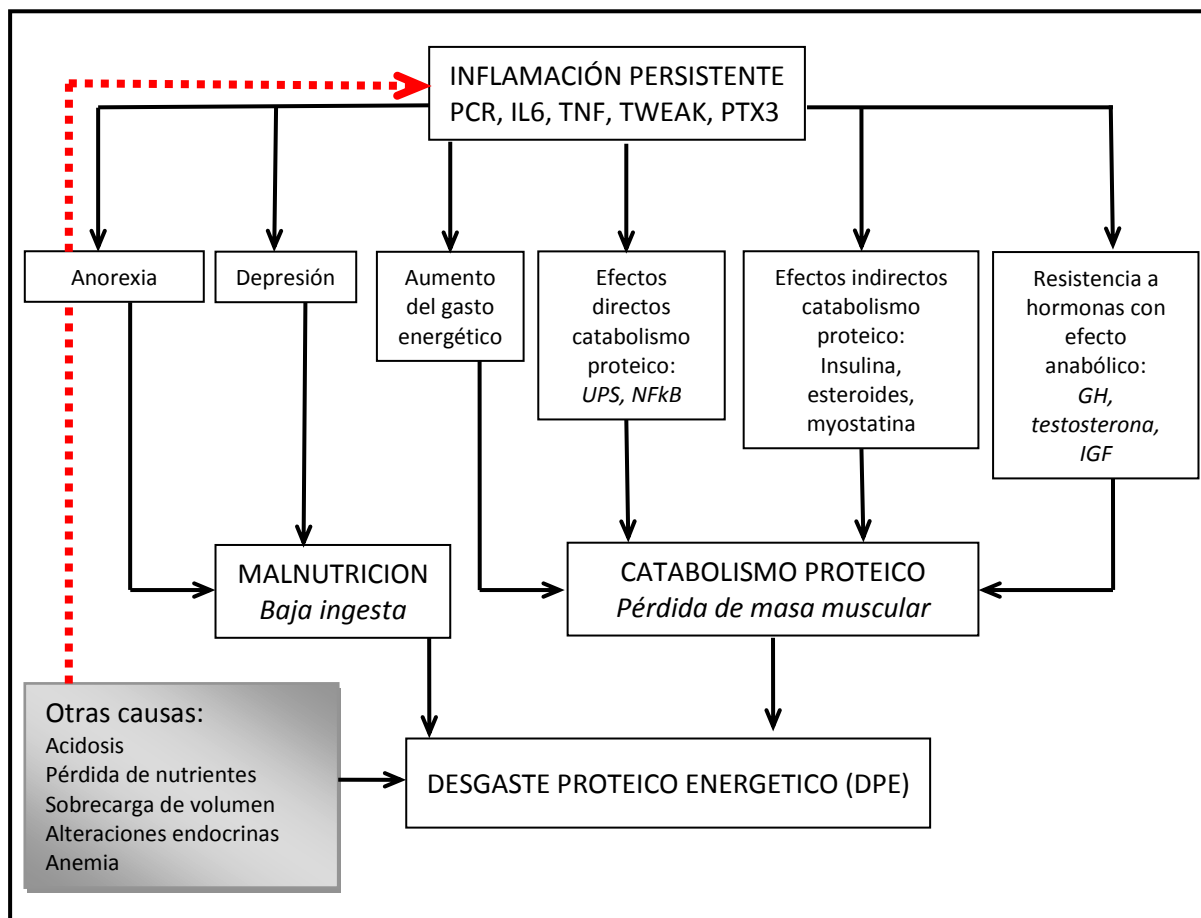


Figura 1.- Mecanismo fisiopatológica sde DPE

a) Anorexia

La anorexia es un factor inductor de malnutrición consecuencia de múltiples factores relacionados con la uremia como la técnica dialítica, la edad avanzada, el aumento de hormonas que inducen saciedad como la leptina y la disminución de otras que aumentan el apetito como la grelina.

La leptina es un polipéptido producido por el adipocito cuyos niveles reflejan los depósitos de grasa, y que contribuye a la anorexia urémica al unirse a receptores en el cerebro que regulan el centro de la saciedad (21). Su influencia sobre el estado nutricional y la supervivencia del paciente es controvertida. La mayoría de los autores coinciden en que niveles altos de leptina en hemodiálisis se correlacionan más con la masa grasa, que con el resto de los parámetros nutricionales, sin influencia sobre mortalidad global y cardiovascular (22, 23).

La grelina es un péptido anorexígeno secretado por las células endocrinas gástricas que estimula el apetito y el metabolismo energético, estimulando la secreción de hormona de crecimiento (GH) (21). Niveles bajos de grelina en hemodiálisis se correlacionan con DPE, anorexia, inflamación e incremento de la mortalidad global y cardiovascular. Se están intentando terapias con grelina en pacientes anoréxicos para mejorar los resultados a largo plazo (24).

Estos mecanismos además de anorexia, ocasionan fragilidad, pérdida de peso y de masa muscular (21).

### b) Catabolismo proteico

El concepto clásico de malnutrición incluye en su definición el término sarcopenia como el principal mecanismo de atrofia muscular que ocurre en la uremia y que es el resultado de un aumento del catabolismo proteico mediado por el sistema proteasoma-ubiquitina (UPS), y la activación de miostatina en el músculo esquelético. El sistema UPS degrada proteínas musculares a péptidos y aminoácidos; la miostatina es un miembro de la familia TGF beta que inhibe la proliferación celular.

En la ERC la presencia de inflamación, acidosis metabólica y toxinas urémicas favorece una situación de resistencia a la insulina. La alteración de la señalización intracelular de insulina / IGF-I va a producir una inhibición en la señalización de la vía intracelular PI3K/Akt y la activación de la vía UPS además de una activación directa de la vía de la caspasa 3 que aumenta el catabolismo proteico muscular (*Figura 2*). La activación intracelular de la vía de la caspasa-3 en el músculo estimula la degradación de proteínas mediante la fracción de la compleja estructura de las proteínas musculares, aumentando la generación de 14 kDa actina para proporcionar sustrato para la UPS (*Figura 3*) (25-27). Al proceso catabólico se añade en cada sesión de hemodiálisis la pérdida de aminoácidos (6-8 gramos de aminoácidos, 40 gramos de proteínas) y un desgaste calórico de unas 200 kilocalorías (28, 29).

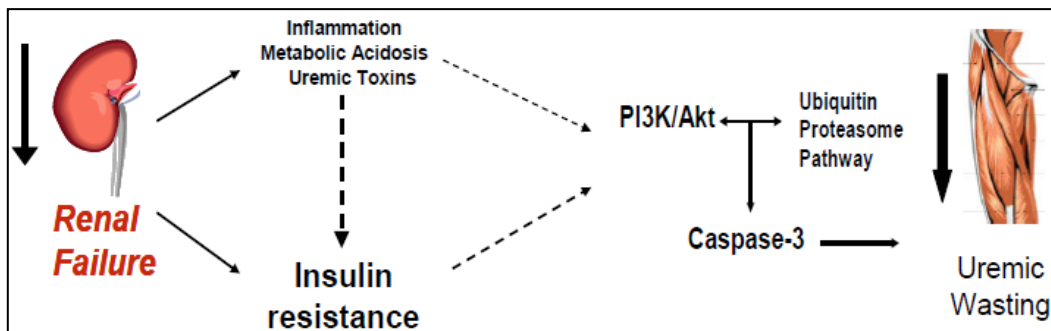


Figura 2.- - Mecanismo fisiopatológico del proceso de "wasting" en la ERC. PI3K (fosfoinositol 3 quinasa); Akt (proteín quinasa B); Vía señalización intracelular PI3K/Akt que se activa mediante IGF1 relacionada con la apoptosis e hipertrofia muscular.

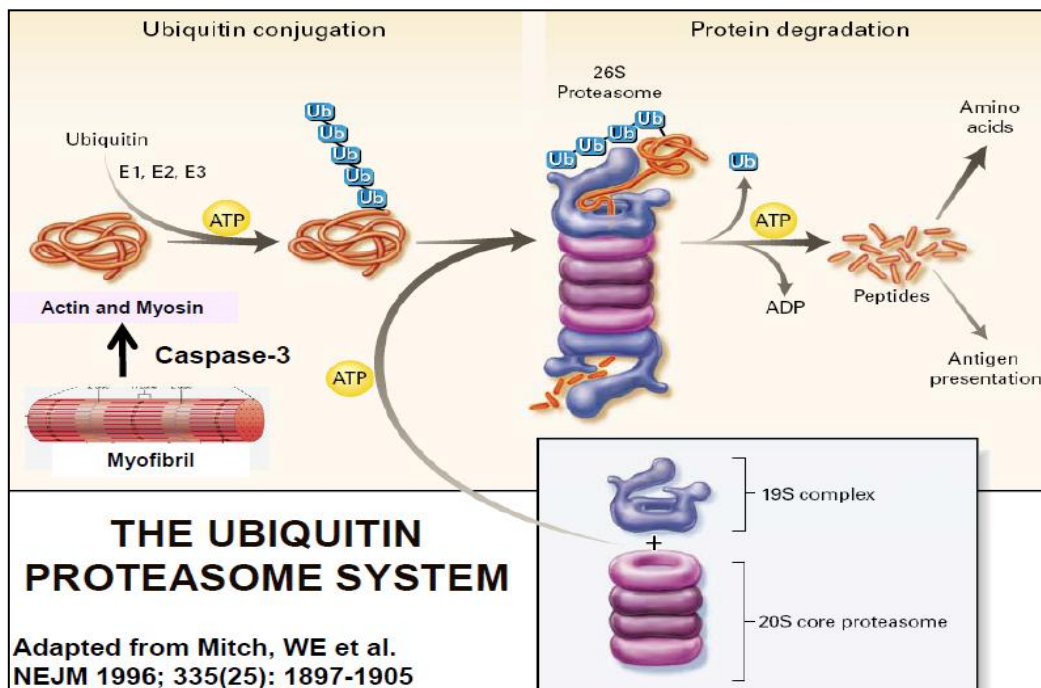


Figura 3.- El proceso de ubiquitinación está formado por tres enzimas: la E1 (de activación), la E2 (de conjugación) y la E3 (de ligación): la molécula de ubiquitina es activada y transferida a la primera molécula del sistema, la E1 – ubiquitín activadora. El complejo E1-Ub interacciona con E2 para que E1 transfiera y ligue la molécula Ub a un residuo de cisteína de E2. El complejo E2-Ub interactúa con el complejo E3-ubiquitina ligasa con el sustrato para ligar la Ub al sustrato en una reacción dependiente de ATP. Este proceso se repite para formar una cadena de moléculas de ubiquitina. La cadena de ubiquitina es reconocida por el

proteasoma 19S, que cataliza la entrada del sustrato proteína en el proteasoma 20S núcleo donde se escinde a los péptidos en el proteasoma 26S. Los péptidos son degradados en aminoácidos para construir proteínas de las células o son liberadas por las células.

c) Inflamación

Por último y no menos importante, la activación de la cascada de la inflamación conlleva la activación y perpetuación de los procesos descritos previamente, como demuestran estudios que describen la inflamación como factor independiente asociado a anorexia, catabolismo proteico, malnutrición y mortalidad (16, 30-32). La inflamación podría ser el nexo de unión entre malnutrición y mortalidad en el paciente con IRC.

## **2.2 ¿SABEMOS LA MAGNITUD DEL PROBLEMA? PREVALENCIA Y DIFICULTAD PARA MEDIRLO**

Tras el consenso sobre el nuevo término DPE, aparecieron nuevos trabajos en la literatura describiendo la prevalencia de malnutrición aplicando este nuevo concepto y su impacto sobre la mortalidad. La prevalencia de malnutrición definida clásicamente en la población en hemodiálisis es 18-75% (4-6) (*tabla 1*). La heterogeneidad de estas cifras impide sacar conclusiones válidas. Esta variabilidad se ha debido a que hasta ahora eran muchas y muy variadas las herramientas de valoración y monitorización del estado nutricional, y existían diferentes valores de referencia según los diversos autores. La definición de DPE intenta evitar esos problemas, sin embargo los parámetros de referencia propuestos para definir el DPE fueron establecidos en población americana. Se plantea la duda de que si los valores de referencia propuestos son extrapolables a otras distribuciones geográficas y de estilo de vida como Europa, Asia o en el caso que nos ocupa, los países de la franja mediterránea.

En España los últimos estudios sobre malnutrición en hemodiálisis datan del año 1994, y observaron una prevalencia de malnutrición del 51,6% en hombres y del 46,3% en mujeres (33). Desde ese año, el interés por la malnutrición en los centros de hemodiálisis en España parece haber disminuido y no hay nuevos estudios sobre la incidencia o prevalencia de malnutrición. Existe, pues, la necesidad de realizar un nuevo estudio para conocer la prevalencia de malnutrición en la población en hemodiálisis española para poder comparar

con otros países y para analizar la validez de los nuevos criterios establecidos por la ISRNM para detección de malnutrición y su impacto en la mortalidad en población española en hemodiálisis.

Estudio	Año	País	Tamaño muestral y tipo de pacientes	Método	Prevalencia
de Mutsert et al.	2009	Holanda	1601 HD	VGS	28%
Rambod et al.	2009	EEUU	809 HD	MIS>5	46.8
Cordeiro et al.	2009	Suecia	173 HD	VGS	43%
Miyamoto et al.	2011	Suecia	280 HD	VGS	30.3%
Mazairac et al.	2011	Holanda Noruega Canadá	560 HD	VGS nPNA<1.0 g/kg/d BMI<23 kg/m <sup>2</sup> S-albumin <4.0 g/dL S-creatinine <10 mg/dL	17% 53% 25% 58% 62%
Tabibi et al.	2012	Irán	291 HD	VGS	61.5%
Tsai et al.	2012	Taiwán	153 HD	MIS >6	41.8%
Fiedler et al.	2012	Alemania	81 HD	MIS >8	33%
Leal et al.	2012	Brasil	47 HD	Criterios ISRNM - IMC < 23 - Pérdida masa muscular - <10% grasa del peso corporal - Albumina < 3.8 mg/dl - Colesterol <100 mg/dl - Pérdida fuerza muscular	40.4% 52.4% 0% 19.1% 4.2% 56%
Vasselai et al	2008	Brasil	45 PD	VGS	35.6%
Chung et al.	2009	Corea	213 PD	VGS	40.4%
Wang et al.	2009	China	244 PD	VGS	44.3%
Szeto et al.	2010	China	314 PD	MIS>6 VGS	60.2% 28.7%
Leinig et al.	2011	Brasil	199 PD	VGS	64.7%
Koo et al.	2011	Corea	176 PD	VGS ≤ 5	34.6%
Campos et al.	2012	Brasil	74 PD	VGS	36.5%
Martín-del-Campo et al.	2012	Méjico	73 PD	VGS	81%

Tabla1.- Prevalencia del síndrome de DPE en literatura reciente y reclutamiento de pacientes posterior al año 2000. Datos cedidos por el prof. JJ Carrero del libro :Nutrición Clínica en Insuficiencia Renal Crónica y Transplante Renal. Visión Internacional. Ed Alejandro Treviño-Becerra. 3rd Edition. Editorial Prado (Mexico), 2014. ISBN 978-607-7566-64-9. Capítulo: revisión del síndrome DPE. Prevalencia e implicaciones clínicas.



### 2.3 DIAGNÓSTICO DE MALNUTRICIÓN EN LA ERC

La malnutrición es un proceso dinámico, de manera que para diagnosticar malnutrición en un paciente con ERC se debe hacer una valoración inicial del estado de nutrición y posteriormente un seguimiento (49). La monitorización regular se debe de basar en la combinación de parámetros clínicos, antropométricos y de composición corporal mediante bioimpedancia (BIA vectorial o multifrecuencia) así como parámetros bioquímicos incluidos biomarcadores hormonales e inflamatorios (50). El diagnóstico de malnutrición según la definición de DPE requiere la evaluación conjunta de varios de estos métodos (*tabla 2*).

Los criterios de definición de DPE son inicialmente atractivos por incluir aspectos clínicos, analíticos, antropométricos y nutricionales, pero cuando son aplicados a la práctica clínica diaria pueden resultar confusos. Esta dificultad se debe en gran parte a las peculiaridades del paciente con ERC, que complican su aplicación y que a continuación describiremos.

---

#### CRITERIOS BIOQUÍMICOS

---

- Albúmina sérica determinada por Bromocresol verde inferior a 3.8 g/dl
- Prealbúmina/transtiretina inferior a 30 mg/dl (únicamente para pacientes en diálisis)
- Colesterol sérico inferior a 100 mg/dl

---

#### MASA CORPORAL

---

- IMC inferior a 23 (excepto en algunas áreas geográficas)
- Pérdida de peso 5% en 3 meses o 10% en 6 meses
- Menos de un 10% de grasa respecto a la totalidad del cuerpo

---

#### MASA MUSCULAR

---

- Pérdida de la misma un 5% en 3 meses o 10% en 6 meses
- Disminución del área muscular del brazo (reducción mayor al 10% en relación con el percentil 50 de la población de referencia)
- Generación/aparición de creatinina.

---

#### INGESTA DIETÉTICA

---

- Proteica (inferior a 0.8 g/kg/día y 0.6 g/kg/día en paciente con diálisis y ERC estadios 2-5, respectivamente)
  - Energética (inferior a 25 kcal/kg/día durante 2 meses)
-

Tabla 2.- Criterios diagnósticos para DPE propuestos por ISRN

### 2.3.1 Parámetros bioquímicos

En la definición de malnutrición pueden ser utilizados diversos marcadores bioquímicos, entre los que cabe destacar aquellos que miden proteínas viscerales sintetizadas por el hígado como son la albúmina y la prealbúmina. Estos marcadores se pueden alterar por el estado de inflamación e hidratación, por lo que se deben valorar conjuntamente con la proteína C reactiva o utilizando scores de inflamación-malnutrición, y siempre en situación de normovolemia (51). Otros marcadores bioquímicos son aquellos que miden las proteínas somáticas y la masa muscular como la creatinina plasmática, el número total de linfocitos para valorar la inmunidad, y otros como el colesterol y la transferrina (17, 49, 50).

El más utilizado de todos es la albúmina, de manera que niveles séricos inferiores a 3,5 g/dl duplican el riesgo de mortalidad cuando se comparan con niveles superiores a 4,0 g/dl (52). Además un aumento de albúmina sérica de 1g/dl se asocia con un incremento de la supervivencia (53). Predicciones de mortalidad similares se utilizan con la concentración de prealbúmina < 30 mg/dl (54).

La albúmina sérica y las cifras de creatinina plasmática son indicadores del estatus proteico y cuando están disminuidos se han asociado a peor supervivencia en los pacientes en hemodiálisis (55, 56).

### 2.3.2.- Masa corporal

Las valoraciones nutricionales clásicas incluyen la medición de la talla, el peso, el índice de masa muscular y cuatro pliegues cutáneos.

La ganancia de peso entre las sesiones de hemodiálisis da información sobre la ultrafiltración requerida y para el cálculo del peso seco. Además, seguir los cambios de peso en el tiempo es útil para detectar malnutrición. Se ha descrito una asociación significativa entre la pérdida progresiva de peso y mortalidad en los pacientes en HD (57), que es más fuerte si se acompaña de disminución de otros marcadores indirectos de masa muscular como la creatinina plasmática (58, 59).

El IMC ha sido descrito como un factor independiente de mortalidad (60, 61). La relación entre IMC y supervivencia en el paciente con IRC sigue un patrón de epidemiología inversa, tanto en diálisis como en fases avanzadas en la enfermedad renal crónica antes de la diálisis, habiéndose descrito mayor supervivencia en pacientes con más IMC. Las medidas antropométricas y el peso están influenciadas por la sobrecarga de volumen. En ausencia de edemas, el pliegue tricípital (TSF) refleja almacenamiento de tejido graso y la circunferencia muscular del brazo (CMB) es un indicador de masa muscular. El IMC no discrimina entre masa grasa y masa magra, por lo que las ventajas de un alto IMC parecen estar limitadas a pacientes con masa muscular elevada, y no aplicarían a aquellos con mayor masa grasa en ausencia de mayor masa magra. Una de las explicaciones para el fenómeno de “obesidad paradójica” es que el criterio de IMC, de forma aislada, no permite diagnosticar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, que son aquellos que presentan “obesidad” (exceso de grasa) sin el efecto protector de una masa muscular alta.

Otros métodos para analizar nutrición y composición corporal son la bioimpedancia eléctrica (BIA) y la absorciometría dual de energía por absorción de rayos X (DEXA). La bioimpedancia eléctrica representa la oposición de un medio biológico al paso de una corriente alterna (62). DEXA se basa en la capacidad de los tejidos de absorber energía y la cantidad de fotones que emergen de estos. DEXA es el método de referencia para el cálculo de la composición corporal y la medición de la densidad mineral ósea. Su inconveniente frente a bioimpedancia es la incapacidad para distinguir entre agua intra o extracelular (63).

Hay dos tipos de BIA, el método de monofrecuencia o vectorial que da la posibilidad de valorar el tejido graso y el libre de grasa, y el método multifrecuencia que además da la posibilidad de calcular el ratio de agua extracelular sobre el agua corporal total, dando el porcentaje de sobrehidratación (OH) (64), además de los otros dos compartimentos, LTM (tejido magro, principalmente muscular), ATM (tejido adiposo) que se identifican a partir de mediciones de peso, talla, agua intracelular (intracellular water, ICW) y el agua extracelular (intracellular water, ECW).

El BIA multifrecuencia permite valorar el estado de hidratación para calcular el peso seco, la masa celular total (body cell mass, BCM), el estado de nutrición global (ángulo de fase) y la

integridad de las membranas celulares y la inflamación (intercambio sodio/potasio) (62). La malnutrición suele cursar con descenso en BCM, disminución del ángulo de fase y aumento del intercambio de Na/K (62). Esta técnica es muy útil en pacientes en diálisis para ajustar el peso seco y en prediálisis puede ayudar a prevenir la desnutrición consecuencia de dietas restrictivas (proteínas < 0,6 g/kg/día) y ayudar al ajuste de diuréticos (65, 66).

### 2.3.3 Limitaciones del índice de masa corporal (IMC) en la uremia

Hay varias razones por las que el IMC no es una buena herramienta para la medición de presencia de obesidad en pacientes con ERC, y más especialmente en el paciente en diálisis: a) no diferencia la grasa del músculo; b) no refleja los cambios de composición corporal que se producen con el envejecimiento ni tampoco variaciones en la forma del cuerpo asociadas al sexo; c) no diferencia la distribución de la grasa; d) varía en función de la sobrecarga de volumen.

Ni un IMC alto significa siempre un exceso de tejido adiposo ni un IMC <30 kg/ m<sup>2</sup> excluye la presencia de obesidad (67). Un IMC >30 kg/ m<sup>2</sup> no clasificó bien obesidad en un 25% de la población con ERC (67). La prevalencia de obesidad aumentó un 90% en pacientes con ERC cuando se midió por pletismografía por desplazamiento de aire (ADP) en vez de por IMC (67). La sencilla medida antropométrica del pliegue subcutáneo tuvo más validez que el IMC para clasificar la obesidad y fue capaz clasificar bien obesidad en un 94% de los casos. Un reciente análisis observacional de medio millón de veteranos estadounidense con ERC estadio 3-5 prediálisis (68) observó una curva en U del IMC, donde un IMC <25 kg/ m<sup>2</sup> y un IMC > 35 kg/ m<sup>2</sup> fueron factores de riesgo independientes de mortalidad. Este estudio pone de relieve la necesidad de reevaluar el criterio óptimo de IMC en la ERC y cómo el IMC puede representar riesgos diferentes: por un lado, un IMC alto probablemente se asocie a mayor riesgo por el riesgo de hiperfiltración glomerular, diabetes e hipertensión; y por otro lado, un IMC bajo puede asociarse a mayor riesgo vital secundario a un mayor desgaste, bajas reservas de depósitos energéticos o asociaciones con infecciones o neoplasias (69).

Entre los indicadores de masa corporal, la ISRNM estableció que los valores de IMC inferiores a 23 kg/m<sup>2</sup> han de considerarse indicativos de emaciación en los pacientes con ERC y criterio para DPE. La sugerencia de este punto de corte específico, además de no ser

un indicador de riesgo según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se basó en el pronóstico de mortalidad del IMC en una gran cohorte de pacientes de diálisis de Estados Unidos (57). Hay estudios que rebaten dicha extrapolación donde los pacientes en HD con un IMC inferior a 23 kg/ m<sup>2</sup> no presentan signos de malnutrición como una baja ingesta ni disminución de la masa muscular (70) comparados con IMC > 23 kg/m<sup>2</sup>. Además también puede llevar a error pensar que un IMC > 23 kg/ m<sup>2</sup> presentan un buen estado de nutrición, porque como ya se ha visto, hay pacientes que pueden estar malnutridos siendo obesos, secundario a un alto catabolismo proteico y presentan un bajo porcentaje de músculo en la llamada "obesidad sarcopénica" característica de los pacientes añosos (71).

El fenómeno de epidemiología inversa que ocurre con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la obesidad en los pacientes en diálisis, es probablemente un reflejo del impacto de la presencia de DPE en esta población. Los pacientes que presentan DPE pueden fallecer prematuramente e impedir observar el efecto del riesgo de mortalidad a largo plazo consecuencia de la obesidad (72, 73).

Con el fin de comprender mejor el fenómeno de obesidad paradójica, es necesario profundizar en las implicaciones que tiene el tejido adiposo según su distribución. El IMC representa, entre otras cosas, almacenamiento del tejido adiposo periférico (subcutánea), que ha demostrado estar menos implicado en mecanismos fisiopatológicos que el visceral (74). Posiblemente, los depósitos subcutáneos también proporcionan un almacenamiento para los lípidos potencialmente tóxicos en personas obesas, lo que mejoraría la salud metabólica y cardiovascular (74). Sin embargo, el IMC también representa hueso, músculo y tejido adiposo visceral. El exceso de grasa visceral en la obesidad predispone a un "síndrome metabólico", asociado con resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipidemia, y enfermedades cardiovasculares (74). El mecanismo subyacente es la composición de la grasa abdominal o visceral, que es principalmente tejido adiposo blanco. El tejido adiposo blanco es uno de los más grandes tejidos endocrinos del cuerpo, responsable de la producción de citoquinas y adipocinas, que regula la disfunción endotelial y la aterosclerosis (75). En los pacientes en diálisis la grasa visceral, expresa 2-3 veces más genes pro-inflamatorios y pro-oxidantes que los controles (76). Se ha relacionado la grasa visceral con citoquinas proinflamatorias (77), resistencia a la insulina (78), hiperlipidemia (79), estrés oxidativo (80) o calcificación vascular

(81). En términos generales, el riesgo global de la obesidad depende del equilibrio entre la grasa acumulada periférica y central (subcutánea y visceral).

La controversia sobre el IMC nos lleva a interesarnos por aquellos pacientes que, a pesar de tener un IMC por debajo del criterio, presentan obesidad y a analizar las características clínicas y las implicaciones de la obesidad subclínica en la insuficiencia renal.

#### 2.3.4.- Masa muscular

El descenso de la masa muscular y la presencia de sarcopenia parecen ser los parámetros de más valor para diagnosticar síndrome DPE (19, 61). Se puede diagnosticar midiendo el porcentaje de la circunferencia muscular del brazo y la creatinina plasmática. La incidencia del DPE y mortalidad disminuye en pacientes con IMC y creatinina más elevados (57, 59).

Otra herramienta es medir la fuerza máxima de la mano o del brazo con un dinamómetro (fuerza de asidero o handgrip strength). Esta técnica ya ha sido utilizada en pacientes quirúrgicos y ancianos, en los que se relaciona con mortalidad, tiene una buena correlación con valoración global subjetiva (VGS), el IMC y la composición corporal medida por DEXA y no está influenciado por estados de sobrehidratación e inflamación (82, 83).

#### 2.3.5.- Valoración de la ingesta dietética

La ingesta del paciente con ERC se puede valorar por diversos métodos entre los que se incluyen las variaciones en el peso, el apetito, el nivel de saciedad y la encuesta dietética recogida a lo largo de 3 días (5, 50). En el paciente en hemodiálisis se calcula habitualmente la tasa de catabolismo proteico normalizado (nPCR o nPNA), que se deriva de la generación de urea en el período interdialítico, y que es usado en la práctica clínica habitual como indicador indirecto de la ingesta proteica (84). El nPCR se correlaciona con la ingesta proteica, tejido muscular, albumina sérica y prealbúmina (60, 85). Sin embargo cuando la ingesta proteica es menor de 1 g/kg/día, en estados anabólicos y catabólicos el valor predictivo de nPCR queda limitado (86).

En hemodiálisis se recomienda una ingesta mínima proteica de 1,2 g/kg/día/peso ideal y calórica de 30 kcal/kg/día /peso ideal (49, 50, 87). Sin embargo, es muy difícil que los

pacientes en hemodiálisis alcancen estas dianas (88). En el estudio HEMO, la mayoría de los pacientes en hemodiálisis tenían una ingesta proteica inferior a 1g/kg/día y calórica menor de 28 kcal/kg/día (89). También es difícil alcanzar dichos objetivos en diálisis peritoneal, donde es difícil alcanzar una ingesta proteica superior a 0,8 g/kg/día y calórica mayor de 21 kcal/kg/día (50, 90).

La VGS es un método sencillo, no costoso y fácil para detectar DPE a partir de variables de la historia clínica y exploración física. Varios estudios han validado el VSG para monitorizar al paciente en hemodiálisis (17, 49, 50).

## **2.4 EL PROCESO DE LA HEMODIÁLISIS Y SU REPERCUSIÓN EN LA MALNUTRICIÓN**

### **2.4.1 Pérdidas proteicas en ERCT**

Entre los factores importantes que pueden contribuir al desarrollo de malnutrición en los pacientes en hemodiálisis se encuentran las pérdidas de aminoácidos y vitaminas hidrosolubles durante el desarrollo de la técnica de hemodiálisis (*Figura 3*).

Un adulto sano sintetiza y degrada aproximadamente 200 g de proteínas cada día; por lo que cualquier pequeño cambio en el balance proteico tendrá un impacto en la masa muscular (25). En el paciente en hemodiálisis hay un equilibrio entre ambos, pues hay una disminución tanto en la síntesis como en la degradación proteica que hace que el balance sea neutro (91). Por otro lado, durante la hemodiálisis hay un aumento del catabolismo proteico. Además, alrededor de 10-12 gramos de aminoácidos se pierden en el líquido de diálisis durante la sesión (28). Un modelo tricompartmental mostró que las concentraciones intracelulares de aminoácidos se mantienen relativamente estables durante la sesión de hemodiálisis a pesar de la disminución de concentración en la sangre arterial y de la salida de aminoácidos desde el músculo a la vena (92). La células obtienen aminoácidos desde la sangre, del catabolismo proteico o de la síntesis *de novo*. La concentración intracelular de alanina y glutamina, que derivan de la degradación de proteínas, aumentó durante la hemodiálisis, pero su síntesis *de novo* no cambió, lo que indica que la concentración intracelular de aminoácidos se mantiene durante hemodiálisis predominantemente gracias a un incremento del catabolismo proteico.

### 2.4.2.- Relación entre la cinética proteica hepática y muscular durante la hemodiálisis

La albúmina es un reactante negativo de fase aguda y el fibrinógeno es un reactante de fase aguda positivo. En personas sanas, la albúmina y el fibrinógeno son aproximadamente el 50 % y el 10 % de la síntesis de proteínas del hígado, respectivamente (93). En algunas condiciones fisiológicas y patológicas, aumenta la tasa de síntesis de albúmina, fibrinógeno y proteína muscular, pero en otras la respuesta puede estar alterada. La síntesis de albúmina y de fibrinógeno está aumentada en los pacientes en hemodiálisis bien nutridos pero está disminuida en pacientes con hipoalbuminemia (94). A pesar de la pérdida de aminoácidos por hemodiálisis y del aumento del catabolismo proteico, hay un equilibrio durante la hemodiálisis gracias al aumento de síntesis de albúmina y de fibrinógeno (95).

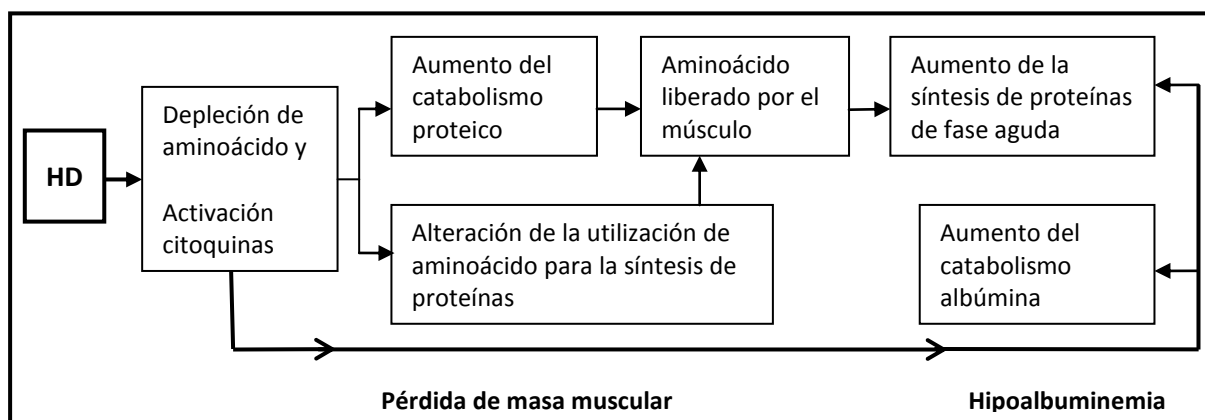


Figura 4.- Cinética de glutamina y el recambio de proteínas en la enfermedad renal terminal

### 2.4.4.- Activación de citoquinas y DPE

La citoquina interleucina-6 (IL-6) juega un papel fundamental en la regulación del recambio proteico muscular y hepático (96). Aunque la mayor parte de la IL-6 circulante se origina en macrófagos y linfocitos, también secretan IL-6 los adipocitos y el músculo esquelético (97). Durante la hemodiálisis aumenta la expresión muscular de IL-6 y existe un flujo neto de IL-6 desde el músculo hacia la sangre (98). En otro estudio, se observó una correlación positiva entre IL-6 y la síntesis de albúmina, fibrinógeno y catabolismo proteico muscular (99). Estos resultados indican que el aumento de demanda de aminoácidos o la depleción de aminoácidos intradiálisis no son el único estímulo para el catabolismo proteico durante la hemodiálisis. Es posible que la activación de citoquinas durante la hemodiálisis pueda anular



de una forma directa o indirecta el efecto supresor del aporte de aminoácidos sobre la proteólisis.

Los glucocorticoides pueden favorecer los efectos catabólicos de la acidosis metabólica en el músculo esquelético. En ratas adrenalectomizadas con acidosis metabólica, fue necesaria la administración de glucocorticoides para observar un aumento del catabolismo proteico y del sistema ubiquitina-proteasoma (100). En pacientes en hemodiálisis se ha descrito hipercortisolismo y un aumento significativo de los niveles de cortisol tras la sesión de diálisis (101, 102).

#### 2.4.5.- Nuevas técnicas de hemodiálisis. Diferencias entre la hemodiafiltración On line (HDF-OL) y hemodiálisis convencional sobre la malnutrición

En la historia de la hemodiálisis hay ejemplos de avances técnicos que sustituyeron a procedimientos previos. El control volumétrico de la ultrafiltración, la utilización de bicarbonato en el líquido de diálisis y las membranas sintéticas conllevaron el abandono de los sistemas de ultrafiltración por gradiente de presión, del baño de acetato y de las membranas de celulosa. En la hemodiálisis convencional con celulosa, se perdían 3-8 mg de aminoácidos libres/sesión de hemodiálisis, lo que constituía alrededor del 6-10 % de la ingesta dietética diaria (103-105). No obstante, estas pérdidas se duplicarían si se añaden las pérdidas de aminoácidos unidos a proteínas. Sin embargo, algunos autores han señalado que la importancia de las pérdidas de aminoácidos en diálisis no vendría determinada por su cuantía, sino por su efecto sobre los depósitos intracelulares y los niveles plasmáticos de aminoácidos, desencadenando cambios en el metabolismo proteico e inhibiendo la síntesis de proteínas (106). Las nuevas membranas, con mayor permeabilidad y biocompatibilidad que las de celulosa, podrían incrementar significativamente las pérdidas de aminoácidos. Sin embargo, a pesar de una pérdida más elevada de aminoácidos, no se observaron cambios en el estado de nutrición cuando se compararon membranas de alta permeabilidad con las de celulosa (28, 107). Esto podría deberse a que la pérdida de aminoácidos no alcanza valores importantes en relación a la ingesta dietética o a que las membranas, al ser más eficientes mejorarían el síndrome urémico, permitiendo una mayor ingesta alimenticia. También las membranas de polisulfona al ser más biocompatibles podrían inducir un menor catabolismo

o una mayor corrección de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos y proteínas (108).

Uno de los objetivos de la mejora de la adecuación de la diálisis es conseguir una depuración mayor de las posibles toxinas urémicas. Por ello estamos asistiendo al auge de técnicas de hemodiálisis en las que predomina el principio de convección sobre el de difusión.

La aplicación de hemodiálisis de alto flujo permite la eliminación de toxinas urémicas de mucho mayor peso molecular que los extraíbles por hemodiálisis de bajo flujo convencional. Como consecuencia de ello, se han desarrollado durante la última década membranas de diálisis de alto flujo cada vez más permeables con excelentes características de depuración, contribuyendo a beneficios clínicos tales como una mejora en el aclaramiento de moléculas de alto peso molecular como beta-2-microglobulina, y una disminución de los efectos pro-inflamatorios de la diálisis (109-113). Sin embargo, el tamaño de poro de la membrana está limitado por el tamaño de determinadas proteínas, ya que junto con la eliminación de toxinas de alto peso molecular, proteínas esenciales tales como albúmina se podrían perder, contribuyendo a un estado de deficiencia en el paciente (114-116). El beneficio de la OL-HDF sobre la nutrición es controvertido. Los estudios que evidencian una mayor pérdida de aminoácidos y albúmina en OL-HDF versus hemodiálisis convencional no observan un impacto sobre el estado nutricional (113, 117-121). En la OL-HDF no disminuye la albúmina sérica y son más los estudios que observan un efecto beneficioso de la OL-HDF sobre los parámetros de nutrición, secundario a un menor estado inflamatorio-catabolismo proteico.

Los estudios sobre pérdida de vitaminas hidrosolubles en hemodiálisis son relativamente escasos. No hay diferencias en el aclaramiento ni en la necesidad de suplementar vitamina C entre hemodiálisis convencional y HDF-OL. Ni la vitamina B12 ni el ácido fólico se reducen en ninguna de las dos técnicas, aunque los niveles de ácido fólico son bajos en pacientes en hemodiálisis por lo que se recomienda suplementarla (122).

Dentro de las vitaminas liposolubles, se ha descrito un déficit de 25OH vitamina D en la población en HD pero no hay estudios que hayan analizado la posible influencia de la técnica de diálisis sobre los niveles de vitaminas.

---

## 2.5 MALNUTRICIÓN, MORTALIDAD GLOBAL Y CARDIOVASCULAR. BÚSQUEDA DE NUEVOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

El riesgo de mortalidad es más alto en pacientes con IRC que en la población general y aumenta aún más en aquellos pacientes malnutridos. En la mayoría de los estudios la albúmina es un poderoso predictor de mortalidad en la IRC. En un estudio realizado en 58058 en pacientes en HD el riesgo de muerte ajustado atribuible a niveles de albúmina inferior a 3,8 g/dl fue estimado en un 19% (52). Estudios observacionales en la IRC han demostrado de forma consistente la relación de marcadores de DPE como la hipoalbuminemia, bajo IMC, colesterol e ingesta proteica baja con mortalidad (123). También en un metaanálisis realizado en 265330 pacientes en HD se observó una relación entre albúmina, prealbúmina, edad e inflamación y la mortalidad global y de origen cardiovascular (124).

El estudio DOPPS también encontró un riesgo de mortalidad elevado en pacientes en HD con albúmina inferior a 3,5 g/dl, creatinina sérica inferior a 7,5 mg/dl, IMC inferior a 22 kg/ m<sup>2</sup>, tasa normalizada de ingesta proteica nPCR menor de 1 g/kg/día y la presencia de caquexia. En el análisis multivariante ajustado para la comorbilidad, geografía y tiempo en diálisis, se observó un riesgo muy elevado de muerte por enfermedad cardiovascular e infecciosa en los pacientes con hipoalbuminemia y caquexia (61).

En pacientes con ERC avanzada, la malnutrición y el DPE también se relacionan con mortalidad de origen cardiovascular (125, 126). Además de los factores clásicos, el aumento de riesgo cardiovascular es en buena parte debido a la elevada prevalencia de factores de riesgo no tradicionales en la IRC que promueven disfunción endotelial y arterioesclerosis acelerada (127).

La mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis es 10-100 veces más alta que en la población general (128). La incidencia de inflamación es elevada en pacientes con ERC, y también es un componente frecuente en el DPE (129). La inflamación puede incrementar el riesgo de muerte súbita a través del desarrollo de arterioesclerosis acelerada, aumento citoquinas que inducen inestabilidad de la placa de ateroma o bien por efectos directos sobre el miocardio alterando el sistema de conducción eléctrica (130). El estudio 4D

realizado en una cohorte de 1255 pacientes diabéticos en hemodiálisis investigó el efecto del DPE sobre la mortalidad a los 4 años (131). La presencia de DPE duplicó el riesgo de mortalidad global, de mortalidad por infecciones y muerte súbita de origen cardiaco (131). Analizando los componentes de DPE por separado, los pacientes con más riesgo de muerte fueron aquellos con IMC, albúmina sérica y creatinina en los percentiles más bajos. En los pacientes con DPE fue más frecuente la muerte súbita, una manifestación de la enfermedad cardiovascular no arterioesclerótica. Uno de nuestros objetivos fue analizar buscar nuevos biomarcadores de mortalidad en el paciente en HD. En este sentido, el paciente con IRC presenta múltiples alteraciones hormonales (13, 21, 75).

#### 2.5.1 Vitamina D y mortalidad. Impacto de la técnica de diálisis

El déficit de vitamina D se ha relacionado con enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes en HD (132, 133). La vitamina D clásicamente se ha utilizado en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPS) en los pacientes con ERC. Sin embargo, estudios de gran peso han señalado una alta prevalencia de déficit de vitamina D en ERC (134, 135) y han planteado que además de su efecto sobre la paratohormona (PTH) y su acción en la regulación de la homeostasis del calcio y del fósforo, podría tener efecto sobre la progresión en la ERC y la supervivencia (132, 133). El impacto de la vitamina D sobre ERC y supervivencia tendría que ver con las funciones autocrinas o pleiotrópicas de la vitamina D como sus acciones sobre el endotelio vascular, el sistema inmune, y el sistema renina-angiotensina (136).

En el estudio NHANES III (137), se objetivó que la ERC *per se* era factor independiente asociado a déficit de vitamina D. Entre las posibles causas están la pérdida de apetito, menor exposición al sol, pérdida de proteínas en la orina y la diálisis (138), aunque todavía se conocen mal las causas y posibles consecuencias. Otro de nuestros objetivos en el estudio de la malnutrición fue profundizar en los posibles factores determinantes del déficit de vitamina D y su posible influencia sobre la supervivencia.

### 2.5.2.- Alteraciones hormonales que acompañan a la uremia: cortisol

En los pacientes en hemodiálisis están aumentados metabolitos de cortisol, debido a un déficit de la enzima 11-beta-hidroxi-esteroide deshidrogenasa 2 ( $11\beta$ -HSD2) (139). Esta enzima convierte el cortisol en su forma inactiva cortisona. En ausencia de  $11\beta$ -HSD2 el cortisol es capaz de unirse al receptor mineralocorticoide y activarlo, con los consiguientes efectos mineralocorticoides nocivos (140).

Los niveles altos de cortisol son un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes con cardiopatía crónica, infarto agudo de miocardio y enfermedad crónica, donde también se observa un déficit de  $11\beta$ -HSD2 (141-143). Incluso los niveles elevados de cortisol en orina fueron un marcador pronóstico de evento cardiovascular en un análisis prospectivo observacional de 4 años de seguimiento en pacientes sin previa enfermedad cardiovascular conocida (144).

El cortisol en hemodiálisis suele estar dentro del rango de normalidad, aunque con tendencia al hipercortisolismo (145) y con el ritmo circadiano preservado (101). En el estudio 4D, niveles elevados de aldosterona o de aldosterona y cortisol también se asociaban a muerte súbita (146). Sin embargo, se desconoce si los niveles de cortisol se asocian con mortalidad en pacientes en hemodiálisis.



## **2 INTRODUCTION**

---

## 2 INTRODUCTION

### 2.1 DEFINING THE RENAL PATIENT MALNUTRITION

Kidneys are essential for a correct function of the rest organs of the system, which are responsible for proper nutrition. Among the functions performed include the regulation of acid - base, electrolyte balance, bone and mineral metabolism, and proper nitrogen balance. In chronic kidney disease (CKD) an imbalance in these functions leads the appearance of metabolic nutritional disorders, malnutrition.

#### 2.1.1.- Origin of the concept Protein Energy wasting (PEW)

Despite having knowledge of the presence of malnutrition in chronic renal failure and its association with mortality is not yet known in depth its significance and consequences. Malnutrition has been known for years with different terms as uremic sarcopenia (1) syndrome malnutrition-inflammation atherosclerosis (MIA, malnutrition inflammation atherosclerosis) (2) or malnutrition inflammation complex (MIC, malnutrition inflammation complex) (3). Also it has been used different criteria for defining and studying malnutrition in renal patients, so it is difficult to compare studies and prevalence (4-6).

Malnutrition usually begins before starting dialysis. When the glomerular filtration rate (GFR) falls below 60 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> 31% of patients may be malnourished, three times more risk when GFR <30 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> (7). Malnutrition when GFR <15 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> is a criterion for starting renal replacement therapy (8). Once started hemodialysis an improvement global patient occurs, including nutritional aspects, because a partial correction factors related to the uremic milieu (9).

In the last fifteen years there have been changes dealing with the concept of nutrition in renal patients because of an improvement in the knowledge of the pathophysiological mechanisms involved besides the evidence from epidemiological studies (10, 11). Early epidemiological studies showed that the risk of mortality in hemodialysis patients remains elevated despite correct traditional cardiovascular risk factors such as hypertension (HTN), dyslipidemia or obesity (12, 13). In recent years, malnutrition has become one of the



markers of non-traditional cardiovascular risk in dialysis patients from being a simple process concomitant with chronic renal failure (CRF) (14-16).

In 2008, the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) proposed that the term protein-energy wasting (PEW) be adopted as a unifying nomenclature and the starting point for a better knowledge and treatment of these problems in uremic patients(17). PEW is defined as a pathological state where there is a continuous decrease or wasting of both protein deposits and energy reserves, including a loss of fat and muscle.

In order to bring this new concept of malnutrition to the Spanish hemodialysis units, the Nutrition Working Group of the Spanish Society of Nephrology (SEN) conducted a review of this new concept with the following objectives: (A) proposes to use the term “desgaste proteico energético” (DPE) as the most accurate translation of the English term; (B) Inform the Spanish nephrology community that entity; and (C) Review the pathophysiologic mechanisms involved in the process of malnutrition DPE to open new perspectives for early handling treatment.

#### 2.1.2 Pathophysiology of PEW

The main pathophysiological mechanisms that contribute to malnutrition are anorexia (18), increased protein catabolism (19) result in an energy imbalance, with the final result of an increase in energy wasting (20) and the intake of energy storage sources (Figure 1).

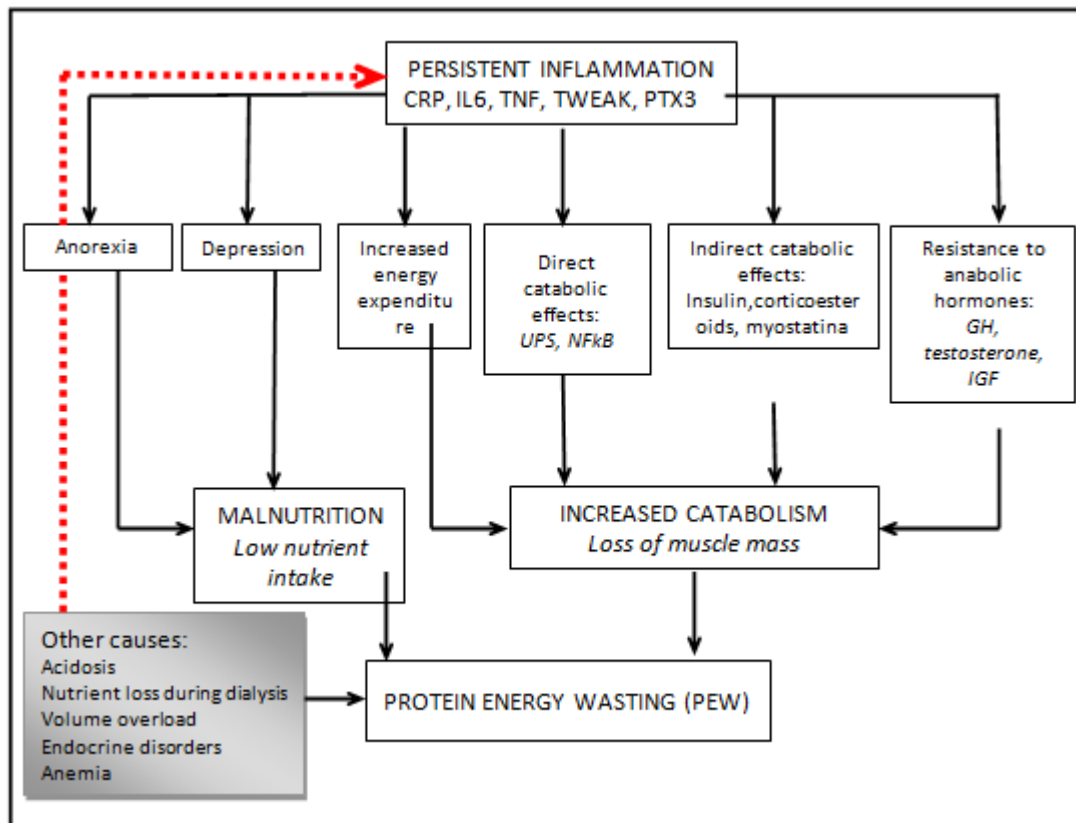


Figure 1.- Pathophysiological mechanism of PEW.

#### a) Anorexia

By definition, anorexia is defined as the spontaneous loss of appetite and poor food intake, the causes of anorexia among patients with ESRD are multifactorial as the dialysis technique, advanced age and include the release of neurotransmitters (serotonin) and neuropeptides (e.g., neuropeptide Y, leptin, ghrelin).

Leptin is a 16-kDa protein identified as the product of the obese gene; it is exclusively produced in adipocytes, and regulates food intake and energy expenditure in animal models (21). Leptin decreases food intake by decreasing NPY mRNA (neuropeptide Y - one of the most potent stimulators of food intake) and increasing alpha-MSH (alpha-melanocyte-stimulating hormone - an inhibitor of food intake). However, the role of hyperleptinemia in end stage renal disease (ESRD) patients is somewhat unconventional. Although in some observational studies, increased serum leptin concentrations were observed in ESRD

patients in parallel with loss of lean body mass or with hypoalbuminemia and low protein intake, some others failed to find any correlation between hyperleptinemia and weight change or lean mass in this population (22, 23). Finally, the relationship between elevated serum leptin levels and clinical outcomes in ESRD has not been fully defined.

Ghrelin is a peptide produced by ghrelin cells in the gastrointestinal tract which functions as a neuropeptide in the central nervous system. Beyond regulating hunger, ghrelin also plays a significant role in regulating the distribution and rate of use of energy (21). Low levels of ghrelin in hemodialysis have been correlated with PEW, anorexia, inflammation and increased cardiovascular and overall mortality (24).

Besides anorexia these mechanisms have been associated with weakness, weight loss and muscle mass (21).

#### b) Protein catabolism

The term sarcopenia defines a situation of major loss of muscle mass and strength. One of the main mechanisms by which PEW is associated with muscle atrophy in uraemia is increased UPS-mediated protein catabolism and the activation of musculoskeletal myostatin. The UPS system degrades muscle proteins and myostatin which is a member of the transforming growth factor  $\beta$  family can inhibit cellular proliferation and muscle synthesis.

In CKD the presence of inflammation, metabolic acidosis and uremic toxins promote a situation of insulin resistance. Insulin-like growth factor 1 would activate the phosphoinositide 3-kinase pathway, altering protein metabolism and favouring an overregulation of myostatin with a decreased proliferation of satellite muscle cells. The intracellular activation of the caspase pathway and myostatin stimulate protein degradation, providing the substrate for the UPS and cell apoptosis (Figura.2). The extensive tissue damage leads to an increase in circulating actin, which may consume gelsolin (the protein that assembles and disassembles actin (Figura.3) (25-27). In addition to the catabolic process, there is amino acids loss (6-8 grams of amino acids, 40 grams of protein) and wasting energy of 200 kilocal (28, 29) in each hemodialysis session that trigger the catabolic process.

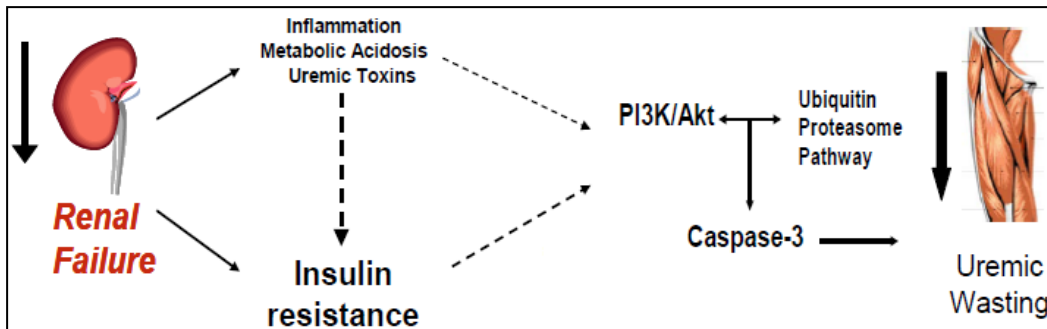


Figure 2.- Pathophysiological mechanism of the process of "wasting" in CKD. PI3K (phosphoinositide 3 kinase); Akt (protein kinase B); Intracellular signaling pathway PI3K / Akt is activated by IGF1 related with apoptosis and muscle hypertrophy.

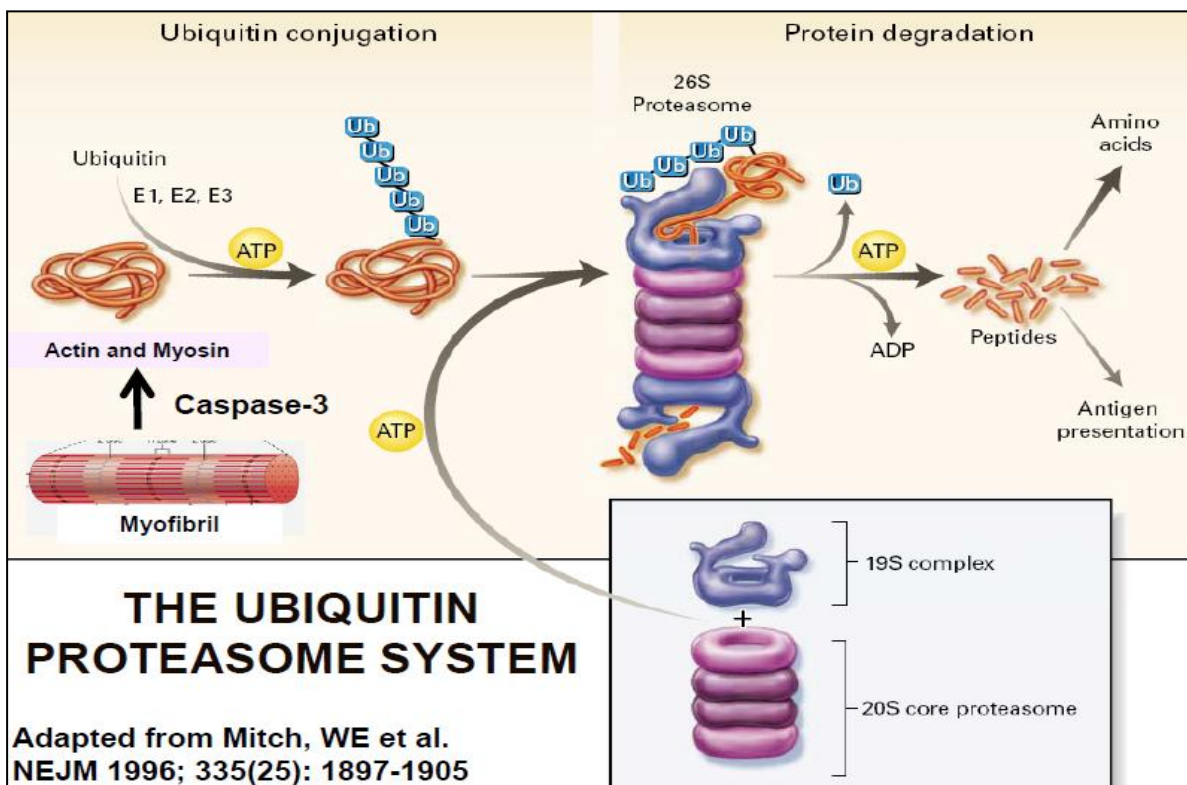


Figure 3.- Proteins targeted for degradation are first ubiquitinated: the E1 enzyme activates ubiquitin (Ub), which is transferred to 1 of 20–40 E2 carrier proteins. One of  $\approx 1000$  E3 enzymes catalyzes ubiquitin transfer to the substrate protein in an ATP-dependent reaction. This process is repeated to form a chain of ubiquitin molecules. The ubiquitin chain is recognized by the 19S proteasome, which catalyzes entry of the protein substrate into the 20S core proteasome where it is cleaved to peptides in the 26S proteasome. The peptides

are degraded into amino acids to build cell proteins or are released by cells. ADP, adenosine diphosphate.

d) Inflammation

Inflammation is associated with both anorexia and an increased protein catabolism and it seems to be the connection that explains the relationship between PEW and mortality in CKD (16, 30-32).

The relationship between malnutrition and inflammation in patients with CKD may be one of the causes of mortality associated with malnutrition. Moreover, PEW may also be the result of chronic inflammatory states in patients with renal failure.

## **2.2 DO WE KNOW THE IMPORTANCE OF THE PROBLEM? PREVALENCE AND DIFFICULTIES IN MEASURING.**

In maintenance hemodialysis (MHD) patients, PEW traditionally has a wide prevalence of 18%-75% (Table1).The imprecision of these figures prevents us from drawing valid conclusions. One of the problems is the variety of assessment and monitoring tools and of cut-off points that have been used to obtain these figures. The definition of PEW attempts to avoid these problems, however the proposed cut-off points of the parameters proposed derive from American populations and this leads us to wonder whether or not they can be extrapolated to other geographic areas and lifestyles such as those of Europe, Asia, or in our case, Mediterranean countries.

In Spain, the first studies on the prevalence of malnutrition date back to 1994 and found a prevalence of malnutrition of 51.6% in men and 46.3% in women (33). Since then, it seems that the attention to nutrition has decreased and no new studies on the incidence or prevalence of malnutrition we have found. Therefore a new study to determine the prevalence of malnutrition in spanish hemodialysis population was needed in order to compare with other countries and to analyze the validity of the new criteria established by the ISRNM detection of malnutrition and its impact on mortality in spanish MHD patients.

Estudio	Año	País	Tamaño muestral y tipo de pacientes	Método	Prevalencia
de Mutsert et al.	2009	Holland	1601 HD	SGA	28%
Rambod et al.	2009	EEUU	809 HD	MIS>5	46.8
Cordeiro et al.	2009	Sweden	173 HD	SGA	43%
Miyamoto et al.	2011	Sweden	280 HD	SGA	30.3%
Mazairac et al.	2011	Holland Norwegia n Canada	560 HD	SGA nPNA<1.0 g/kg/d BMI<23 kg/m <sup>2</sup> S-albumin <4.0 g/dL S-creatinine <10 mg/dL	17% 53% 25% 58% 62%
Tabibi el al.	2012	Iran	291 HD	SGA	61.5%
Tsai et al.	2012	Taiwan	153 HD	MIS >6	41.8%
Fiedler et al.	2012	Germany	81 HD	MIS >8	33%
Leal et al.	2012	Brazil	47 HD	Criterios ISRNM - BMI < 23 - Muscle mass - <10% total fat mass - Albumin < 3.8 mg/dl - Cholesterol <100 mg/dl - loss of muscle strenght	40.4% 52.4% 0% 19.1% 4.2% 56%
Vasselai et al	2008	Brazil	45 PD	SGA	35.6%
Chung et al.	2009	Chorea	213 PD	SGA	40.4%
Wang et al.	2009	China	244 PD	SGA	44.3%
Szeto et al.	2010	China	314 PD	MIS>6 SGA	60.2% 28.7%
Leinig et al.	2011	Brazil	199 PD	SGA	64.7%
Koo et al.	2011	Corea	176 PD	SGA ≤ 5	34.6%
Campos et al.	2012	Brazil	74 PD	SGA	36.5%
Martín-del-Campo et al.	2012	Mexico	73 PD	SGA	81%

Table1.- Prevalence of PEW syndrome in recent literature and subsequent recruitment of patients to the 2000 data yielded by prof. Carrero JJ from the book: Clinical Nutrition in Chronic Renal Failure and Renal Transplantation. Vision International. Ed Alejandro Trevino-Becerra. 3rd Edition. Editorial Prado (Mexico), 2014 ISBN 978-607-7566-64-9. Chapter: Review of PEW syndrome. Prevalence and clinical implications

---

## 2.3 DIAGNOSIS OF MALNUTRITION IN ESRD

Malnutrition is a dynamic process, in order to diagnose malnutrition in a patient with CKD it is recommended an initial assessment of nutritional status and subsequently monitored (49). The assessment of malnutrition should be based on the combination of clinical, anthropometric and body composition parameters using bioelectrical impedance (BIA vector or multifrequency) and biochemical parameters including hormonal and inflammatory biomarkers (50). The diagnosis of malnutrition as defined by PEW requires the joint evaluation of several of these methods (Table 2).

These criteria are initially attractive due to their multifactorial scope (analytical, anthropometric and nutritional), but when we try to apply them to clinical practice, they become confusing.

---

### SERUM CHEMISTRY

- Serum albumin  $\leq 3.8$  g per 100 ml (Bromcresol Green)
- Serum prealbumin/transtyretin  $\leq 30$  mg per 100 ml (for maintenance dialysis patients only)
- Serum cholesterol  $\leq 100$  mg per 100 ml

---

### BODY MASS

- BMI  $\leq 23$  (excepto en algunas áreas geográficas)
- Unintentional weigh loss over time: 5% over 3 months or 10% over 6 months
- Total body fat percentage  $\leq 10\%$

---

### MUSCLE MASS

- Muscle wasting: reduced muscle mass 5% over 3 months or 10% over 6 months
- Reduced mid arm muscle circumference area (reduction  $\geq 10\%$  in relation to to 50th percentil of reference population)
- Creatinine appearance .

---

### DIETARY INTAKE

- Unintentional low DPI  $\leq 0.8$  g/kg/día for at least 2 months in dialysis patients and  $\leq 0.6$  g/kg/día for patients with CKD stages 2–5)
  - Unintentional low dietary energy intake ( $\leq 25$  kcal/kg/día at least 2 months)
- 

Table 2. - Diagnostic criteria of PEW, proposed by ISRNM.

### 2.3.1 Biochemical parameters

Albumin and prealbumin (visceral proteins synthesized by the liver), are the most frequently biochemical markers used for the assessment of malnutrition status. The measurements of these biomarkers can be altered in inflammation and overhydration situations. Hypoalbumin must be evaluated in addition with the C-reactive protein or using scores of inflammation-malnutrition, and always normovolemia situation (51). Other biochemical markers that are useful for assessing nutritional status are plasma creatinine which is associated with muscle mass, total lymphocyte count to assess immunity, and others such as cholesterol and transferrin (17, 49, 50).

The most widely used of all is albumin; it has been described that levels of albumin serum less than 3.5 g / dl, twice the risk of mortality when compared to over 4.0 g / dl (52) levels. In addition an increased in serum albumin 1 g / dl is associated with increased survival (53). Similar findings with prealbumin <30 mg / dl concentrations have been associated with mortality (54).

Studies have consistently showed that the presence of low albumin serum and creatinine plasma have been associated with worse survival in hemodialysis patients (55, 56).

### 2.3.2.- Body mass

The classic nutritional assessments include measurement of height, weight, body mass index and four skinfolds.

The weight gain inter dialysis not only gives the nephrologist the information for calculating the rate for ultrafiltration to achieve the dry weight but also follow the changes in weight over time is useful for detecting malnutrition. It has been described a significant association between weight loss and mortality in MHD patients (57) which is stronger if it is accompanied by decrease in other indirect markers of muscle mass and plasma creatinine (58, 59).

The body mass index (BMI) has been described as an independent predictor of mortality (60, 61). The relationship between BMI and survival in MHD patients is an example of the relevance of non-traditional risk factors, offered by the phenomenon of the “reverse



epidemiology". While in the general population high BMI is associated with an increased cardiovascular risk and with all-cause mortality, in dialysis patients the effect of overweight or obesity is paradoxically in the opposite direction, higher BMI is associated with an improved survival. However, BMI can be heavily influenced by fat mass or hydration status. Nonetheless, a low BMI is a consistent predictor of poor outcome and high death risk in MHD patients.

Anthropometry comprises important parameters to assess PEW status, which provides an overview of human body composition. The triceps, biceps, and subscapular skinfolds measure subcutaneous fat thickness on the limbs and trunk. Skinfold thickness is a non-invasive, inexpensive, and simple to implement technique that can be performed by an experienced operator in a few minutes. This method is not exempt, however, from limitations, and in particular it is subjected to technician's error (intra-interobserver) and to the inherent difficulties of using the caliper in individual with large amounts of adipose tissue or oedema. The agreement between skinfold-assessed body fat and dual energy absorptiometry X-ray absorption (DEXA) estimations in dialysis patients is relatively good but not precise. In the absence of oedema, the triceps skinfold (TSF) reflects storing fat and arm muscle circumference (CMB) is an indicator of muscle mass. BMI does not differentiate fat from muscle compartments, these two body compartments have different significance for CKD survival, one explanation to this paradoxical disconnect is that the possible advantage for having high BMI it is because of the protective effect of muscle mass and not to the fat mass store.

Other methods to analyze nutrition and body composition are electrical bioimpedance (BIA) and DEXA. BIA determines the electrical impedance, or the resistance to the flow of an electric current through body tissues (62). DEXA is based on the capacity of the tissues to absorb energy and the amount of photons emerging from these. DEXA is the most widely used and most thoroughly studied bone density measurement technology. The disadvantage versus bioimpedance is the inability to distinguish between intra and extracellular water (63).

There are two types of BIA. The frequency of alternating current is a key factor for interpreting the bioelectrical values that are given. Some bioimpedance monitors use 50kHz as their sole frequency, while other monitors read and calculate bioelectrical parameters using multiple frequencies. The method of single frequency or vector bioimpedance gives the possibility to assess the fat and fat-free mass, and multi-frequency also calculate the ratio of extracellular water to total body water, giving the percentage of hydration (OH) (64). Using algorithms derived from reference populations, the software of the device estimates body water, intracellular water (intracellular water, ICW) and extracellular water (intracellular water, ECW), plus the other two compartments, LTM (lean tissue, mainly muscle), ATM (adipose tissue).

The BIA multifrequency helps calculate dry weight, the total cell mass (body cell mass, BCM), the overall nutritional status (phase angle) and the integrity of cell membranes and inflammation (exchange sodium / potassium) (62). Malnutrition usually is associated with decrease in BCM, decreased phase angle and increased exchange of sodium / potassium (62). This technique is very useful in dialysis patients to adjust dry weight and predialysis may help prevent the consequence of restrictive diets (protein <0.6 g / kg / day) malnutrition and help the adjustment of diuretics (65, 66).

### 2.3.3 Limitations of body mass index (BMI) in the CKD patients

There are several reasons for which BMI is not a good marker of fatness: a) BMI does not differentiate fat from muscle compartments; b) BMI does not capture the aging-changes in body composition neither not differentiate sex-variations in body shape;c) BMI does not differentiate fat distribution;d) overhydration and fluid overload in CKD falsely increases and confounds BMI assessment.

Whereas a high BMI does not always signify excess adiposity, a BMI of < 30 kg/ m<sup>2</sup> does not exclude the presence of excess fatness either (67). Agarwal et al. showed in 77 US non-dialysed CKD patients that a BMI >30 kg/ m<sup>2</sup> misclassified as many as 25% of the individuals when compared against the gold-standard technique of air-displacement plethysmography (67). This study was important because it showed that the vast majority of screened CKD patients were obese by means of excess fatness; the prevalence increased by 90% when it

was measured by air-displacement plethysmography (67). In addition, this study also demonstrated that skinfold thickness measurements classified correctly 94% of CKD patients.

A recent analysis of BMI and outcomes in almost half a million of US veterans with CKD stage 3 or more prior to dialysis (68) showed a relatively consistent U-shaped association with both mortality and progression to ESRD, with the outcomes observed interestingly in overweight and mildly obese patients. Both BMI levels  $< 25 \text{ kg/m}^2$  and  $\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$  were similarly associated with worse outcomes, independent of the severity of CKD. This study emphasizes how the optimal BMI in CKD is far from established. It also shows how a high BMI is associated with increased risk for glomerular hyperfiltration and indirectly via diabetes and hypertension; on the other side, low categories likely denote the risks of wasting, low energy reserves, infection and perhaps cancer (69).

The International Society of Renal Nutrition and Metabolism (IRNM) proposed in 2008 a battery of diagnostic criteria for diagnosis of PEW. Among the indicators of body mass, BMI was stated as a diagnostic criterion for PEW, in which values lower than  $23 \text{ kg/m}^2$  are to be considered indicative of wasting in patients with CKD. The suggestion of this specific cutoff, besides not being an established WHO-BMI risk stratum, was based on the mortality prognostication of BMI in a large cohort of US dialysis patients (57). There are two important hindrances in this extrapolation; firstly it assumes that a BMI below this limit is undernutrition. A recent study showed that dialysis individuals with a BMI lower than  $23 \text{ kg/m}^2$  did not present any specific signs of energy wasting and their muscle function was similar to their counterparts, having overall a poor discriminatory value (70). Secondly it assumes that a BMI above that limit is good nutritional status. Nevertheless, obesity represents in itself a nutritional disorder (by overnutrition). In addition, obesity is not unequivocally exempt from PEW; malnutrition and inflammation-induced hypercatabolism also coexist in these individuals, and "obese sarcopenia", that is, a disproportionately low muscle mass at any given fat mass level, is a strong predictor of mortality in CKD patients on dialysis as well as in other populations such as in the elderly (71).

The paradoxical association between traditional cardiovascular risk factors such as obesity and better outcomes in dialysis patients is likely a reflection of the powerful effect-modifying impact of PEW in this population. The patients with clinical signs of wasting, they are more likely to die earlier from PEW than dying from the consequences of obesity (72, 73).

In order to further understand the obesity paradox of CKD we need to deepen into the differential implications of body fat distribution. BMI represents, among other things, fat storage in peripheral (subcutaneous) adipose tissue, which has been shown to be more or less metabolically inert (74). Possibly, subcutaneous depots also provide a safe harbor for potentially toxic lipids in obese individuals, thereby improving metabolic and cardiovascular diseases (74). However, BMI also represents bone, muscle and visceral adipose tissue. Excessive visceral fat in obesity predisposes to the “metabolic syndrome”, associated with insulin resistance, diabetes, hyperlipidemia, and cardiovascular disease (74). The mechanistic link lies within the fact that abdominal or visceral fat is mainly composed of white adipose tissue, which has proven to be the largest endocrine tissue in the body, responsible for cytokine and adipokine production, linking to endothelial dysfunction and atherosclerosis (75). This may be particularly so in ESRD/dialysis patients whose visceral fat, as compared to controls, seems to overexpress by 2-3 fold various pro-inflammatory and pro-oxidant genes (76). Thus, visceral fat estimates have repeatedly been associated in epidemiological studies of ESRD patients with surrogates of inflammation (77), insulin resistance (78), hyperlipidemia (79), oxidative stress (80) or vascular calcification (81). In very rough terms, this concept means that the overall risk of obesity –complications depends on the equilibrium between peripheral and central fat (subcutaneous and visceral) accumulation.

The controversy over the BMI takes us to be intrigued by the characteristics of such individuals with excess fatness but without a BMI indicating so.

#### 2.3.4.- Muscle mass

The characteristic criteria that determine PEW syndrome are the presence of sarcopenia or the loss of muscle mass (19, 61). Both criteria can be indirectly diagnosed by arm muscle circumference measuring and serum creatinine. The incidence of PEW and mortality decreased in patients with higher BMI and serum creatinine (57, 59).

The handgrip strength measuring by a dynamometer is another tool that can be very useful to determine muscle mass. This technique has already been used in surgical patients and elderly, which has been associated with mortality, has a good correlation with subjective global assessment (SGA), BMI and body composition measured by DEXA. Besides this measure is not influenced by states of hydration and inflammation (82, 83)

#### 2.3.5.- Dietary assessment

Assessment of dietary intake can be obtained by dietary records and/or food questionnaires (three day food records), changes in weight (5,50). Normalized protein nitrogen appearance (nPNA) provides an independent and less time consuming assessment of dietary protein intake. Nitrogen balance, the difference between intake and losses, is zero in the steady state or slightly positive. Both net protein breakdown under fasting conditions and dietary protein requirements are strongly influenced by body mass. In order to normalize PNA it should be related to body weight of the patient. The protein equivalent of total PNA can be estimated from interdialytic changes in urea nitrogen concentrations in serum and urine (84). nPNA has been associated with protein intake, muscle mass, serum albumin and prealbumin (60, 85). When determining nPNA, patients should be stable and neither anabolic nor catabolic (86), whether the predictive value of nPNA is limited.

Normalized PNA should be measured in clinically stable haemodialysis patients and be above 1 g/kg ideal weight/day or 30 kcal / kg / day (49, 50, 87). However, it is very difficult for hemodialysis patients reach these targets (88). In the HEMO study, showed that the most patients on hemodialysis had a protein intake less than 1 g / kg / day and caloric under 28 kcal / kg / day (89). It is also difficult to achieve these goals in peritoneal dialysis, which is difficult to achieve a higher protein intake greater than 0.8 g / kg / day and caloric 21 kcal / kg / day (50, 90).

The SGA is an inexpensive and easy method to detect PEW easy. SGA is based on a combination of subjective and objective features from the medical history and physical examination. Several studies have demonstrated that lower values of the SGA were associated with a higher mortality risk and were able to differentiate severely malnourished

patients from those with normal nutrition, but appeared not to be a reliable predictor of the degree of malnutrition (17, 49, 50).

## **2.4 HEMODIALYSIS IN PATHOGENESIS OF MALNUTRITION**

### **2.4.1 Protein wasting in ESRD**

The losses of free amino acids and water – soluble vitamins during hemodialysis and its possible effects in the nutritional status are one of the major causes that may contribute to the development of malnutrition in hemodialysis patients (Figure 3).

A healthy adult synthesizes and degrades approximately 200 g of tissue protein every day; consequently, even a small but sustained change in protein balance will have a major impact on lean body mass (25). The general consensus is that in patients with stable CKD/ESRD there is a balanced reduction in protein synthesis and degradation, such that there is no net protein loss (91). On the contrary a number of studies have shown that hemodialysis induces augmented protein catabolism. About 10 to 12 g of amino acids are lost in the dialysate per hemodialysis session (28). Raj et al using three compartmental modeling (artery, vein and muscle) showed that the intracellular concentrations of amino acids remained relatively stable during a hemodialysis session despite the decline in their concentrations in the blood compartment and the efflux of amino acids from the muscle into the vein (92). Amino acids can appear in the cell via transport from arterial blood, either from protein breakdown or from de-novo synthesis or both. Intracellular appearance of alanine and glutamine derived from protein breakdown increased during hemodialysis, but the de-novo synthesis of these amino acids did not change significantly, indicating that intracellular amino acid concentration is maintained during hemodialysis predominantly by augmented protein catabolism.

### **2.4.2. - Link between hepatic and muscle protein kinetics**

Albumin is a negative acute-phase protein and fibrinogen is a positive acute-phase protein. In healthy humans, albumin and fibrinogen account for approximately 50% and approximately 10% of the total liver protein synthesis respectively (93). In some physiological and pathological conditions, there is a concomitant increase in synthesis rates

of albumin, fibrinogen and muscle protein, but in others the responses may be discordant. Albumin and fibrinogen synthesis rates are increased in patients with ESRD with normal nutritional status, but decreased in those with hypoalbuminemia (94). Despite amino acid depletion and increased muscle protein breakdown, there is a coordinated increase in synthesis rates of albumin and fibrinogen during hemodialysis (95).

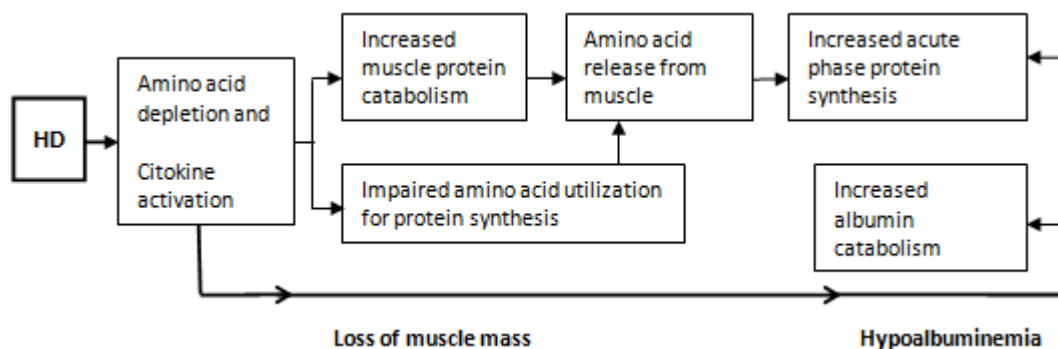


Figure 4.- Amino acid released from muscle protein catabolism is utilized for acute phase protein synthesis, which is facilitated by cytokine generation during hemodialysis

#### 2.4.4.- Cytokine activation and protein energy wasting

Interleukin-6 (IL-6) plays a pivotal role in the regulation of muscle and also hepatic protein turnover (96). Although most of the circulating IL-6 is secreted from activated macrophages and lymphocytes, adipocytes and skeletal muscle are also possible sources of this cytokine (97). Net efflux of IL-6 from muscle into the vein was observed during hemodialysis, and was associated with increased IL-6 mRNA levels as well as protein expression in the skeletal muscle (98). In another study, a positive correlation between IL-6 and synthesis rates of albumin and fibrinogen and muscle protein catabolism was observed (99). These results indicate that increased amino acid demand or amino acid depletion itself is unlikely to be the sole catabolic signal for protein catabolism during hemodialysis. It is possible that the cytokine activation during hemodialysis directly or indirectly overrides the potential suppressive effect of the amino acid supplement on proteolysis.

Glucocorticoids may play a permissive role in inducing the catabolic effects of metabolic acidosis in skeletal muscle. In adrenalectomized rats with metabolic acidosis induced by NH<sub>4</sub>Cl, the increase in protein breakdown and higher messenger RNA of the ubiquitin proteasome system were abolished in these glucocorticoid deficient animals and reappeared when glucocorticoids were given to the rats (100). It has been described a hypercortisolism status in HD patients and significantly increased cortisol levels after dialysis session (101,102).

#### 2.4.5. - New techniques of hemodialysis. Differences between On-line hemodiafiltration (OL-HDF) and conventional hemodialysis on malnutrition

In the history of haemodialysis there are examples of technical advances that replaced existing procedures. Volumetric ultrafiltration control, the use of bicarbonate in dialysis fluid and synthetic membranes gave rise to the abandonment of pressure gradient ultrafiltration systems, acetate baths and cellulose membranes.

It has been estimated that the loss of amino acids during hemodialysis conventional with cellulose membrane was about 3-8 mg free, which constituted about 6-10% of the daily dietary intake (103-105). However, these losses would be doubled if we added the losses of amino acids bound to protein. It has been pointed to the importance of amino acid dialysis losses would be determined not by its quantity but by its effect on intracellular stores and plasma amino acid levels, triggering changes in protein metabolism and inhibiting the synthesis of proteins (106). The appearance of new membranes, with increased permeability and biocompatibility than cellulose membranes could significantly increase losses of amino acids. However, despite a higher loss of aminoacids, no changes in nutritional status were observed when high permeability membranes were compared to cellulose (28, 107). The explanation of these results were that the loss of amino acids did not reach a significant values in relation to dietary intake or new membranes increased the food intake because of being more efficient in improving the uremic syndrome. Also polysulfone membranes have been described to induce lower catabolism and a higher correction of disturbances of the metabolism of amino acids and proteins (108).



The enhanced removal of an extended spectrum of toxic low molecular weight proteins is regarded as a contribution to the improvement of dialysis adequacy. Apart from costly convective treatment modalities like haemofiltration and haemodiafiltration, the application of high-flux haemodialysis permits the elimination of far larger uraemic toxins than those removable by conventional low-flux dialysis. As a consequence, increasingly permeable high-flux dialysis membranes with excellent blood purification characteristics have been developed during the last decade, contributing to clinical benefits such as an improved in clearance of a larger amount of middle molecular compounds, reduction in the levels of beta-2-microglobulin, and on the triggering of inflammatory phenomena induced by dialysis (109-113). However, the membrane pore size can be enlarged only within restricted limits, since together with the removal of high molecular weight toxins essential large proteins such as albumin get lost, eventually resulting in a deficiency state (114-116). The definition of the acceptable maximum of dialyser albumin permeability, which does not result in hypoalbuminaemia or deleterious nutritional consequences, is a mandatory target.

The benefit of OL-HDF nutrition is controversial. Studies have shown a greater loss of amino acids and proteins in OL-HDF versus conventional hemodialysis but it has not been observed an impact on the nutritional status (113, 117-121). The general trend is a slight reduction in the concentration of albumin however there are more studies that have observed an improvement in the nutritional parameters in OL-HDF secondary to a lower state inflammatory-protein catabolism.

There is scarce information about losses of water soluble vitamins. The few studies that have studied these losses have described that there is no differences in clearance of vitamin C between conventional hemodialysis and HDF and no need for supplemental vitamin C. Neither vitamin B12 nor folic acid is reduced by any of the two techniques but folate levels are low in hemodialysis patients so it is recommended to supplement it (122).

Among the fat-soluble vitamins, vitamin D deficiency has been described in the MHD population but no studies have analyzed the possible impact of the different technique dialysis on levels of vitamins.

---

## 2.5 MALNUTRITION AND CARDIOVASCULAR MORTALITY GLOBAL. SEARCHING FOR NOVEL MORTALITY RISK FACTORS

The risk of death is higher in patients with CKD than in the general population and increases even more in those malnourished patients. Albumin serum has been result a powerful predictor of mortality in CKD. In a study with 58058 MHD patients , the adjusted risk of death attributable to lower levels of albumin 3.8 g / dl was estimated at 19% (52). Observational studies in CKD patients have consistently demonstrated the association between markers of PEW as hypoalbuminemia, low BMI, cholesterol and low protein intake with mortality (123). Also, in a meta-analysis in 265330 MHD patients it was described an association between albumin, prealbumin, age and inflammation and overall cardiovascular mortality (124).

The DOPPS study also found a higher risk of mortality in MHD patients with lower albumin 3.5 g / dl, serum creatinine less than 7.5 mg / dl, BMI less than 22 kg/ m<sup>2</sup>, standardized protein intake rate less than 1 g / kg / day and the presence of cachexia. In the multivariate analysis adjusted for comorbidity, geography and time on dialysis, hypoalbumemia and cachexia found to be the mortality risk factors related to cardiovascular and infectious disease (61).

In patients with advanced CKD, malnutrition and PEW are also associated with cardiovascular mortality (125, 126). In addition to the classic factors, the increased cardiovascular events are associated largely with the high prevalence of nontraditional risk factors that take part in CKD that promote endothelial dysfunction and accelerated atherosclerosis (127).

Cardiovascular mortality in hemodialysis patients is 10-100 times higher than in the general population (128). The incidence of inflammation is elevated in patients with CKD, and is also a frequent component in the PEW (129). Recent data shown that inflammation also might increase the risk of sudden death through the development of accelerated atherosclerosis, increased cytokines that induce instability of atherosclerotic plaque or by direct effects on the myocardium by altering the electrical conduction system (130). The 4D study analyzed in 1255 diabetic MHD patients the effect of PEW on mortality at 4 years (131). The presence of

PEW doubled the risk of overall mortality, mortality from infections and sudden cardiac death (131). Analyzing the variables that define PEW separately, patients with higher risk of death were those with BMI, serum albumin and creatinine in the lower percentiles. The presence of PEW was associated with more events of sudden death, a manifestation of cardiovascular disease not atherosclerotic. One of our goals was to find new biomarkers related to mortality in MHD patients. The point of view was the impact of hormonal changes in the MHD patients (13, 21, 75).

#### 2.5.1 Vitamin D deficiency and mortality. Effect of dialysis modality and implications

Vitamin D deficiency has been linked to cardiovascular disease and mortality in MHD patients (132, 133). Vitamin D has traditionally been used to prevent and treat secondary hyperparathyroidism in CKD patients. However, several studies have pointed to the high prevalence of vitamin D deficiency (134, 135) and suggest that, beyond its effect on parathyroid hormone (PTH) and divalent ion homeostasis, vitamin D levels and vitamin D replacement may affect both disease progression toward ESRD and survival (132, 133). The reasons for this effect are not yet completely understood, but it may relate to the capacity of vitamin D to promote vascular endothelial health, improve arterial dysfunction and modulate not only the immune and the inflammatory cascade, but also the renin-angiotensin system (136).

Because CKD *per se* was an independent predictor of vitamin D deficiency in the NHANES III study (137), it has been hypothesized that certain conditions associated with CKD, such as urinary or dialysis protein loss or the decreased food intake can predispose these patients to hypovitaminosis D (138), but there is still little knowledge about the other determinants of hypovitaminosis D in ESRD patients. The purpose of this study was to analyze possible determinants of vitamin D deficiency and assess its implications on outcome.

#### 2.5.2. - Hormonal changes associated with uremia: cortisol

Reduced activity of 11 $\beta$ -HSD2 and an abnormal ratio of cortisol/cortisone and their metabolites are often observed in CKD (139). This enzyme, 11 $\beta$ -HSD2, converts cortisol to the inert 11-keto metabolite cortisone. In the absence of 11 $\beta$ -HSD2, mineralocorticoid receptor (MR) is overwhelmingly occupied by glucocorticoids. Cortisol may act as an MR agonist, with consequent deleterious effects mineralocorticoid, promoting pro-inflammatory effects and vascular cell calcification (140).

High cortisol concentrations have been reported in acute heart failure, cardiac cachexia, and have been associated with mortality in chronic heart failure, where has been described an 11 $\beta$ -HSD2 deficiency (141-143). Even high levels of cortisol in urine have been described as a prognostic marker of cardiovascular events in an observational prospective analysis of four years of follow-up in patients without known cardiovascular disease (144).

Basal plasma cortisol concentrations have been found normal or elevated in hemodialysis patients and also a state of hypercortisolism has been described (145) but the diurnal variation was always preserved (101). Recently, a post-hoc analysis of the 4-D study addressed the impact of aldosterone and cortisol on outcome prediction in diabetic patients on hemodialysis (146). However, there is scarce information on the clinical associates and prognostic value of cortisol levels in CKD.

## **3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### 3) HIPOTESIS

El DPE es un síndrome de origen multifactorial que requiere un criterio diagnóstico y una terapia integral.

**La identificación de los factores relacionados con las alteraciones nutricionales y metabólicas que caracterizan el DPE del paciente en hemodiálisis ayudará a un diagnóstico y tratamiento adecuado, de manera que se reduzca su morbimortalidad.**

#### **Objetivos:**

- 1) Analizar la prevalencia del desgaste proteico energético y su valor pronóstico en una unidad de hemodiálisis.
- 2) Analizar la validez del índice de masa corporal como marcador del estado nutricional así como la de la grasa en la composición corporal del paciente en hemodiálisis.
- 3) Confirmar la relación de DPE con deficiencias nutricionales específicas en pacientes en hemodiálisis.
- 4) Estudiar la influencia de las alteraciones hormonales asociadas a la uremia sobre la etiología del DPE y su papel pronóstico





## **4 RESULTADOS**



---

**LISTA DE ARTÍCULOS****ARTICULO 1**

**Gracia-Iguacel C, González Parra E, Barril G, Sánchez R, Egido J, Ortiz A, Carrero JJ. Definiendo el síndrome de desgaste proteico-energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. Nefrología 2014 (en prensa)**

IMPACT OF FACTOR 2012: 1,274

CUARTIL: 3

**ARTICULO 2**

**Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez Gómez MV, Mahillo I, Egido J, Ortiz A, Carrero JJ. Prevalencia e impacto sobre la supervivencia en hemodiálisis del desgaste proteico energético. Nefrología 2013;33:495-505**

IMPACT OF FACTOR 2012: 1,274

CUARTIL: 3

**ARTICULO 3**

**Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, Heimbürger O, Huang X, Lindholm B, Bárány P, Ortiz A, Stenvinkel P, Carrero JJ. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013; 28 Suppl 4:iv175-81**

IMPACT OF FACTOR 2012: 3,371

CUARTIL: 1

**ARTÍCULO 4**

**Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR, Ortega O, Mon C, Ortiz M, Villarreal I, Garcia Lacalle C, Sánchez M, Herrero JC, Vigil A, Lindholm B and Carrero JJ. Vitamin D deficiency in dialysis patients: Impact of dialysis modality and implications on outcome. Journal of Renal Nutrition 2010;20:359-67**

IMPACT OF FACTOR 2010: 1,75

CUARTIL: 3

ARTICULO 5

**Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Egido J, Lindholm B, Mahillo I, Carrero JJ and Ortiz A. Cortisol levels are associated with mortality risk in hemodialysis patients.** Clinical Nephrology 2014 (en prensa)

IMPACT OF FACTOR 2012: 1,288

CUARTIL: 3

**ARTÍCULO 1 Definiendo el síndrome de desgaste proteico-energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas.** Nefrología 2014 (en prensa)

**Objetivo:**

Revisar y actualizar el concepto de malnutrición. Explicación del concepto Protein Energy Wasting. Actualización de los mecanismos fisiopatológicos que están involucrados en la malnutrición. Proponer una nueva terminología que traduzca el concepto anglosajón: Desgaste Proteico Energético. Desarrollar las implicaciones clínicas de la presencia de DPE como la mortalidad.



## Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas

Carolina Gracia-Iguacel<sup>1</sup>, Emilio González-Parra<sup>2</sup>, Guillermina Barril-Cuadrado<sup>3</sup>, Rosa Sánchez<sup>4</sup>, Jesús Egido<sup>2</sup>, Alberto Ortiz-Arduán<sup>2</sup>, Juan J. Carrero<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. En el Centro Santa Engracia. Fundación Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid (España); <sup>2</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid (España); <sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid (España); <sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Segovia (España); <sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Karolinska Institutet. Estocolmo (Suecia)

Nefrología 2014;34(4):xx

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12522

### RESUMEN

La presencia de malnutrición es bien conocida en la enfermedad renal crónica (ERC). El descubrimiento en los últimos 15 años de los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan este proceso, tales como la anorexia, el aumento del catabolismo proteico y la inflamación, ha generado la necesidad de una nueva denominación por la Sociedad Renal Internacional de Nutrición y Metabolismo (ISRNM): *protein energy wasting syndrome* (PEW). Los objetivos de este documento son proponer la utilización del término «desgaste proteico energético» (DPE) como una traducción más fiel del término anglosajón y actualizar los mecanismos patogénicos implicados que son inherentes al DPE. Simultáneamente revisamos las últimas evidencias epidemiológicas que ponen de manifiesto la relevancia de la malnutrición y su impacto tanto en la mortalidad como en la morbilidad en la ERC. Por último, destacamos la necesidad de redefinir los criterios diagnósticos del DPE para que sean aplicables a la población española con ERC. Los criterios establecidos por la ISRNM creemos que no son extrapolables a diferentes poblaciones, como ocurre por ejemplo con las diferencias antropométricas interraciales.

**Palabras clave:** Síndrome de desgaste proteico-energético. Insuficiencia renal crónica.

### Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications

#### ABSTRACT

The presence of malnutrition in chronic kidney disease (CKD) is well-known. The discovery in the last 15 years of physiopathological mechanisms that lead to this process, such as anorexia, the increase of protein catabolism and inflammation, has generated the need for a new name by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM): *protein-energy wasting syndrome* (PEW). This document's objectives are to propose the use of the term "desgaste proteico energético" (DPE) as a more reliable translation of the Anglo-Saxon term and to update the pathogenic mechanisms involved that are inherent to DPE (PEW). We simultaneously review the latest epidemiological evidence that highlight the relevance of malnutrition and its impact both in mortality and morbidity in CKD. Finally, we point out the need to redefine DPE (PEW) diagnostic criteria so that they are applicable to the Spanish population with CKD. We do not think that the criteria established by the ISRNM can be extrapolated to different populations, as is the case, for example, with interracial anthropometric differences.

**Keywords:** Protein-energy wasting syndrome. Chronic kidney disease (CKD).

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica se caracteriza por alteraciones nutricionales e inflamación sistémica que se acompaña de un aumento del catabolismo, lo que incrementa la morbimortalidad. Las alteraciones del estado nutricional se han descrito

**Correspondencia:** Carolina Gracia Iguacel  
Servicio de Nefrología.  
IIS-Fundación Jiménez Díaz. En el Centro Santa Engracia.  
Fundación Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid (España).  
cgraciai@fjd.es

## revisiones

Carolina Gracia-Iguacel et al. Desgaste proteico energético en la ERC

en la literatura con numerosos y confusos términos como malnutrición, sarcopenia, caquexia o síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis. Tales denominaciones describen una parte del problema, pero no engloban los múltiples mecanismos que influyen en la salud y el pronóstico del paciente. En 2008, la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo (ISRNM) propuso la adopción del término *protein-energy wasting* (PEW) como nomenclatura unificadora y punto de partida hacia un mejor conocimiento y tratamiento de estos problemas en el paciente urémico. El término PEW no presenta una traducción fácil al castellano y desde el Grupo de Trabajo en Nutrición de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) proponemos la utilización del término «desgaste proteico energético» (DPE) como traducción más fiel del término anglosajón.

El síndrome de DPE es muy frecuente en el paciente renal, ocasiona un deterioro de su calidad de vida y acorta la supervivencia a corto plazo. Sin embargo, lamentablemente, muchos centros aún no incorporan medidas de valoración y monitorización del estado nutricional. Asimismo, la nutrición adecuada es una estrategia a veces olvidada en el manejo de los pacientes renales.

Podemos definir el síndrome de DPE como una entidad patológica única en donde confluyen alteraciones puramente nutricionales con condiciones catabólicas. Ambas están fisiopatológicamente relacionadas, potenciadas entre sí, y crean un círculo vicioso que dificulta en la práctica clínica diferenciar ambos componentes. El enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con DPE debe ser multifactorial, intentando tratar todos y cada uno de los factores que podamos identificar, ya que la repleción nutricional es insuficiente como único tratamiento, ya que no frena la proteólisis subyacente. Con la intención de ofrecer una visión actualizada del conjunto de alteraciones catabólicas englobadas en el síndrome de DPE, describimos los principales conceptos, mecanismos e implicaciones de este estado.

### CONCEPTO Y TERMINOLOGÍA

El DPE<sup>1</sup> se define como un estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuado tanto de los depósitos proteicos como de las reservas energéticas, incluyendo pérdida de grasa y músculo. Antes de introducir en nuestra terminología este nuevo concepto, debemos detenemos brevemente en el concepto de malnutrición-desnutrición y su diferencia con otros términos como el síndrome de *wasting* o desgaste, para así poder entender el carácter unificador del término DPE.

El término «malnutrición» engloba los estados patológicos provocados tanto por exceso como por defecto de nutrientes. Sin embargo, generalmente se utiliza en la uremia para referirse a la desnutrición, es decir, a los trastornos derivados del déficit de macro y micronutrientes<sup>2</sup>.

Por «desnutrición» entendemos un trastorno de la composición corporal caracterizado por un exceso de agua extracelular, asociado con frecuencia a disminución del tejido muscular y grasa, hipoproteinemia y déficit de potasio, que interfiere con la respuesta normal del huésped a su enfermedad y tratamiento. La «desnutrición calórica-proteica» se produce cuando las necesidades diarias no son cubiertas por la dieta. Revierte en muchos casos con la recuperación de la ingesta y la resolución del problema de base. La desnutrición calórica-proteica puede dividirse en tres grandes síndromes clínicos:

- 1. Marasmo o desnutrición calórica:** se desarrolla de forma gradual tras meses o años de ingreso energético insuficiente. El paciente aparece caquéctico, con pérdida generalizada de masa muscular y ausencia de grasa subcutánea. El resultado es un síndrome de consunción generalizado (síndrome de emancipamiento), con importante pérdida peso, reservas generalmente normales de proteínas viscerales y empeoramiento de las medidas antropométricas.
- 2. Kwashiorkor, desnutrición proteica o hipoalbuminémica:** su inicio y su desarrollo son mucho más rápidos y es modulada por hormonas y citocinas que actúan disminuyendo los depósitos orgánicos de proteína visceral. Intervienen citocinas como interleucina (IL)-1 y factor de necrosis tumoral (TNF) que median en la respuesta inmune del huésped al estrés y producen cambios en los reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno a expensas de albúmina. El descenso en la producción, junto con un exacerbado catabolismo, conduce a una marcada hipoalbuminemia. Recientemente se ha implicado a la microbiota intestinal en el Kwashiorkor.
- 3. Mixta:** muy frecuente en el paciente hospitalizado. Suele darse en aquellos sujetos previamente desnutridos que sufren un proceso agudo intercurrente provocando una desnutrición calórico-proteica.

La característica fundamental de la desnutrición es un descenso de peso. La supervivencia durante el ayuno se relaciona con el volumen de almacenamiento graso existente. Los cambios en la composición corporal se reflejan como un aumento relativo del agua extravascular, descenso de los depósitos grasos y descenso de la masa magra corporal. Es importante resaltar que el peso puede aumentar durante una enfermedad aguda grave, por paso de líquidos al tercer espacio. Las alteraciones presentes en la uremia reflejan en cierta manera una desnutrición mixta, aunque cursa con una intensidad moderada y no es el resultado de un proceso agudo intercurrente, sino de una inflamación crónica de baja intensidad.

El término de «caquexia» representa un complejo síndrome metabólico asociado a una enfermedad crónica y está caracterizado por pérdida gradual del tejido muscular, acompañado o no por pérdidas concomitantes de reservas grasas. La caquexia representa, sin embargo, un grado extremo de consunción que raramente se observa en la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada.



El término «wasting» o «desgaste» fue propuesto por la Organización Mundial de la Salud en 1988<sup>3</sup> y se define como una pérdida involuntaria de peso superior al 10 % del basal en ausencia de infección oportunista, enfermedad tumoral o diarrea crónica. Es un síndrome multifactorial y en ocasiones es difícil conocer la causa principal. Se caracteriza por pérdida desproporcionada de masa magra debido a alteraciones específicas en el metabolismo, como parte de un mecanismo de defensa del organismo en respuesta a una situación de estrés. Esta situación mantenida conduce a una depleción de proteínas, sobre todo del músculo esquelético, y no se recupera con la ingesta, ya que todo el proceso es debido a cambios metabólicos celulares.

Es de gran importancia adoptar una terminología común en castellano, y el concepto de DPE consensuado por el Grupo de Nutrición de la S.E.N. pensamos que representa fielmente el espíritu de la nomenclatura PEW de la ISRNM. Este término describe los mecanismos implicados y de esa manera permite identificar dianas terapéuticas, utilizar los métodos apropiados de monitorización y elegir el abordaje terapéutico más eficaz. Reconocemos que el término «desgaste» conlleva menor gravedad clínica que el proceso de «emanciamiento» que puede ocurrir en los pacientes con enfermedad renal. Sin embargo, en la elección de términos y acrónimos debemos sopesar la ventaja de llegar, con un lenguaje más sencillo, a impactar en los profesionales sanitarios acerca de la necesidad de identificar y tratar estos desórdenes catabólicos. La terminología de DPE evita la inclusión de términos como malnutrición o catabolismo, con el fin de no dar más importancia a uno de los componentes. Y es que en estas alteraciones tanto la desnutrición como el catabolismo muscular confluyen y están fisiopatológicamente relacionados, por lo que es imposible diferenciar uno del otro en la práctica clínica. Así, DPE implica tanto la pérdida acelerada de proteína (músculo) como de energía (grasa).

### MECANISMOS IMPLICADOS EN EL DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO

Las alteraciones implicadas en la malnutrición de la insuficiencia renal han sido recientemente revisadas por la ISRNM<sup>4</sup>. La anorexia<sup>5</sup> y el aumento del catabolismo proteico<sup>6</sup> dan lugar a un desequilibrio energético, con un resultado final de un aumento del gasto energético<sup>7</sup> y del consumo de las fuentes de almacenamiento energético.

Otros mecanismos fisiopatológicos implicados en el DPE de la ERC son la acidosis metabólica<sup>8</sup>, las alteraciones endocrinas<sup>9,10</sup>, la inflamación<sup>11,12</sup> y la activación del sistema ubiquitina-proteasoma (UPS)<sup>13,14</sup>. Simultáneamente, otros aspectos como la dieta restrictiva, la pérdida de aminoácidos y micronutrientes<sup>15</sup> por las técnicas de diálisis, la pérdida de sangre, la sobrecarga de volumen<sup>16</sup> y otros factores psicocociales alteran el balance energético.

### Pérdida de masa muscular (wasting)

El término sarcopenia define una situación de pérdida de masa y fuerza muscular importante y de etiología multifactorial, donde puede intervenir un déficit de ingesta, alteraciones hormonales, daño neuropático, alteraciones metabólicas y presencia de toxinas urémicas<sup>17</sup>. Representa un tipo de atrofia muscular crónica y en la ERC se asocia con DPE, limitando la autonomía del paciente y la calidad de vida. Produce compromiso de órganos vitales con deterioro respiratorio, músculo esquelético y del músculo cardíaco<sup>18</sup>. La disminución en la ingesta, la acidosis metabólica, la inactividad física, la diabetes y la sepsis son factores asociados en la ERC que aumentan la proteólisis muscular, mediante un aumento del catabolismo, activación de distintas señales intracelulares de apoptosis de la célula muscular y disminución en la síntesis. Varios estudios demuestran una atrofia significativa de las fibras musculares en la ERC<sup>19-21</sup> (tabla 1).

**Tabla 1. Causas de desarrollo de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica**

#### a) Descenso de ingesta y aumento de la pérdida de nutrientes

- Anorexia
- Dietas restrictivas
- Pérdidas de aminoácidos en la diálisis
- Pérdida de sangre

#### b) Aumento de catabolismo

- Acidosis metabólica
- Alteraciones endocrinas: resistencia a la insulina, hipotiroidismo, disminución de los niveles de testosterona, alteraciones en la hormona de crecimiento, IGF1
- Inflamación, aumento del estrés oxidativo
- Activación de sistemas proteolíticos como ubiquitina-proteasoma y caspasas
- Acumulación de toxinas urémicas
- Activación de citocinas proinflamatorias: IL-6, TNF- $\alpha$  (caquectina), IL-1  $\beta$ , TGF- $\beta$
- Aumento del gasto energético

IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IL: interleucina; TGF: factor de crecimiento transformante; TNF: factor de necrosis tumoral.

## revisiones

Uno de los principales mecanismos por los que el DPE se asocia a la atrofia muscular en la uremia es el aumento del catabolismo proteico mediado por el UPS y la activación de la miostatina a nivel del músculo esquelético. El sistema UPS degrada proteínas musculares y la miostatina es un miembro de la familia factor de crecimiento transformante  $\beta$  que inhibe la proliferación celular y la síntesis de músculo<sup>22</sup>. La activación intracelular de la vía de las caspasas y la miostatina estimulan la degradación proteica proveyendo el sustrato para el sistema UPS y la apoptosis celular. El extenso tejido dañado lleva a un aumento de actina circulante que puede consumir gelsolina (proteína encargada del ensamblaje y desensamblaje de la actina) y otras proteínas como la *vitamin D binding protein* que tienen una función protectora<sup>23</sup>.

Niveles circulantes elevados de actina y bajos de gelsolina en pacientes en hemodiálisis se asocian con riesgo elevado de mortalidad. El aumento del catabolismo proteico y la acumulación de toxinas urémicas producirían una alteración en la síntesis de gelsolina, con pérdida de la capacidad de ensamblar actina, activación plaquetaria, disfunción endotelial e incremento de susceptibilidad a complicaciones infecciosas<sup>24</sup>.

Otro mecanismo recientemente descrito es la resistencia a la insulina. El factor de crecimiento insulínico tipo 1 activaría la vía de la fosfatidilinositol-3 quinasa alterando el metabolismo proteico, favoreciendo una sobreexpresión de la miostatina con disminución de la proliferación de las células musculares satélites<sup>25</sup>.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO PROPUESTOS POR LA SOCIEDAD RENAL INTERNACIONAL DE NUTRICIÓN Y METABOLISMO

Un avance importante es la consideración del síndrome de DPE como una entidad patológica única en donde confluyen la desnutrición y el hipermetabolismo. El abordaje terapéutico eficaz del DPE no podrá llevarse solo a cabo con mera repleción nutricional, ya que persistirá la proteólisis. Un síndrome de origen multifactorial requerirá un criterio diagnóstico y una terapia integral. La ISRNM ha recomendado criterios diagnósticos (tabla 2). Se requiere cumplir al menos un criterio en tres de las cuatro categorías propuestas (criterios bioquímicos, masa corporal, masa muscular e ingesta)<sup>1</sup> (tabla 2).

Estos criterios son inicialmente atractivos por su ámbito multifactorial (analítico, antropométrico y nutricional), pero cuando tratamos de aplicarlos a la práctica clínica diaria resultan confusos. Leinig et al.<sup>26</sup> no encontraron ningún paciente que presentase alteraciones en tres de las cuatro categorías señaladas por la ISRNM y al redefinir el síndrome de DPE como alteración en dos de los cuatro compartimentos encontraron una prevalencia

del 17 %, anormalmente baja si la comparamos con la prevalencia del 65 % al diagnosticarlo por encuesta de valoración global subjetiva (SGA). Otro ejemplo de la validez cuestionable de estos criterios lo hallamos en el trabajo de Drechsler et al.<sup>27</sup>, donde analizaron la relación entre DPE y mortalidad cardiovascular y de otras causas en una cohorte de 1255 pacientes diabéticos en hemodiálisis periódica. Observaron que ningún paciente cumplía los criterios de DPE propuestos por la ISRNM. En este caso los autores redefinieron los criterios de la ISRNM, considerando DPE si el índice de masa corporal (IMC), la albúmina y la creatinina sérica eran inferiores a la mediana de los pacientes estudiados. Este artículo tiene limitaciones derivadas de que toda la población estudiada era diabética, con la consecuente asociación a obesidad, por lo que tras los ajustes encuentran una prevalencia de DPE de 16 %.

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos para el desgaste proteico energético propuestos por la Sociedad Renal Internacional de Nutrición y Metabolismo<sup>1</sup>

#### Criterios bioquímicos

- Albúmina sérica < 3,8 g/dl (determinación por verde bromocresol)
- Prealbúmina/transtiretina < 30 mg/dl (únicamente para pacientes en diálisis)
- Colesterol sérico < 100 mg/dl

#### Masa corporal

- Índice de masa corporal < 23 kg/m<sup>2</sup> (excepto en algunas áreas geográficas)
- Pérdida de peso no intencionada de  $\geq 5$  % del peso en 3 meses o  $\geq 10$  % en 6 meses
- Grasa corporal < 10 % de la masa corporal

#### Masa muscular

- Pérdida de la masa muscular de  $\geq 5$  % en 3 meses o  $\geq 10$  % en 6 meses
- Disminución del área muscular del brazo > 10 % en relación con el percentil 50 de la población de referencia
- Generación/aparición de creatinina

#### Ingesta dietética

- Ingesta proteica medida por la tasa de catabolismo proteico < 0,8 g/kg/día en diálisis o < 0,6 g/kg/día en pacientes con ERC estadios 2-5
- Gasto energético calculado < 25 kcal/kg/día durante al menos 2 meses

ERC: enfermedad renal crónica

Opinamos que los criterios de la ISRNM presentan limitaciones que debemos tener presentes. Estos criterios todavía deben demostrar en estudios prospectivos la superioridad a otras posibles combinaciones diagnósticas antes de generalizarse su implantación. Observaciones recientes ilustran este hecho al sugerir en una población de 570 pacientes en hemodiálisis que solo la presencia de hipoalbuminemia tenía un valor predictor de mortalidad similar o mayor que la suma de varios de los marcadores de malnutrición propuestos por la ISRNM<sup>28</sup>. Sin embargo, a menudo olvidamos que predicción de mortalidad no necesariamente se equipara a diagnóstico de malnutrición, y los puntos de corte sugeridos se basan en muchas ocasiones en análisis de supervivencia. En segundo lugar, los puntos de corte de los parámetros propuestos derivan de poblaciones americanas, planteando la duda de si son extrapolables a otras distribuciones geográficas y de estilo de vida, como Europa, Asia o, en el caso que nos ocupa, los países de la franja mediterránea. En tercer lugar, la población de diálisis cada vez es más anciana, y resulta difícil separar los cambios nutricionales y de composición corporal que ocurren con la edad de la malnutrición derivada de la uremia. Por todo ello, es lógico pensar que los criterios diagnósticos de DPE en la ERC deben adaptarse y variar en diferentes contextos demográficos (edad, raza), situaciones clínicas (obesidad, diabetes, ERC moderada, avanzada, diálisis y trasplante) y contextuales (hábitos de vida, situación geográfica y cultural)<sup>29</sup>.

En conclusión, si bien los criterios propuestos por la ISRNM refuerzan el carácter complejo del síndrome de DPE, se basan en unas determinaciones/mediciones que pueden ser cuestionables de forma individualizada<sup>30</sup> y, por otro lado, todavía no han demostrado validez diagnóstica o pronóstica. Sin embargo, consideramos un paso importante el resaltar por vez primera en esta definición el carácter multifactorial del DPE y la necesidad del uso de diversos marcadores complementarios del estado nutricional.

#### PREVALENCIA DEL DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO

Las cifras tradicionales de prevalencia del DPE en la población de diálisis oscilan dentro de un amplio rango del 18-75 %<sup>26</sup>. Ciertamente, la imprecisión de estas cifras nos impide sacar conclusiones válidas. Uno de los problemas es la variedad de las herramientas de valoración y monitorización y de los puntos de corte que se han empleado para obtener estas cifras. En el caso de la hipoalbuminemia, se ha definido en la literatura con cifras de  $< 4$ ,  $< 3,8$  o  $< 3,5$  g/dl, con la dificultad añadida de variar su estimación en función de la metodología empleada (bromocresol púrpura o bromocresol verde). Así, no es de extrañar que la prevalencia varíe en gran medida con la metodología empleada para su estimación. Una muestra de ello nos la dan dos estudios de Brasil<sup>26</sup> y Europa<sup>28</sup>. La prevalencia de DPE varió entre un 23 % y un 74 %, dependiendo de si se definió por herramientas bioquímicas (albúmina, crea-

tinina), antropométricas (perímetro del brazo, IMC) o nutricionales (SGA, ingesta energética/proteica). Lo mismo ocurre con otros estudios multicéntricos, como los realizados en Estados Unidos, donde describen una prevalencia del 38 %<sup>31</sup>. Por último, y no por ello menos importante, la prevalencia del DPE en distintos países será un reflejo de la situación económica, el grado de desarrollo y la prevalencia de la malnutrición en la población general, haciendo que sea imposible hablar de una prevalencia general a la población de diálisis. Esto también se aplica a la prevalencia en distintas regiones con más o menos recursos de una misma ciudad, provincia o país.

En España, los primeros estudios sobre prevalencia de malnutrición datan de 1994 y analizaron en 29 pacientes en hemodiálisis crónica el estado nutricional por medio de medidas antropométricas como el pliegue tricéptico, la circunferencia muscular del brazo, el IMC, las proteínas viscerales (albúmina), la tasa de catabolismo proteico normalizado (nPCR) y la ingesta proteica<sup>32</sup>. Observaron que en una proporción considerable de pacientes (65 %) la reducción de las reservas de grasas y proteínas era más importante que lo que indicaba el peso corporal relativo (deficiente solo en el 38 % de ellos). En ese mismo año, se publicaron las primeras y únicas tablas de parámetros antropométricos de una población española en hemodiálisis (761 pacientes)<sup>33,34</sup>. En la muestra estudiada la prevalencia de malnutrición definida según parámetros antropométricos y marcadores bioquímicos (albúmina, transferrina, recuento de linfocitos) fue del 52 % en varones y del 46 % en mujeres. Los predictores de malnutrición fueron la edad avanzada, el índice de comorbilidad, el sexo masculino, el tiempo en hemodiálisis y la nPCR. El estudio multicéntrico Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS) mostró importantes diferencias entre países en la monitorización de los parámetros nutricionales, siendo España uno de los más deficitarios en la recogida de estos parámetros<sup>35</sup>. Así, la nPCR se realizaba solo en el 20 % de las unidades de diálisis en España, en comparación con el 90 % en Alemania, y además solo había dietista en un 20 % de las unidades en España, comparado con un 85 % en el Reino Unido. A pesar de esto, no hubo diferencias significativas en los resultados de las cifras de albúmina sérica (3,98 g/dl), creatinina (9,1 mg/dl) e IMC (23,9 kg/m<sup>2</sup>) con el resto de los países europeos. Sin embargo, la prevalencia de malnutrición moderada según la escala SGA fue menor en España que en otros países como Francia (11 % frente a 18 %).

Debemos mencionar que los estudios hasta ahora citados incluyen pacientes estables, por lo que existe un sesgo al eliminar al paciente crítico o agudamente enfermo y que probablemente presente DPE. Este hecho nos conduce a pensar que la prevalencia de DPE puede ser incluso mayor de lo que aquí se reseña. Así, en un reciente análisis de nuestra unidad hemos observado una prevalencia de DPE según los criterios de la ISRNM del 37 %, que se incrementó al 41,1 % cuando los pacientes se siguieron durante dos años<sup>36</sup>. Aunque el tamaño

## revisiones

muestral es relativamente pequeño, el estudio incluyó a todos los pacientes de la unidad de diálisis (sin exclusiones) y se usaron los criterios de DPE de la ISRNM.

Las últimas guías de la S.E.N. de nutrición en ERC avanzada publicadas en el año 2008<sup>37</sup> recomiendan valorar el estado nutricional mediante la determinación de marcadores nutricionales, bioquímicos, antropométricos y de ingesta energética y proteica.

### IMPLICACIONES CLÍNICAS

La tasa de mortalidad de los pacientes con ERC, especialmente la cardiovascular, es más alta que en la población general<sup>38-41</sup>. Esta alta tasa de mortalidad persiste a pesar de corregir factores cardiovasculares tradicionales, como hipertensión, dislipemia, hipertrofia ventricular izquierda, y de mejorar las técnicas de diálisis<sup>42</sup>. El DPE se puede considerar un nuevo factor de riesgo que subyace al fenómeno de epidemiología inversa, donde marcadores que en la población general se asocian con menor probabilidad de eventos cardiovasculares como el descenso del IMC o niveles de colesterol bajos se asocian con mayor presencia de enfermedad cardiovascular y menor supervivencia en pacientes en diálisis<sup>43</sup>.

La presencia de DPE conlleva en el paciente renal la activación de mecanismos compensatorios y la desregulación de

otros, lo que afecta a distintos órganos y sistemas, incluyendo sistema inmune, endocrino, músculo-esquelético, tejido adiposo, hematopoyético, gastrointestinal y mala adaptación a la activación de la cascada inflamatoria<sup>44,45</sup>, con lo que aumenta la mortalidad global (tabla 3).

### Desgaste proteico energético y mortalidad cardiovascular

En pacientes con ERC avanzada, la malnutrición y la presencia de DPE se relacionan de forma importante con la mortalidad cardiovascular<sup>46,47</sup>. Los nutrientes son necesarios para el correcto funcionamiento del organismo. Las restricciones dietéticas en el paciente urémico para limitar la ingesta de potasio, fósforo o sodio, entre otros, pueden conducir a deficiencias en otros nutrientes esenciales si no existe consejo dietético por parte del personal sanitario. Los nutrientes esenciales son necesarios para la síntesis de tejido y producción de energía, al tiempo que son coenzimas en la mayoría de reacciones enzimáticas del organismo. Carencias nutricionales específicas como la deficiencia en selenio, magnesio o vitamina D, tan comunes en el paciente renal, tienen consecuencias negativas en la capacidad antioxidante y antiinflamatoria y en el metabolismo óseo mineral. Por ello, el DPE se asocia a un mayor riesgo de infecciones y de muerte por causas infecciosas<sup>39,48</sup>. El déficit de vitaminas A, K y D se asocia a mayor mortalidad cardiovascular en el paciente en

**Tabla 3.** Repercusiones clínicas subyacentes al síndrome de desgaste proteico energético que implican una mayor mortalidad

Presencia de desgaste proteico energético	Implicaciones clínicas
Nutricional: déficit de micronutrientes, vitaminas (D, A, K), selenio, magnesio. Aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, aumento de la Mortalidad cardiovascular calcificación vascular	
Sistema inmune: alteración en la respuesta inmune, con aumento de la susceptibilidad para infecciones y retraso en la curación de las heridas	Inflamación e infección
Sistema endocrino: hipotiroidismo, resistencia a la insulina. Disminución de producción de citocinas antiinflamatorias y adiponectinas. Aumento de los productos avanzados de glicosilación	Inflamación e infección
Activación de citocinas proinflamatorias: PCR, IL-6, IL-1. Disfunción endotelial y aceleración del proceso aterogénico	Mortalidad-epidemiología inversa
Sarcopenia: aumento de niveles de actina. Debilidad muscular, alteración en el sistema músculo esquelético	Disminución de la calidad de vida. Aumento de hospitalización

PCR: proteína C reactiva; IL: interleucina.

hemodiálisis<sup>49,50</sup>. Hasta el 80 % de los pacientes en hemodiálisis tienen déficit de vitamina K debido a una ingesta insuficiente (140 µg/día frente a 200 µg/día en pacientes sanos). La deficiencia subclínica de vitamina K hepática aumenta las proteínas inactivas no-carboxiladas dependientes de vitamina K y puede contribuir a aumentar el riesgo de fracturas óseas y de calcificación vascular. Los suplementos de vitamina K (menaquinona-7) disminuyen las proteínas no-carboxiladas en pacientes en hemodiálisis y el tratamiento prolongado es capaz de aumentar la elasticidad vascular<sup>51-53</sup>.

El DPE propicia un aumento del catabolismo muscular en el paciente urémico, tanto por la falta de nutrientes circulantes como por el efecto combinado de la inflamación sistémica, la acidosis metabólica, las toxinas urémicas y otros factores. La consecuencia es una pérdida de masa muscular que también afecta al tejido muscular de las arterias y el corazón, encontrándose asociaciones directas entre malnutrición, rigidez arterial y alteraciones en la estructura miocárdica. La distensión vascular continuada como consecuencia de la sobrecarga hidrosalina agrava este proceso y propicia la hipertrofia ventricular. Un ejemplo de cómo la desnutrición pura conlleva alteraciones en el sistema cardiovascular data del experimento Minnesota, realizado en 1944 durante la II Guerra Mundial. El objetivo era conocer mejor la fisiopatología de la desnutrición a que se veían sometidos los judíos en los campos de concentración. Se sometió a 36 voluntarios a una disminución controlada de la ingesta que resultó en la pérdida total del 25 % del peso. La desnutrición produjo una disminución del volumen cardíaco del 17 %, con disminución del gasto cardíaco, bradicardia, hipotensión, y disminución de la oxigenación periférica y de la contractilidad miocárdica<sup>54</sup>.

La hipoalbuminemia es el biomarcador más común y frecuentemente usado para medir el DPE en diálisis y es un potente marcador pronóstico de morbimortalidad<sup>55,56</sup>. Además, la hipoalbuminemia se ha asociado con el desarrollo *de novo* y recurrencia de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal<sup>57</sup>. En el estudio 4D realizado en una cohorte de 1255 pacientes diabéticos en hemodiálisis se investigó el efecto del DPE sobre la mortalidad a los cuatro años. La presencia de DPE (definido como IMC 26,7 kg/m<sup>2</sup>, albúmina sérica < 3,8 g/dl y creatinina < 6,8 mg/dl) duplicó el riesgo de mortalidad global, de muertes debidas a infecciones y de muerte súbita de origen cardíaco, pero no se relacionó con mayor incidencia de infartos de miocardio. La presencia de enfermedad cardiovascular no arteriosclerótica en este estudio tuvo más relevancia en los pacientes con DPE como causa de los eventos cardiovasculares<sup>27</sup>.

Las alteraciones hormonales asociadas a la uremia como el hipotiroidismo subclínico<sup>58</sup> o el síndrome de T3 baja<sup>59</sup>

se asocian a inflamación y malnutrición<sup>60</sup> y pueden contribuir a la enfermedad cardiovascular. Así, se ha observado una asociación independiente entre hipotiroidismo y mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis<sup>61,62</sup>. En pacientes con insuficiencia e hipotiroidismo subclínico la administración de T3-sintético mejoró el perfil neuroendocrino con descenso significativo en los niveles de noradrenalina y péptido natriurético tipo B en comparación con placebo. Además, se observó un aumento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo con aumento del gasto cardíaco, sin observarse un aumento de la precarga<sup>63</sup>. La disminución en la síntesis de otras hormonas anabólicas como la testosterona<sup>64</sup> también se asocia a una mayor pérdida muscular<sup>65</sup>, disfunción endotelial<sup>66</sup>, anemia, resistencia a la eritropoyetina<sup>67</sup> y mortalidad<sup>68</sup>.

#### DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO E INFECCIÓN Y HOSPITALIZACIÓN

La uremia se considera un estado de inmunodeficiencia adquirida<sup>69</sup> y los pacientes con ERC tienen un alto riesgo de infección<sup>70</sup>. En el estudio HEMO la infección fue la primera causa de muerte (23 %) y el riesgo de mortalidad asociado a una infección durante el ingreso hospitalario fue del 15 %. Los factores que predisponen a la infección en el paciente con ERC según el estudio HEMO fueron la edad avanzada, la hipoalbuminemia, la terapia inmunosupresora y los catéteres como acceso vascular<sup>71</sup>. Paralelamente, en el estudio DOPPS<sup>29</sup> la infección fue la causa del 55 % de las muertes en pacientes en hemodiálisis y se relacionó con hipoalbuminemia, bajo nPCR y caquexia.

La definición de estatus de malnutrición según el concepto de DPE conlleva una deficiencia en el sistema inmune y una alteración en la respuesta del huésped, por lo que se asocia a mayor susceptibilidad a las infecciones y a una lenta recuperación de las heridas<sup>72</sup>. El déficit de ciertos micro-macronutrientes favorece el estado de inmunodeficiencia. Algunos aminoácidos como la arginina y la glutamina intervienen y favorecen la respuesta inmune<sup>73</sup>. Un déficit grave de Zinc, vitamina B6 (piridoxina), vitamina C y ácido fólico<sup>74-76</sup> altera la respuesta inmune, disminuye la producción de anticuerpos, causa disfunción de los leucocitos polimorfonucleares o linfocitos y retrasa la cicatrización y curación de las heridas. El paciente en hemodiálisis con DPE estará expuesto a un mayor riesgo de infecciones y a sus complicaciones, aumentando la mortalidad<sup>77</sup>. Por ejemplo, en la infección del virus de la hepatitis C la presencia de hipoalbuminemia y de un resultado elevado de la escala MIS (*malnutrition inflammation score*) se asocia independientemente con infección activa y mayor replicación viral<sup>78</sup>.

## revisiones

Carolina Gracia-Iguacel et al. Desgaste proteico energético en la ERC

En pacientes hospitalizados un estado nutricional deficiente retrasa la recuperación, prolonga la estancia hospitalaria, incrementa la tasa de infecciones y de reingresos, y aumenta la dependencia al alta y la necesidad de institucionalización. En pacientes en diálisis con estancias hospitalarias prolongadas y complicadas, se produce un rápido descenso de la albúmina y pérdida de peso, sobre todo en aquellos que presentan una desnutrición previa, edad avanzada, comorbilidad y anorexia<sup>79</sup>. Las recomendaciones de las guías de prevención y manejo de la desnutrición hospitalaria pueden ser muy útiles en los pacientes con ERC hospitalizados, puesto que incluyen el uso de suplementos y nutriciones parenterales para mejorar la situación nutricional<sup>80</sup>.

### DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO E INFLAMACIÓN

Varios estudios han observado una asociación independiente entre procesos inflamatorios, comúnmente medidos por el aumento de PCR, IL6, IL1 y TNF- $\alpha$ , con el riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes en hemodiálisis<sup>81</sup> y en la población general<sup>82</sup>.

La inflamación se asocia tanto con anorexia como con un aumento del catabolismo proteico<sup>83,84</sup> y parece ser el nexo de unión que explica la relación entre DPE y mortalidad en la ERC.

La relación entre malnutrición e inflamación en pacientes con ERC puede ser una de las causas de mortalidad asociada a la malnutrición. Por otro lado, el DPE también puede ser consecuencia de estados inflamatorios crónicos en los pacientes con insuficiencia renal<sup>85,86</sup>.

### DESGASTE PROTEICO ENERGÉTICO Y CALIDAD DE VIDA

Un aspecto a veces poco apreciado por el nefrólogo, pero que cada vez tiene más relevancia en la práctica clínica, es la repercusión de la enfermedad en el grado de funcionalidad del paciente. El impacto de la ERC sobre el funcionamiento global del paciente se puede recoger en encuestas de calidad de vida como PROs (*patient-reported outcomes*) y QoL (*health related quality of life*), que evalúan el estado mental y funcional del paciente. La ERC se asocia a un pobre QoL y este conlleva un mayor riesgo de mortalidad<sup>87</sup>. Igualmente se ha relacionado QoL con marcadores de malnutrición, donde peores valores de QoL se asocian con niveles bajos de albúmina, creatinina plasmática, pérdida de LBM (tejido magro, principalmente muscular) y alto porcentaje de grasa<sup>88</sup>. La mejoría de QoL se ha convertido en uno de los objetivos en los pacientes en diálisis.

La prevalencia de estados mentales de depresión y ansiedad es alta en los pacientes en diálisis<sup>89</sup>. Estos se enfrentan a situaciones como hospitalizaciones, ansiedad frente a los cambios en diálisis, restricciones en la dieta y agua, y a la adaptación de la diálisis a sus vidas cotidianas. El miedo a la incapacidad, la minusvalía y a una menor esperanza de vida son el origen de estas alteraciones del estado de ánimo. Se están desarrollando nuevos métodos y herramientas para medir la depresión y la ansiedad y se ha apreciado que la ansiedad está infradiagnosticada<sup>90</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA INVERSA EN LA INSUFICIENCIA RENAL: IMPLICACIONES DEL ESTADO NUTRICIONAL

En la evaluación de los factores de riesgo para morbimortalidad de los pacientes con ERC a menudo se observan tendencias paradójicamente opuestas a las observadas en la población general. Un claro ejemplo es la obesidad, que en estudios observacionales aparece como un factor protector de mortalidad en los estadios finales de la ERC. Es lo que se conoce como fenómeno de epidemiología inversa o paradoja de la obesidad urémica. La causa de estos fenómenos de epidemiología inversa se debe al efecto devastador que tiene el DPE sobre la supervivencia a corto plazo, no dejando tiempo suficiente a otros factores de riesgo tradicionales a actuar en la mortalidad a largo plazo<sup>91</sup>. Entre los ejemplos más llamativos encontramos el caso de la hipercolesterolemia, que se asocia de manera inversa a la mortalidad en el paciente urémico. Cuando se segrega a los pacientes en función de si presentan o no DPE, se puede observar que en presencia de DPE la hipercolesterolemia es un factor protector, mientras que en ausencia de DPE la hipercolesterolemia es un factor de riesgo. Ante el proceso de consunción energética que afronta el paciente, el colesterol en este caso se convierte temporalmente en un marcador de las reservas de grasa del organismo y, a mayor grasa, el paciente puede resistir esta consunción energética más tiempo.

El mismo razonamiento se aplica a la paradoja de la obesidad. Los pacientes en diálisis, independientemente de la modalidad elegida, presentan una relación inversamente proporcional entre IMC y mortalidad<sup>92</sup>, difiriendo de la población general, en donde esta relación tiene forma de U (ambos extremos, malnutrición y obesidad, presentan un incremento de la mortalidad)<sup>93</sup>. En este caso, la obesidad supone un estado de exceso energético que ayuda a que el paciente resista el DPE. Sin embargo, la obesidad a largo plazo supone un factor de riesgo relacionado con inflamación, aterosclerosis y calcificación, por mencionar algunos<sup>94</sup>. Ello es debido al carácter endocrino del adipocito y a la capacidad de modular estos procesos mediante la secreción de citocinas y adipocitocinas<sup>95</sup>. La grasa endocrinológicamente activa, primordialmente la acumulada en el abdomen, propicia estos procesos. Por

ello, la cantidad de grasa total (reflejo del bienestar de reservas energéticas) y la grasa abdominal (participante del riesgo asociado a la obesidad) pueden tener efectos opuestos sobre el riesgo del paciente<sup>96</sup>.

Otra explicación a la epidemiología inversa del IMC en la uremia es la incapacidad del IMC de diferenciar masa muscular, distribución corporal de grasa (abdominal frente a periférica) e hipervolemia. Así, pudimos observar recientemente que un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> no era capaz de discriminar un exceso de grasa corporal en un 65 % de los pacientes en diálisis<sup>43</sup>. Estudios recientes señalan que el tipo y distribución de la grasa, más que el total de esta, es un determinante factor de riesgo<sup>97</sup>. En concreto, el acúmulo de grasa abdominal es un factor de riesgo y se asocia a una mayor secreción de adiponectinas proinflamatorias<sup>98</sup>. Se ha descrito que tanto la leptina como la visfatina son activadores de la enfermedad cardiovascular y factores de riesgo de disfunción endotelial<sup>99,100</sup>. Estudios observacionales basados en la cinética de la creatinina sugieren que el efecto protector del IMC en los pacientes en hemodiálisis es debido a que indica una mayor masa muscular<sup>101</sup>. Posiblemente en los pacientes en diálisis es necesaria la conservación de ambos tejidos, grasa y músculo. En este sentido, un percentil bajo de circunferencia muscular del brazo, como indicador de masa muscular, y un percentil bajo de pliegue tripicital, como indicador de tejido graso, se relacionan en igual medida con mayor mortalidad en pacientes en hemodiálisis<sup>102</sup>. Por último, el riesgo de mortalidad aumenta cuando el IMC, la creatinina y el peso disminuyen progresivamente, pero, si disminuye el peso y aumenta la creatinina, el riesgo de mortalidad se reduce<sup>103</sup>.

## CONCLUSIÓN

El término desgaste proteico energético o DPE intenta aunar en una sola entidad patológica las múltiples alteraciones nutricionales y catabólicas que acontecen en la ERC y que conllevan la pérdida gradual y progresiva de masa tanto muscular como grasa. Es un síndrome común, especialmente a partir del estadio 4-5 de ERC, que está presente en el 30-60 % de los pacientes en diálisis. Las consecuencias clínicas del DPE pueden ser graves y reclaman un tratamiento rápido y efectivo, puesto que se asocia a un incremento de la mortalidad tanto global como cardiovascular, del número de infecciones e ingresos, y a otras muchas comorbilidades. El efecto devastador del DPE origina paradojas epidemiológicas que se explican por la competitividad entre los factores de riesgo a corto y a largo plazo.

## Agradecimientos

ISCIII-RETIC REDinREN/RD06/0016 y 12/0021, PIE13/00051, Sociedad Española de Nefrología, Swedish Research Council, programa Intensificación Actividad Investigadora (ISCIII).

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## CONCEPTOS CLAVE

1. El término desgaste proteico energético se define como un estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuado tanto de los depósitos proteicos como de las reservas energéticas.
2. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el DPE son anorexia y aumento del catabolismo proteico, que dan lugar a un desequilibrio energético, con el resultado final de un aumento del gasto energético.
3. Para un correcto diagnóstico del DPE se requiere la valoración de marcadores bioquímicos y de la composición corporal, y calcular la pérdida de músculo y la ingesta dietética.
4. La presencia de DPE se asocia a un aumento en el riesgo cardiovascular, de infección, de hospitalización y de mortalidad, a la inflamación, y a una peor calidad de vida.
5. La presencia de DPE explica el conocido fenómeno de epidemiología inversa, donde los factores de riesgo tradicionales aparecen como factores de protección.

## revisiones

Carolina Gracia-Iguacel et al. Desgaste proteico energético en la ERC

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-8.
2. Polo R, José Galindo M, Martínez E, Alvarez J, Arévalo JM, Asensi V, et al.; Study Group for Metabolic Alterations/Secretariat for the National AIDS Plan (GEAM/SPNS). [Recommendations of the Study Group for Metabolic Alterations/Secretariat for the National AIDS Plan (GEAM/SPNS) on the management of metabolic and morphologic alterations in patients with HIV infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:96-117.
3. Gorstein J, Akre J. The use of anthropometry to assess nutritional status. *World Health Stat Q* 1988;41(2):48-58.
4. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013;23:77-90.
5. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Avesani CM, Suliman ME, Kato S, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr* 2007;85:695-701.
6. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Bárány P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr* 2008;27:557-64.
7. Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Dalboni MA, Colugnati FA, Cuppari L. Decreased resting energy expenditure in non-dialyzed chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3091-7.
8. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004;17:455-65.
9. Ros S, Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: is there a link? *Nefrologia* 2013;33:181-7.
10. Gohda T, Gotoh H, Tanimoto M, Sato M, Ito H, Kaneko K, et al. Relationship between abdominal fat accumulation and insulin resistance in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2008;31:83-8.
11. Carrero JJ, Park SH, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad. *Semin Dial* 2009;22:381-6.
12. Vesani CM, Carrero JJ, Axelsson J, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: Partners in crime. *Kidney Int* 2006;70:58-13.
13. Mitch WE, Medina R, Grier S, May RC, England BK, Price SR, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate dependent pathways involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 1994;93:2127-33.
14. Mitch WE. Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nutr* 2006;16:208-11.
15. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994;46:830-7.
16. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH, et al. Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:243-8.
17. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84:1096-107.
18. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29:154-9.
19. Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000;58:1-10.
20. Mitch WE. Malnutrition: a frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002;110:437-9.
21. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2181-3.
22. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996;335:1897-905.
23. Zhang L, Rajan V, Lin E, Hu Z, Han HQ, Zhou X, et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J* 2011;25:1553-63.
24. Lee PS, Sampath K, Karumanchi SA, Tamez H, Bhan I, Isakova T, et al. Plasma gelsolin and circulating actin correlate with hemodialysis mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1140-8.
25. Zhang L, Wang XH, Wang H, Du J, Mitch WE. Satellite cell dysfunction and impaired IGF-1 signaling cause CKD-induced muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:419-27.
26. Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, Riella MC, Olandoski M, Martins C, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2011;21:176-83.
27. Drechsler C, Grootendorst DC, Pilz S, Tomaschitz A, Krane V, Dekker F, et al. Wasting and sudden cardiac death in hemodialysis patients: a post hoc analysis of 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie). *Am J Kidney Dis* 2011;58:599-607.
28. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. A composite score of protein-energy nutritional status predicts mortality in haemodialysis patients no better than its individual components. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1962-7.
29. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, Ginsberg N, Goodkin DA, Pifer T, et al. Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Ren Nutr* 2010;20:224-34.
30. Leal VO, Moraes C, Stockler-Pinto MB, Lobo JC, Farage NE, Velarde LG, et al. Is a body mass index of 23 kg/m<sup>2</sup> a reliable marker of protein-energy wasting in hemodialysis patients? *Nutrition* 2012;28:973-7.
31. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80:299-307.
32. Lorenzo V, de Bonis E, Hernández D, Rodríguez P, Rufino M, González Posada J, et al. Desnutrición calórica-proteica en hemodiálisis



- crónica. Utilidad y limitaciones de la tasa de catabolismo proteico. *Nefrología* 1994;14(Suppl 2):119-25.
33. Marcén R, Teruel JL, de la Cal MA, Gámez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2324-31.
  34. Marcén R, Gámez C, y el grupo de Estudio Cooperativo de Nutrición en Hemodiálisis. Estudio cooperativo de nutrición en hemodiálisis V: Tablas de parámetros antropométricos de una población en hemodiálisis. *Nefrología* 1994;14(Suppl 2):60-3.
  35. Hecking E, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Pisoni RL, Andreucci VE, Combe C, et al. Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:100-7.
  36. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez-Gómez MV, Mahillo I, Egido J, Ortiz A, et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrología* 2013;33:495-505.
  37. Ruperto López M, Barril Cuadrado G, Lorenzo Sellares V. Guía de Nutrición en Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA). *Nefrología* 2008;28 Suppl 3:79-86.
  38. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
  39. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008;371:2173-82.
  40. Carrero JJ, de Jager DJ, Verduijn M, Ravani P, De Meester J, Heaf JG, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1722-30.
  41. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
  42. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010-9.
  43. Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, Heimbürger O, Huang X, Lindholm B, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 Suppl 4:iv175-81.
  44. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009;29:3-14.
  45. Meuwese CL, Carrero JJ. Chronic kidney disease and hypothalamic-pituitary-axis dysfunction: the chicken or the egg? *Arch Med Res* 2013;44(8):591-600.
  46. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S. Changes in the clinical condition of haemodialysis patients. *J Nephrol* 1999;12:582-91.
  47. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Kronenberg F, Anker SD, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients. *Semin Nephrol* 2006;26:118-33.
  48. Dong J, Li Y, Xu Y, Xu R. Daily protein intake and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3715-21. *Nefrología* 2014;34(4):xx
  49. Kalousová M, Kubena AA, Kostírová M, Vinglerová M, Ing OM, Dusilová-Sulková S, et al. Lower retinol levels as an independent predictor of mortality in long-term hemodialysis patients: a prospective observational cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010;56:513-21.
  50. Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR, Ortega O, Mon C, Ortiz M, et al. Vitamin D deficiency in dialysis patients: effect of dialysis modality and implications on outcome. *J Ren Nutr* 2010;20:359-67.
  51. Cranenburg E, Schurgers L, Uiterwijk H, Beulens J, Dalmeijer GW, Westerveld R, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012;82:605-10.
  52. Westerveld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:186-95.
  53. Theuwissen E, Smit E, Vermeir C. The role of vitamin K in soft tissue calcification. *Adv Nutr* 2012;3:166-73.
  54. Keys A. Will you starve that they be better fed? Brochure dated May 27, 1944.
  55. 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. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1880-8.
  56. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* 1999;55:1945-51.
  57. Foley RN, Pafrey PS, Harnnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728-36.
  58. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67:1047-52.
  59. Meuwese CL, Dekkers OM, Stenvinkel P, Dekker FW, Carrero JJ. Nonthyroidal illness and the cardiorenal syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:599-609.
  60. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, Zoccali C. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:538-44.
  61. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Yilmaz MI, Rehnmark S, Witt MR, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med* 2007;262:690-701.
  62. Meuwese CL, Dekker FW, Lindholm B, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, et al. Baseline levels and trimestral variation of triiodothyronine and thyroxine and their association with mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:131-8.
  63. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low T3 syndrome: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1351-8.
  64. Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4030-41.
  65. Cigarrán S, Pousa M, Castro MJ, González B, Martínez A, Barril G, et al. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass

## revisiones

Carolina Gracia-Iguacel et al. Desgaste proteico energético en la ERC

- in men with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013;23:e89-95.
66. Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero JJ, Saglam M, Eyileten T, et al. Effect of renin angiotensin system blockade on pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:535-41.
  67. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:184-90.
  68. Miyamoto T, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P, et al. Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation, and survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1001-8.
  69. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1541-54.
  70. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1487-93.
  71. Allon M, Depner TA, Radeva M, Bailey J, Beddhu S, Butterly D, et al.; HEMO Study Group. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1863-70.
  72. Vanholder R, Dell'Aquila R, Jacobs V, Dhondt A, Veys N, Waterlous MA, et al. Depressed phagocytosis in hemodialyzed patients: in vivo and in vitro mechanisms. *Nephron* 1993;63:409-15.
  73. Hulsewé KW, van Acker BA, von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Nutritional depletion and dietary manipulation: effects on the immune response. *World J Surg* 1999;23:536-44.
  74. Erten Y, Kayatas M, Sezer S, Ozdemir FN, Ozyi it PF, Turan M, et al. Zinc deficiency: prevalence and causes in hemodialysis patients and effect on cellular immune response. *Transplant Proc* 1998;30:850-1.
  75. Casciato DA, McAdam LP, Kopple JD, Bluestone R, Goldberg LS, Clements PJ, et al. Immunologic abnormalities in hemodialysis patients: improvement after pyridoxine therapy. *Nephron* 1984;38:9-16.
  76. Dobbstein H, Körner WF, Mempel W, Grosse-Wilde H, Edel HH. Vitamin B6 deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses. *Kidney Int* 1974;5:233-9.
  77. Vanholder R, Van Loo A, Dhondt AM, De Smet R, Ringoir S. Influence of uraemia and haemodialysis on host defence and infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:593-8.
  78. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Miller LG, Daar ES, Gjertson DW, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1584-93.
  79. Borrego Utiel FJ, Segura Torres P, Pérez del Barrio MP, Sánchez Perales MC, García Cortés MJ, Serrano Angeles P, et al. Influencia de las patologías relacionadas con el ingreso hospitalario sobre el estado nutricional de los pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* 2011;31:471-83.
  80. García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, Burgos R, Araujo K; multidisciplinary consensus work-team on the approach to hospital malnutrition in Spain. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* 2011;26:701-10.
  81. Meuwese CL, Carrero JJ, Stenvinkel P. Recent insights in inflammation-associated wasting in patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2011;171:120-6.
  82. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease-- what have we learned in 10 years? *Semin Dial* 2010;23:498-509.
  83. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL10, IL6 and TNF alpha important factors in the altered cytokine network of end-stage renal disease- the good, the bad and the ugly. *Kidney Int* 2005;67:1216-33.
  84. Bergström J, Lindholm B, Lacson E Jr, Owen W Jr, Lowrie EG, Glasscock RJ, et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 2000;13:163-75.
  85. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1343-50.
  86. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 Suppl 1:S28-36.
  87. Feroze U, Noori N, Kovesdy CP, Molnar MZ, Martin DJ, Reina-Patton A, et al. Quality-of-life and mortality in hemodialysis patients: roles of race and nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1100-11.
  88. Mazairac AH, de Wit GA, Penne EL, van der Weerd NC, Grooteman MP, van den Dorpel MA, et al. Protein-energy nutritional status and kidney disease-specific quality of life in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2011;21:376-386.e1.
  89. Allen KL, Miskulin D, Yan G, Dwyer JT, Frydrych A, Leung J, et al.; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Association of nutritional markers with physical and mental health status in prevalent hemodialysis patients from the HEMO study. *J Ren Nutr* 2002;12:160-9.
  90. Feroze U, Martin D, Kalantar-Zadeh K, Kim JC, Reina-Patton A, Kopple JD. Anxiety and depression in maintenance dialysis patients: preliminary data of a cross-sectional study and brief literature review. *J Ren Nutr* 2012;22:207-10.
  91. Chmielewski M, Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Berglund L, et al. Temporal discrepancies in the association between the apoB/apoA-I ratio and mortality in incident dialysis patients. *J Intern Med* 2009;265:708-16.
  92. Cabezas-Rodríguez I, Carrero JJ, Zoccali C, Qureshi AR, Ketteler M, Floege J, et al. Influence of body mass index on the association of weight changes with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1725-33.
  93. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
  94. Cordeiro AC, Qureshi AR, Lindholm B, Amparo FC, Tito-Paladino-Filho A, Perini M, et al. Visceral fat and coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 Suppl 4:iiv152-9.
  95. Witasap A, Carrero JJ, Heimbürger O, Lindholm B, Hammarqvist F, Stenvinkel P, et al. Increased expression of pro-inflammatory genes in abdominal subcutaneous fat in advanced chronic kidney disease patients. *J Intern Med* 2011;269:410-9.
  96. Carrero JJ, Cordeiro AC, Lindholm B, Stenvinkel P. The emerging pleiotrophic role of adipokines in the uremic phenotype. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:37-42.

97. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, Heimbürger O, Axelsson J, Bárányi P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:562-8.
98. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1265-72.
99. Schneiderman J, Simon AJ, Schroeter MR, Flugelman MY, Konstantinides S, Schaefer K. Leptin receptor is elevated in carotid plaques from neurologically symptomatic patients and positively correlated with augmented macrophage density. *J Vasc Surg* 2008;48:1146-55.
100. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007;115:972-80.
101. Ramkumar N, Pappas LM, Beddhu S. Effect of body size and body composition on survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25:461-9.
102. Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S, Cheung AK, Dwyer JT, Eknoyan G, et al. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010;77:624-9.
103. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012;175:793-803.



---

**ARTÍCULO 2 Prevalencia e impacto sobre la supervivencia en hemodiálisis del desgaste proteico energético.** Nefrología 2013;33:495-505**Objetivo:**

Desde que apareció el concepto de síndrome DPE no se ha analizado en población española la prevalencia de malnutrición según los nuevos criterios de DPE (17). En este estudio los objetivos fueron: analizar la prevalencia de DPE en población de diálisis española y analizar la evolución en el tiempo de los parámetros de malnutrición (bioquímicos, antropométricos y composición corporal) y su asociación con mortalidad.

**Resultados:**

- **Prevalencia de malnutrición según criterios de DPE:** En la primera visita un 37% de los pacientes en hemodiálisis presentaban DPE (cumplían por lo menos tres criterios dentro de las cuatro categorías distintas).

- **Evolución del DPE en el tiempo:** la prevalencia de DPE definida por parámetros estáticos se mantuvo constante en las distintas visitas: 40,5% a los 12 meses (visita 1) y 41,1% a los 24 meses (visita 2). Sin embargo, al introducir la variable dinámica de pérdida muscular a lo largo del tiempo, la prevalencia de DPE aumentó significativamente a un 47,3% en la visita 1 y a un 50% en la visita 2. Es decir, el porcentaje de pacientes que no presentaban DPE en la visita basal y pasaron a presentar DPE fue de un 17,5% en la visita 1 y un 18% en la visita 2. En la visita 1 se observó un descenso significativo de prealbúmina y creatinina plasmática y un aumento significativo del IMC, del porcentaje de agua total: sobrehidratación (OH), agua extracelular (ECW) y agua intracelular (ICW). En la visita 2 se observó un descenso de los niveles de albúmina sérica y colesterol. En los parámetros antropométricos no se modificó el IMC pero si hubo un descenso significativo en el ICW y la masa muscular.

- **Factores asociados al DPE:** los factores que se asociaron de forma independiente a presencia de DPE en el modelo de regresión multivariable fueron la sobrehidratación, el índice de resistencia a EPO (irEPO) como indicador de inflamación, el agua intracelular (ICW) que se correlaciona con masa celular/muscular (BCM), y el ratio ECW/ICW.

- **DPE y mortalidad:** Analizamos la supervivencia a los dos años de seguimiento (enero 2010-octubre 2012, seguimiento medio 461 días): 26 de los 122 pacientes fallecieron y el 53,8% (n = 14) de los pacientes que fallecieron presentaban DPE. La curva de Kaplan-Meier no mostró diferencias en el riesgo de mortalidad entre pacientes con y sin DPE. Dado que el DPE es la suma de varios criterios de malnutrición, analizamos individualmente cada variable según la definición de la ISRNM. El único criterio de malnutrición que se asoció con mortalidad fue la pérdida de masa muscular.

## Prevalencia del síndrome de desgaste proteico-energético y su asociación con mortalidad en pacientes en hemodiálisis en un centro en España

Carolina Gracia-Iguacel<sup>1</sup>, Emilio González-Parra<sup>2</sup>, M. Vanesa Pérez-Gómez<sup>2</sup>, Ignacio Mahillo<sup>3</sup>, Jesús Egido<sup>2</sup>, Alberto Ortiz<sup>2</sup>, Juan J. Carrero<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid (España)

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

<sup>3</sup> Servicio de Epidemiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

<sup>4</sup> Renal Medicine and Baxter Novum. Karolinska University Hospital. Estocolmo (Suecia)

Nefrología 2013;33(4):495-505

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11979

### RESUMEN

**Introducción:** La malnutrición ha sido descrita en los pacientes con enfermedad renal crónica, y su asociación con el riesgo cardiovascular y la mortalidad en pacientes en hemodiálisis. Recientemente se ha propuesto una nueva terminología, *protein energy wasting*, con nuevos criterios diagnósticos (marcadores bioquímicos y antropométricos), para identificar precozmente a los pacientes con riesgo de presentar desgaste proteico-energético (DPE) y riesgo de mortalidad. El objetivo de este estudio fue observar por primera vez en España la prevalencia, la evolución en el tiempo y el significado pronóstico del DPE en un centro de diálisis español. **Pacientes y métodos:** estudio observacional que incluyó a 122 pacientes prevalentes en hemodiálisis en nuestro centro. Entre enero de 2010 y octubre de 2012 se realizaron tres visitas en las cuales se recogieron parámetros clínicos, bioquímicos, antropométricos, composición corporal mediante el uso de bioimpedancia espectroscópica y sus características dialíticas respectivas según los criterios de la nueva definición. Se analizó la prevalencia de DPE en cada visita, la progresión de los parámetros de malnutrición y los posibles factores asociados a DPE. Tras un período de seguimiento, media de 461 días, analizamos la supervivencia. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R. **Resultados:** La prevalencia de DPE se mantuvo constante en el tiempo: 37 % en la visita basal, 40,5 % a los 12 meses y 41,1 % a los 24 meses. La

introducción de la variable dinámica pérdida de masa muscular, incluida en la definición de DPE, aumentó la prevalencia a un 50 % a los 24 meses. La situación de DPE es dinámica, como demuestra que un 26-36 % de los pacientes sin DPE lo desarrollan *de novo* cada año, y un 12-30 % se recuperan anualmente de esta situación. La presencia de DPE se asoció a mayor índice de resistencia a la eritropoyetina (irEPO) y a mayor presión de pulso al final de la diálisis. En el modelo de regresión multivariable, las variables clínicas predictoras de DPE fueron sobrehidratación, irEPO, agua intracelular y ratio agua extracelular/agua intracelular. Veintiséis (21 %) pacientes fallecieron. La curva de Kaplan-Meier no mostró diferencias en el riesgo de mortalidad entre pacientes con y sin DPE, pero la pérdida de masa muscular se asoció con mayor mortalidad. **Conclusión:** El presente estudio observacional subraya la alta prevalencia de DPE y tiene un carácter dinámico en pacientes en hemodiálisis. Solo el criterio pérdida de masa muscular (aumento del catabolismo proteico) se asoció a un incremento de mortalidad, mientras que el resto de los criterios de DPE según la clasificación ISRMN no se asoció a un incremento de la mortalidad. Igualmente hemos observado un estado de sobrehidratación en los pacientes con DPE. Dicho estado de sobrehidratación (aumento de agua extracelular por ocupación de la pérdida de músculo, sin aumento del agua corporal total) no es valorable ni por el peso seco ni por el índice de masa corporal. Son necesarios estudios de intervención para evaluar si la prevención de la sarcopenia mejora la supervivencia.

**Correspondencia:** Carolina Gracia Iguacel  
Servicio de Nefrología.  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España).  
CGracial@fjd.es

**Palabras clave:** Desgaste proteico-energético. Malnutrición. Sarcopenia. Mortalidad. Enfermedad renal crónica.

*Prevalence of the protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain*

**ABSTRACT**

**Introduction:** Malnutrition has been described in patients with chronic kidney disease as well as its association with cardiovascular risk and mortality in haemodialysis patients. Recently, the new term 'protein energy wasting' has been proposed with new diagnostic criteria (biochemical and anthropometric markers) for early identification of patients at risk for protein energy wasting and mortality. The aim of this study was to examine the prevalence, evolution over time and prognostic significance of PEW in a Spanish dialysis centre for the first time in Spain. **Patients and methods:** an observational study that included 122 prevalent haemodialysis patients at our centre. Between January 2010 and October 2012, three visits were carried out in which clinical, biochemical, anthropometric and body composition parameters were collected using BIS (bioelectrical impedance spectroscopy) along with their respective dialytic characteristics, in accordance with the criteria of the new definition. We analysed the prevalence of PEW in each visit, progression of the malnutrition parameters and factors potentially associated with PEW. After a mean follow-up period of 461 days, we analysed survival. Statistical analysis was performed using the R software. **Results:** The prevalence of PEW remained constant over time: 37% at baseline visit, 40.5% at 12 months and 41.1% at 24 months. With the introduction of the dynamic variable muscle mass loss, included in the definition of PEW, prevalence increased to 50% at 24 months. The PEW situation is dynamic, as demonstrated by the fact that 26%-36% of patients without PEW develop it de novo each year and 12%-30% annually recover from this situation. The presence of PEW was associated with higher rates of resistance to erythropoietin (irEPO) and higher pulse pressure at the end of dialysis. In the multivariable regression model, PEW predictive clinical variables were over-hydration, irEPO, intracellular water and the extracellular water/intracellular water ratio. Twenty-six (21%) patients died. The Kaplan-Meier curve did not show any differences in mortality risk between patients with and those without PEW, but the loss of muscle mass was associated with increased mortality. **Conclusion:** The present observational study highlights the high prevalence of PEW, which has a dynamic nature in haemodialysis patients. Only the criterion of muscle mass loss (increased protein catabolism) was associated with increased mortality, while the other PEW criteria according to the ISRMN classification were not associated with increased mortality. We also observed a state of over-hydration in patients with PEW. This state of over-hydration (increased extracellular water due to occupation of muscle loss without an increase in total body water) cannot be evaluated by dry weight or the body mass index. Intervention studies are necessary in order to assess whether or not the prevention of sarcopenia improves survival.

**Keywords:** Protein energy wasting. Malnutrition. Mortality. Uremic sarcopenia. Chronic kidney disease.

**INTRODUCCIÓN**

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en los últimos años en un problema de salud pública mundial, por su frecuencia y alta morbimortalidad<sup>1,2</sup>. La patología cardiovascular es la primera causa de mortalidad de los pacientes con ERC en hemodiálisis<sup>3</sup>. A pesar de corregir los factores cardiovasculares tradicionales, como hipertensión, dislipemia e hipertrofia ventricular izquierda, y mejorar las técnicas de diálisis, persiste una alta tasa de mortalidad no explicada, como se ha demostrado en estudios aleatorizados controlados, como el estudio HEMO<sup>4</sup>. Se han descrito nuevos factores de riesgo no tradicionales de morbimortalidad, como la malnutrición<sup>5</sup>. El concepto clásico de malnutrición urémica o caquexia urémica<sup>6,7</sup> ha evolucionado en los últimos años gracias al mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados, como la inflamación, el hipermetabolismo proteico y la anorexia.

El estudio del impacto de la malnutrición sobre la ERC se ha visto dificultado por una gran dispersión de los criterios diagnósticos y definiciones. En la última reunión de la International Society of Renal Metabolism and Nutrition (ISRMN), se ha definido el síndrome de *protein energy wasting* (PEW)<sup>8</sup>, en un intento de unificar diferentes terminologías asociadas al concepto de malnutrición en la ERC. Recientemente el Grupo de Trabajo en Nutrición de la Sociedad Española de Nefrología ha propuesto el término desgaste proteico-energético (DPE) como el que mejor define en habla hispana el concepto anglosajón del PEW<sup>9</sup>. El DPE se define como un estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuado tanto de los depósitos proteicos como de las reservas energéticas<sup>8</sup>. Dicho de otra manera, el síndrome DPE incluye una pérdida simultánea de grasa y de músculo en el paciente urémico. Queda claro desde el primer momento que el concepto DPE es dinámico y difiere de conceptos clásicos más estáticos, pues incluye el concepto de pérdida proteico-energética a lo largo del tiempo.

Siguiendo definiciones clásicas se ha estimado una prevalencia de desnutrición en la población en hemodiálisis del 18-75 %<sup>10</sup>. Pero todavía no se ha descrito la prevalencia de DPE en pacientes en hemodiálisis en España según los criterios de la ISRMN. Los parámetros propuestos para definir el DPE fueron establecidos en población americana, por lo que se plantea la duda de si son extrapolables a otras distribuciones geográficas y de estilo de vida como Europa, Asia o, en el caso que nos ocupa, los países de la franja mediterránea. En el presente estudio describimos por primera vez la prevalencia de desnutrición según el concepto de DPE en una población en hemodiálisis española, su progresión en el tiempo y el posible impacto que el DPE tiene sobre la mortalidad.



## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

El estudio fue observacional y prospectivo, no intervencionista. Se incluyeron 122 pacientes prevalentes en hemodiálisis del centro de diálisis satélite de la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo-Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Se incluyeron todos los pacientes estables que no hubiesen presentado hospitalización en los dos meses previos al estudio, en hemodiálisis crónica de la unidad el día 1 de enero de 2010. La media de edad al inicio del estudio fue de  $63,6 \pm 14,3$  años y la mediana de tiempo en diálisis fue de 26 (11-79) meses. Todos los pacientes fueron informados del análisis y aceptaron formar parte del estudio. Se excluyeron aquellos pacientes que estuvieran hospitalizados en el momento de su inicio. El reclutamiento comenzó el 1 de enero de 2010 y la supervivencia se calculó hasta el 1 de octubre 2012, con una mediana de seguimiento de 461,4 días (240-931 días). Se valoró anualmente la presencia de DPE (basal, 12 y 24 meses). La etiología de la ERC fue glomerulonefritis 21,8 %, nefritis intersticial 9,7 %, riñón poliquístico 11,3 %, nefroangioesclerosis 27,4 %, nefropatía diabética 15,3 % y otras causas 14,5 %. El grado de comorbilidad medido de acuerdo con los criterios de Davies<sup>11</sup> fue alto en un 37 % (dos o más criterios) y medio en un 51 % (1 criterio de Davies). Veintisiete pacientes (21,8 %) eran diabéticos y 51 (41 %) presentaron historia de enfermedad cardiovascular. El acceso vascular fue fístula arteriovenosa en el 74 %, prótesis en el 18 % y catéter tunelizado en el 8 % de los pacientes. Ningún paciente tuvo un catéter temporal más de 24 horas. La terapia de diálisis incluyó un tiempo al menos de 4 horas tres veces a la semana, la concentración de calcio del baño de diálisis era 1,25-1,5 mmol/l, con un Kt/Ve de 1,42 (1,24-1,6) a una temperatura del baño de 36,5 °C. Los dializadores usados fueron polisulfona de alto flujo 27 %, polisulfona de bajo flujo 41 % y polinefrona de alto flujo 32 %. El agua reunió criterios de agua ultrapura durante todo el estudio.

### Composición corporal y situación nutricional

Las determinaciones antropométricas y de composición corporal fueron realizadas inmediatamente después de la sesión de diálisis intermedia de la semana por un único observador, el mismo día en que se recogieron las muestras de sangre. Con estas medidas se calcularon los criterios de DPE (tabla 1)<sup>8</sup>.

El índice de masa corporal (IMC) se expresó en kg/m<sup>2</sup>. El peso fue calculado como peso seco, definido como el peso posdiálisis en el que el paciente se encontraba normotenso y sin signos de sobrehidratación (OH). El pliegue tricéptico (PT) se midió en milímetros con plicómetro por triplicado (lipocalibre Holtain, Crymych, Reino Unido) en el brazo contralateral al acceso vascular. La circunferencia braquial (CB) se midió en centímetros en el tercio medio con una

cinta métrica flexible (Holtain Ltd, Crymych, Reino Unido). El PT y la CB se utilizaron para calcular la circunferencia muscular del brazo (CMB) según la fórmula  $CMB = CB - (0,314 \times PT)^{12}$ .

El análisis de la composición corporal se realizó mediante bioimpedancia espectroscópica (BIS), para lo que se utilizó un monitor Body Composition Monitor BCM de Fresenius Medical Care. Se realizó posdiálisis tras 15 minutos de reposo en período corto de diálisis, sin elementos metálicos y colocando los electrodos siempre en el hemicuerpo contralateral a la localización del acceso vascular. La medición de la composición corporal por medio de BIS se realizó cada seis meses. Los tres compartimentos: LTM (tejido magro, principalmente muscular), ATM (tejido adiposo) y OH se identifican a partir de mediciones de peso, talla, agua intracelular (ICW) y agua extracelular (ECW) determinada por BIS.

Se definió presencia de DPE si el paciente cumplía en la visita basal por lo menos tres criterios en las cuatro distintas categorías de marcadores de malnutrición (tabla 1)<sup>8</sup>. A los 12 meses (visita 1) y a los 24 meses (visita 2) se volvieron a analizar las variables de las cuatro categorías, además de introducir una nueva variable realizada por BIS, la pérdida de masa muscular, que define el concepto de desgaste. Esta variable no se introdujo en la visita basal, ya que requiere medir cambios con respecto a una valoración previa.

### Análisis bioquímico y otras muestras

Las muestras de sangre se recogieron al inicio de la segunda diálisis de la semana, el mismo día que los datos antropométricos. Veinte minutos después de la extracción de sangre, las muestras se centrifugaron a 4 °C y aquellas cuyo análisis no se realizó de forma inmediata fueron almacenadas a -40 °C hasta el análisis. La albúmina (técnica bromocresol, rango de referencia 3,8-4,4 g/dl), la creatinina, la proteína C reactiva (PCR) y el colesterol se midieron por autoanalizador, la prealbúmina por técnica nefelométrica (nefelómetro Qm 300, Kalestad Diagnostic, rango de referencia 10-40 mg/dl), la transferrina por inmunoturbidimetría mediante un autoanalizador ADVIA 2400, la 25 hidroxivitamina vitamina D por inmunoensayo (DiaSorin LIAISON<sup>®</sup>) y la hormona paratiroide (PTH) intacta por electroquimioluminiscencia (Elecsys<sup>®</sup>-2010, Roche Diagnostics) en el laboratorio del Departamento de Bioquímica del Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid. El coeficiente de resistencia a la eritropoyetina (EPO) se definió como la dosis de EPO alfa semanal (U/kg peso prediálisis) dividida por la cifra de hemoglobina (g/dl) (índice de resistencia a la EPO; irEPO).

Todos los pacientes fueron sometidos al estudio de la cinética de la urea. El nitrógeno ureico en sangre (BUN) se determinó antes (BUN1) y después (BUN2) de la sesión de diálisis de mitad de la semana. La tasa de catabolismo proteico

**Tabla 1.** Prevalencia del desgaste proteico-energético según los criterios de la International Society of Renal Metabolism and Nutrition en 122 pacientes prevalentes en hemodiálisis

	Visita 0 (Basal) (122 pacientes)	Visita 1 (12 meses) (74 pacientes)	P <sup>1</sup>	Visita 2 (24 meses) (56 pacientes)	P <sup>2</sup>
DPE	n = 76 (37,7 %)	n = 30 (40,5 %)	ns	n = 23 (41,1 %)	ns
DPE <sup>a</sup>	n = 76 (37,7 %)	n = 39 (47,3 %)	0,02	n = 28 (50 %)	ns
<b>A. BIOQUÍMICO</b>					
Albúmina (< 3,8 g/dl)	61 (49,6 %)	38 (51,4 %)	ns	32 (57,1 %)	ns
Prealbúmina (< 30 mg/dl)	44 (36,7 %)	30 (42,3 %)	ns	17 (34 %)	ns
Colesterol (< 100 mg/dl)	7 (5,7 %)	6 (8,1 %)	ns	5 (8,9 %)	
<b>B. MASA CORPORAL</b>					
IMC < 23 kg/m <sup>2</sup>	55 (44,7 %)	29 (39 %)	ns	20 (35,7 %)	ns
Pérdida de peso > 5 % en 3 meses o > 10 % en 6 meses	1 (0,8 %)	5 (6,8 %)	0,07	6 (11 %)	ns
Grasa corporal < 10 %	9 (17 %)	13 (13,5 %)	ns	9 (16,7 %)	ns
<b>C. MÚSCULO</b>					
Pérdida de masa muscular > 5 % en 3 meses o > 10 % en 6 meses		3 (8,6 %)		8 (23 %)	ns
CMB: reducción ≥ 10 % en relación al percentil 50 de población	32 (43 %)	31 (42 %)	ns	29 (50 %)	ns
<b>D. INGESTA PROTEICA</b>					
nPCR < 0,8 g/kg/día	80 (73 %)	49 (67 %)	ns	39 (71 %)	ns

Los datos están expresados como mediana (rango), media ± desviación estándar o porcentaje, cuando ello es apropiado; p<sup>1</sup>, p<sup>2</sup>: Prueba McNemar comparaciones entre visita 1 y visita 2; comparaciones entre visita 2 y visita 3.

<sup>a</sup> prevalencia de DPE introduciendo la nueva variable pérdida de tejido muscular.

CMB: circunferencia muscular del brazo; DPE: desgaste proteico-energético; IMC: índice de masa corporal; nPCR: tasa de catabolismo proteico normalizado; ns: no significativa.

normalizado (nPCR) se utilizó como indicador indirecto de la ingesta proteica y se obtuvo mediante la fórmula: nPCR = (9,35 x G + 0,294 x V [litros])/peso ideal (kg). Donde G es la generación de urea en el período entre diálisis: G (mg/dl) = (BUN pre – BUN post) x V/tiempo entre diálisis (min). El Kt/Ve definido fue el bicompartimental de Daugirdas<sup>13</sup>.

Se recogieron también la ganancia de peso interdiálisis, la tasa de ultrafiltración total, la presión de pulso al inicio y al final de la diálisis (PPI, PPF) definida como la diferencia entre la tensión arterial sistólica y la tensión arterial diastólica, la medida indirecta de la rigidez vascular y la calcificación vascular. Además se registraron las pérdidas de seguimiento, incluida la muerte de los pacientes, analizando su causa.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R. Las variables con distribución normal se describieron mediante media ± desviación estándar y las que seguían una distribución no normal fueron descritas mediante mediana y rango (mínimo-máximo) o rango intercuartil

(percentil 25 – 75, IQR). Las variables categóricas fueron descritas mediante su distribución de frecuencias. Para las comparaciones de variables cuantitativas se utilizó la prueba de Mann-Whitney, para comparar dos grupos, y la prueba de Kruskal-Wallis, para comparar más de dos grupos. Las comparaciones de la misma variable en las distintas visitas se llevaron a cabo mediante la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman para valorar las relaciones entre marcadores de malnutrición y los parámetros seleccionados. Para estudiar los posibles factores que contribuyen a la presencia de DPE en los pacientes en hemodiálisis, se ajustó un modelo de regresión logística multivariante cuyos resultados fueron resumidos a través de la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %). Para el análisis de la mortalidad se estimaron las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba *log-rank*. Además se ajustó un modelo de regresión de Cox multivariante cuyos resultados fueron resumidos mediante la *hazard ratio* y su IC al 95 %. Todas las comparaciones fueron realizadas con pruebas bilaterales y un nivel de significación de 0,05.

**RESULTADOS**

**Prevalencia de malnutrición según criterios de desgaste proteico-energético**

En la visita basal 46 pacientes (37 %) tenían DPE según la definición de la ISRMN, al cumplir tres criterios en las cuatro categorías diferentes. La tabla 1 muestra la distribución de los distintos marcadores de malnutrición según los criterios de DPE. Al inicio del análisis el 49,6 % de la población tenía albúmina < 3,8 g/dl, el 36,7 % presentaba prealbúmina < 30 mg/dl y solo el 5,7 % presentaba colesterol < 100 mg/dl. Entre los parámetros de composición corporal y antropométricos, casi la mitad (44,7 %) presentaba un IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> y el 41,7 % presentaba una CMB < percentil 50 de la población. El 73,4 % tenía una ingesta proteica insuficiente, definida como una nPCR < 0,8 g/kg/día. Observamos una correlación significativa positiva entre LTM y creatinina plasmática (rho = 0,34; p = 0,013) y entre LTM y albúmina (rho = 0,3; p = 0,011).

**Evolución del desgaste proteico-energético en el tiempo**

La prevalencia de DPE se mantuvo constante en el tiempo: 40,5 % a los 12 meses (visita 1) y 41,1 % a los 24 meses (visita 2). Pero, cuando se introdujo la variable de pérdida de masa muscular, la prevalencia de DPE aumentó significativamente a un 47,3 % en la visita 1 y a un 50 % en la visita 2 (figura 1). De los 49 pacientes que en la visita basal no presentaban DPE, 13 (26 %) pasan a tener DPE en la visita 1. De 28

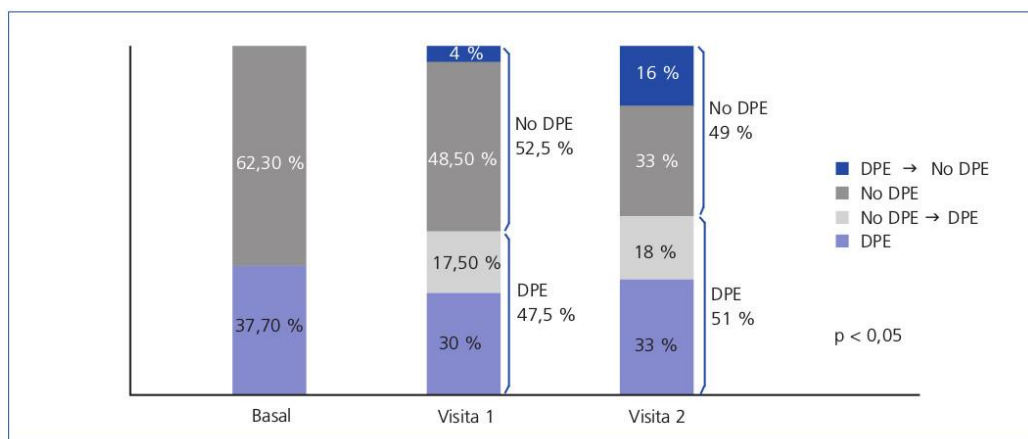
pacientes que en la visita 1 no presentaban DPE, 10 (36 %) pasan a tener DPE en la visita 2. La recuperación de la situación de DPE sin una intervención terapéutica se produjo en 3 (12 %) de 25 pacientes con DPE previo en la visita 1 y en 9 (30 %) de 27 pacientes con DPE previo en la visita 2. Como se observa en la tabla 1, el porcentaje de pacientes con parámetros de malnutrición según los criterios de la ISRMN no sufre ningún cambio significativo entre la visita basal, 1 y 2. Pero, al analizar la progresión de los valores de los biomarcadores de malnutrición en las distintas visitas, se observó una progresión significativa en el estatus de malnutrición (tabla 2).

En la visita 1 se observó una disminución significativa de la prealbúmina y la creatinina plasmática, y un aumento significativo de calcio sérico, transferrina y péptido natriurético tipo B (pro-BNP) (tabla 2). También aumentó significativamente el IMC, la OH, el agua corporal total (TBW), el ECW y el ICW. Disminuyó significativamente el ATM y no se modificó el LTM.

En la visita 2 se observó un descenso significativo en los niveles de albúmina, colesterol y PTH, y un aumento significativo en las cifras de fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y pro-BNP. En los parámetros antropométricos no se modificó el IMC, descendieron significativamente el ICW y la masa muscular, y hubo una tendencia no significativa a un aumento de la OH (tabla 2).

**Factores asociados al desgaste proteico-energético**

Se analizaron las características clínicas y fenotípicas de los pacientes con DPE (tabla 3). Los pacientes con DPE presen-



**Figura 1.** Prevalencia de desgaste proteico-energético en 122 pacientes analizada en las tres visitas. Se observa en la visita 1 y en la 2, al introducir la variable pérdida de masa muscular, un aumento en la prevalencia de DPE significativo respecto a la visita basal y un porcentaje constante de pacientes que desarrollan DPE en cada visita. DPE: desgaste proteico-energético.

**Tabla 2.** Progresión de parámetros de malnutrición y composición corporal en 122 pacientes en hemodiálisis durante tres años

	Visita 0 (Basal)	Visita 1 (12 meses)	P <sup>1</sup>	Visita 2 (24 meses)	P <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
Albúmina (g/dl)	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,4	ns	3,7 ± 0,5	0,004	0,012
Prealbúmina (mg/dl)	33,4 ± 9	32,1 ± 7,6	0,047	32,7 ± 8,9	ns	ns
Colesterol (mg/dl)	159 ± 34	162 ± 34	ns	154 ± 34	ns	0,006
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ± 5	26 ± 4,7	0,0001	25,6 ± 4	0,02	0,03
CMB (cm)	26,6 ± 3,9	26,5 ± 4,7	ns	26,4 ± 2,8	ns	ns
nPCR (g/kg/día)	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3	ns	0,8 ± 0,3	ns	ns
Hb (g/dl)	11,6 ± 1,5	12,1 ± 1,34	0,048	11,9 ± 1,4	ns	ns
Transferrina (mg/dl)	165 (147-190)	172 (153-188)	0,025	160 (145-174)	0,058	
Ferritina (ng/ml)	355 (212-537)	419 (246-571)	ns	388 (249-633)	ns	ns
CO <sub>2</sub> total (mEq/l)	20 (18-23)	19 (16-20)	ns	20 (18-22)	ns	0,004
GGT (U/l)	24 (16-52)	27 (16-44)	ns	32 (20-78)	0,003	0,044
Vitamina D (ng/ml)	11,7 (8-18)	19 (11-33)	0,0001	22 (13-31)	0,0001	ns
PCR (mg/dl)	0,6 (0,5-1,3)	0,9 (0,5-1,6)	ns	0,6 (0,5-1,75)	ns	ns
Calcio (mg/dl)	8,8 ± 0,86	9,2 ± 0,6	0,000	9,2 ± 0,6	0,000	ns
Fósforo (mg/dl)	4,8 ± 1,35	5 ± 1,38	0,65	4,57 ± 1,24	0,382	ns
PTH (pg/ml)	250 (127-446)	217 (104-3398)	0,009	212 (160-475)	ns	0,0004
Creatinina (mg/dl)	8,9 ± 2,7	8,3 ± 1,7	0,000	8,2 ± 1,9	0,000	ns
Fosfatasa alcalina (U/l)	109 (84-146)	107 (85-148)	ns	136 (100-175)	0,0009	0,003
Pro-BNP (pg/ml)	6090 (2452-14 725)	10 000 (3450-24 600)	0,0002	12 200 (6045-20 000)	0,0007	ns
OH (l)	-0,9[(-1,8)-(0,65)]	-0,4[(-1,2)-(+1)]	0,04	0,2[(-0,7)-(+0,7)]	0,01	ns
TBW (l)	32 (27-39)	36,5 (29,6-42)	0,0009	34,2 (29-38)	ns	0,0001
ECW (l)	14 (12-16)	16 (13,6-18,5)	0,000	15,5 (14-17,5)	0,0001	ns
ICW (l)	17,4 (14,7-22,2)	20 (16-23)	0,008	19,3 (15,4-21)	ns	0,0008
ECW/ICW	0,79 (0,7-0,88)	0,83 (0,73-0,9)	ns	0,85 (0,73-0,94)	0,04	0,007
LTM (%)	57,4 (47-68,4)	56 (48-70,7)	ns	52,7 (44,3-72,45)	ns	0,008
ATM (%)	32 (23-38,4)	30 (20-38)	0,027	32,7 (19,6-39)	ns	0,008

Los datos están expresados como mediana (rango), media ± desviación estándar o porcentaje, cuando ello es apropiado; test de Wilcoxon para muestras dependientes.

p<sup>1</sup>: comparación entre visita 0 y visita 1; p<sup>2</sup>: comparación de visita 0 con visita 2; p<sup>3</sup>: comparación de visita 1 con visita 2.

ATM: tejido adiposo; CMB: circunferencia muscular del brazo; ECW: agua extracelular; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; Hb: hemoglobina; ICW: agua intracelular; IMC: índice de masa corporal; LTM: tejido muscular; nPCR: tasa de catabolismo proteico normalizado; ns: no significativo; OH: sobrehidratación; PCR: proteína C reactiva; Pro-BNP: péptido natriurético tipo B; PTH: hormona paratiroidea; TBW: agua corporal total.

taban significativamente mayor irEPO, mayor PPf, mayor OH a pesar de tener menor TBW, menor ICW y ECW; menores niveles de triglicéridos y niveles de transferrina. A pesar de no haber diferencia significativa en la ganancia de peso interdialisis, presentaron una tendencia no significativa a una tasa de ultrafiltración menor con una PPf significativamente mayor. No hubo diferencias significativas en edad, sexo, ni presencia de enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus entre los pacientes con y sin DPE.

En el modelo de regresión logística univariable, los factores asociados a DPE fueron irEPO (OR: 1,07 [IC 95 %: 1,031-1,12]; p = 0,0005), triglicéridos (OR: 0,994 [IC 95 %: 0,98-0,99]; p = 0,0075), pro-BNP (OR: 1,022 [IC 95 %: 1,005-1,045]; p = 0,0102), ECW (OR: 0,72 [IC 95 %: 0,569-0,877]; p = 0,00008), ICW (OR: 0,88 [IC 95 %: 0,78-0,97];

p = 0,0182), ultrafiltración (OR: 0,53 [IC 95 %: 0,308-0,885]; p = 0,0145), tensión arterial diastólica al inicio de la diálisis (OR: 1,021 [IC 95 %: 1,004-1,04]; p = 0,0146), PPf (OR: 1,038 [IC 95 %: 1,015-1,064]; p = 0,0008). En el modelo de regresión multivariable las únicas variables clínicas que resultaron predictoras significativas de DPE fueron el grado de OH, irEPO, ICW y ratio ECW/ICW (tabla 4).

#### Desgaste proteico-energético y mortalidad

De los 122 pacientes que iniciaron el estudio, 74 pacientes lo finalizaron vivos, 56 de esos 74 pacientes completaron los 34 meses de seguimiento, 26 fallecieron, 8 (31 %) de causa cardiovascular, 1 paciente secundario a tumor subyacente, 5 (19 %)

**Tabla 3.** Características clínicas de los 122 pacientes en hemodiálisis según la presencia o no de desgaste proteico-energético

	No DPE	Sí DPE	p
Edad (años)	64 ± 14	63 ± 15	ns
Sexo mujer (%)	43	39	ns
Presencia de DM (%)	27	15	0,036
Presencia de cardiopatía isquémica (%)	25	17,4	ns
ICC (%)	21	34,8	0,096
Presencia de arteriopatía (%)	34	26,1	ns
Criterios de Davies, comorbilidad alta (%)	34,2	20	ns
Acceso vascular (%)	Fístula (58); prótesis (14) Catéter (6)	Fístula (34); prótesis (17,4) Catéter (8,7)	ns
Hemoglobina (g/dl)	11,8 ± 1,5	11,3 ± 1,4	ns
Transferrina (mg/dl)	171 (155-193)	157 (133-173)	0,004
irEPO (UIEPO/kg/semana/hb)	7,1 (3,5-12)	13,5 (7,5-23)	0,000
Triglicéridos (mg/dl)	167 (111-223)	131 (97-169,5)	0,012
CO <sub>2</sub> total (mEq/l)	20 ± 3,5	20,6 ± 2,9	0,51
Proteína C reactiva	0,6 (0,5-1,2)	0,7 (0,5-1,7)	ns
25 (OH) D3 Vitamina D (ng/ml)	12,5 (8-19,5)	10,4 (7,3-14,5)	ns
Calcio (mg/dl)	8,8 ± 0,7	8,9 ± 0,9	ns
Fósforo (mg/dl)	4,9 ± 1,3	4,9 ± 1,4	ns
PTH (pg/ml)	246 (125-458)	259 (141-425)	ns
Creatinina plasmática (mg/dl)	9,2 ± 2,5	8,6 ± 3	ns
Pro-BNP (pg/ml)	5050 (1925-12 150)	7030 (3760-25 600)	0,093
Ganancia peso interdiálisis (kg)	2,781 ± 856	2,448 ± 863	ns
Ultrafiltración total (l)	2,955 ± 762	2,572 ± 811	0,059
TAS inicio diálisis (mmHg)	130 (117-140)	140 (120-160)	0,021
TAD inicio diálisis (mmHg)	60 (60-70)	67 (58-67,5)	ns
Presión de pulso inicio (mmHg)	60 (50-70)	70 (51-80)	0,065
TAS final diálisis (mmHg)	120 (110-140)	130,5 (112,5-150)	0,016
TAD final diálisis (mmHg)	69 (55-75)	70 (55,5-80)	ns
Presión de pulso final (mmHg)	56 (48-70)	65 (50-82)	0,004
OH (l)	-1,3 [(-2,5)-(-0,3)]	-0,2 [(-1)-(+1)]	0,029
TBW (l)	33 (29,5-40,15)	29,2000 (25-35)	0,003
ECW (l)	15,1 (13-17,5)	13,0000 (12-14)	0,002
ICW (l)	19,2 (16-23)	15,6000 (13,4-21,4)	0,01
ECW/ICW	0,77 (0,71-0,87)	0,8200 (0,8-0,9)	ns

Los datos están expresados como mediana (rango), media ± desviación estándar o porcentaje, cuando ello es apropiado;

P:  $\chi^2$ , comparación de medias entre los pacientes que cumplen o no criterios de DPE.

DM: diabetes mellitus; DPE: desgaste proteico-energético; ECW: agua extracelular; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; ICW: agua intracelular; irEPO: índice de resistencia a la eritropoyetina; ns: no significativo; OH: sobrehidratación; PTH: hormona paratiroidea; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TBW: agua corporal total.

de causa infecciosa, 6 (23 %) pacientes secundario a deterioro del estado general, 4 (15 %) de otras causas y 2 (7 %) de causa no conocida, 17 se trasplantaron y 5 se cambiaron de centro.

El 53,8 % (14) de los pacientes que murieron tenía DPE. La curva de Kaplan-Meier no mostró diferencias en el riesgo de mortalidad entre pacientes con y sin DPE (figura 2 A). Dado que el DPE es la suma de varios criterios de malnutrición, analizamos individualmente cada variable según

la definición de la ISRMN. El único criterio de malnutrición que se asoció con mortalidad fue la pérdida de masa muscular (figura 2 B).

## DISCUSIÓN

El presente estudio observacional subraya la alta prevalencia de DPE en los pacientes en hemodiálisis y el aspecto dinámico del estatus de malnutrición en el tiempo. Se obser-

va cómo el irEPO es un factor asociado a malnutrición. Además, nuestros resultados sugieren que elementos individuales de los criterios diagnósticos de DPE pueden tener mayor valor pronóstico que el propio DPE en los pacientes en hemodiálisis españoles. Así, de los criterios de malnutrición según la ISRMN, solo la pérdida de masa muscular se asoció con mortalidad.

En este estudio se ha analizado por primera vez la prevalencia del DPE en hemodiálisis en España. El 40 % de nuestra población en diálisis cumplía criterios de DPE. Hasta la fecha, no existen estudios suficientes que valoren la prevalencia del DPE en otras poblaciones según estos criterios. Esta prevalencia es discretamente inferior a la de otros estudios europeos o americanos que definieron la malnutrición según niveles de albúmina, escala MIS (Evaluación de Malnutrición e Inflamación) o valoración global subjetiva: un 74 % en pacientes en hemodiálisis europeos del estudio CONTRAST<sup>14</sup>, el 38 % en 331 pacientes de Estados Unidos<sup>15</sup> o un 39 % en 221 pacientes en el norte de Europa en hemodiálisis<sup>16</sup>. Existen datos similares en diálisis peritoneal, con un 65 % en 199 pacientes en diálisis peritoneal en Brasil<sup>9</sup>. En España hace 20 años se observó que un 65 % de 29 pacientes en hemodiálisis estudiados presentaban malnutrición proteica calórica, definida con otros criterios de medidas antropométricas, proteínas viscerales como la albúmina, la nPCR y la ingesta proteica<sup>17</sup>. La reducción de las reservas grasa y proteica permitió detectar malnutridos no identificados por el peso corporal relativo, que solo mostró déficit en el 38 %. En ese mismo año el Estudio Cooperativo de Nutrición en Hemodiálisis analizó la malnutrición en 761 pacientes en hemodiálisis según parámetros antropométricos y marcadores bioquímicos (albúmina, transferrina, recuento de linfocitos) y concluyó que la prevalencia de malnutrición moderada-grave era del 52 % en los varones y del 46 % en las mujeres<sup>18,19</sup>. Estos re-

**Tabla 4.** Odds ratios e intervalos de confianza al 95 % para la presencia de desgaste proteico-energético en 122 pacientes prevalentes en hemodiálisis

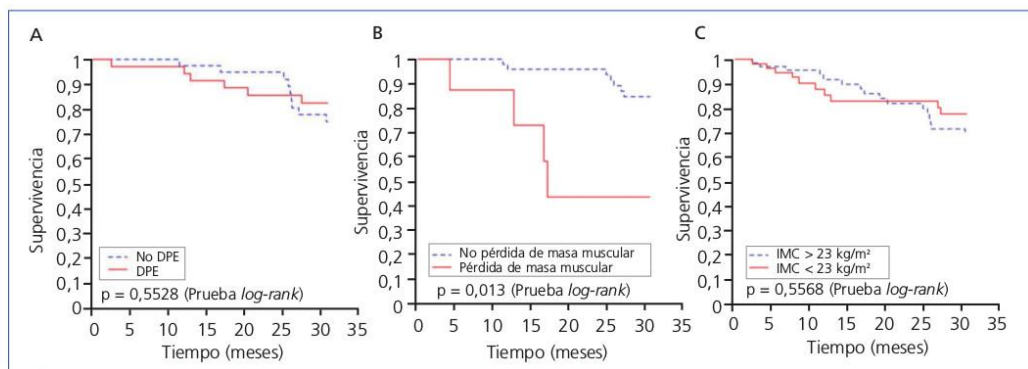
	Odds ratio (IC al 95 %)	P
irEPO	1,07 (1,005-1,142)	0,03
OH	1,79 (1,11-3,074)	0,016
ICW	0,81 (0,683-0,959)	0,012
ECW/ICW	0,922 (0,852-0,991)	0,0262

Resultados del análisis de regresión logística. El DPE fue definido como presencia de tres criterios en las cuatro diferentes categorías.

ECW/ICW: cociente agua extracelular/agua intracelular;  
IC: intervalo de confianza; ICW: agua intracelular;  
irEPO: índice de resistencia a la eritropoyetina;  
OH: sobrehidratación.

sultados son muy similares a los obtenidos en el presente estudio, usando criterios diferentes. Sin embargo, ninguno de los estudios previos analizó el impacto de sus respectivas definiciones de malnutrición sobre la mortalidad.

El DPE define de forma dinámica la desnutrición y tiene en cuenta el criterio de pérdida o deterioro en un tiempo concreto. Esto implica que un análisis estático puede infraestimar su prevalencia. En el presente estudio se analizó el DPE de forma estática en la visita inicial y posteriormente se añadieron criterios dinámicos en las siguientes visitas. Al añadir el criterio dinámico de pérdida de masa muscular, la prevalencia de DPE aumenta significativamente y aporta una información mayor sobre la prevalencia de malnutrición que los datos de CMB e IMC, que no varían según los criterios de la



**Figura 2.** A) Curva de supervivencia Kaplan-Meier según la presencia de desgaste proteico-energético o B) de pérdida de masa muscular o C) según índice de masa corporal < 23 kg/m<sup>2</sup>, en 122 pacientes en hemodiálisis. DPE: desgaste proteico-energético; IMC: índice de masa corporal.

ISRMN. Además hay progresión de los parámetros bioquímicos y antropométricos, sin llegar a cumplir los criterios de la ISRMN, lo que alerta de la progresión de la malnutrición.

Entre los parámetros bioquímicos, el descenso de prealbúmina se observa en el primer año y precede al descenso de las cifras de albúmina, que se observa un año más tarde. Estos datos confirman que la prealbúmina (proteína transportadora de tiroxina/proteína ligada a retinol), al tener una vida media más corta que la albúmina, es un indicador más precoz de desnutrición proteica que se recupera rápidamente al inicio de terapias de suplementación<sup>20,21</sup>. Tanto la albúmina como la prealbúmina se consideran buenos biomarcadores de malnutrición y se han relacionado con mortalidad en población en diálisis<sup>22,23</sup>. Otro parámetro bioquímico de malnutrición y masa muscular es la creatinina plasmática<sup>24</sup>. En el presente estudio la creatinina plasmática desciende progresiva y significativamente durante los dos primeros años y se acompaña de un descenso significativo en la masa muscular medida por bioimpedancia (LTM) al final del estudio. Observamos una correlación positiva entre el LTM y marcadores bioquímicos, como creatinina plasmática y albúmina. En este sentido, recientemente se ha publicado una fórmula para el cálculo del LTM basado en la creatinina plasmática en los pacientes en hemodiálisis sin diuresis residual<sup>25</sup>, así como la medición de la cinética de la creatinina plasmática como marcador de pérdida muscular como buen predictor de mortalidad en hemodiálisis<sup>26</sup>. En nuestra observación el descenso de la creatinina plasmática antecede en varios meses a la pérdida de masa muscular valorada mediante LTM; mientras que según los criterios de la ISRMN los pacientes con DPE presentaban cifras inferiores, aunque no significativas, respecto a los pacientes que no presentaban DPE, la tendencia individual al descenso nos parece de gran valor diagnóstico.

La asociación entre sobrecarga de volumen y malnutrición ha sido descrita previamente<sup>27</sup>, aunque más en los pacientes en diálisis peritoneal que en hemodiálisis. En nuestro estudio la OH posdiálisis no solo fue un factor de riesgo que se asociaba de forma independiente a la presencia de DPE, sino que además aumentó progresivamente en las sucesivas visitas. Es cierto que este aumento nunca fue superior a un litro con respecto al peso seco, y por lo tanto no se consideran cifras patológicas. La medida de OH indica el exceso de ECW. Hay distintas fórmulas para expresar la OH, como el ángulo de fase<sup>28</sup>, la relación entre ECW/TBW<sup>29</sup> o el cociente ECW/ICW<sup>30</sup>. Recientemente se ha postulado una nueva fórmula para el cálculo de OH, debido a que el paciente en hemodiálisis sufre tanto cambios de volumen como de localización entre los diferentes compartimentos, que es el exceso de ECW sobre el peso seco (ECW/body weight)<sup>31</sup>. Este concepto es importante, ya que los pacientes urémicos malnutridos por definición tienen un IMC más bajo, lo que implica tener menos ATM y menos LTM. Hay que recordar que existe ICW y ECW tanto en el compartimento ATM como en el LTM, aunque en distinta proporción. En el análisis univariante tener bajas la ECW y la

ICW es factor de riesgo para la presencia de malnutrición. Sin embargo, en el análisis multivariante el indicador OH (exceso de ECW sobre el peso del paciente) se asoció a mayor riesgo de malnutrición, y el cociente ECW/ICW resultó ser incluso un factor de protección, como ya se ha demostrado en estudios previos<sup>32</sup>. El cociente ECW/ICW no es un buen indicador de OH, ya que no tiene en cuenta la variabilidad entre los compartimentos ATM y LTM. Por esto, podríamos decir tras nuestro análisis que la malnutrición se asocia a OH, un aumento del ECW (a expensas del agua intersticial) por ocupación del espacio que el consumo del compartimento magro libera, al ser el primer compartimento que se altera, mucho antes que la grasa, ya que el organismo demanda energía inmediata que solamente el músculo puede proporcionar.

En la práctica clínica diaria es difícil la interpretación del estado de OH de los pacientes malnutridos. La hipotensión y los calambres musculares reflejan una reducción del volumen plasmático, pero no necesariamente del ECW. Cuando la tasa de ultrafiltración es mayor que la tasa de *refilling*, la presión arterial cae, incluso si hay un exceso de ECW<sup>33</sup>. Nuestros pacientes con criterios de DPE presentaban mayor estado de OH total, pero durante el período de estudio se consiguió ultrafiltrar el líquido deseado sin una reducción de la tensión arterial. La dificultad para ultrafiltrar el exceso de ECW en los pacientes malnutridos puede ser secundaria a un menor paso del agua desde el espacio intersticial al intravascular por disminución de la presión oncótica (disminución de albúmina)<sup>34</sup>. Posiblemente la presión arterial no desciende, pues la capacidad de *refilling* está mantenida pese a su estado de DPE y la aparición de una respuesta vasoconstrictora. Parece claro que la situación de DPE no significa un menor *refilling* en todos los casos. Además, el estado de OH conlleva un aumento en la presión de pulso en los pacientes con DPE significativamente mayor respecto a los pacientes sin DPE<sup>35</sup>, y como ya se ha descrito en estudios previos la elevación de presión de pulso se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>36</sup>. Nosotros no encontramos una mayor PPI, aunque sí después. Sin embargo, la caída de la presión con la sesión de diálisis fue similar entre pacientes con y sin DPE, y no presentaron diferencias significativas en la ganancia de peso interdiálisis y sí una tendencia no significativa a una menor ultrafiltración total. En nuestro estudio el estado de malnutrición, pese a representar un estado de OH total, no implica una peor tolerancia a la ultrafiltración en diálisis.

Otro factor asociado independientemente a malnutrición en nuestro estudio fue el irEPO. En los últimos años ha crecido el interés por la relación entre diálisis, inflamación, malnutrición y baja respuesta a EPO. La presencia de altos niveles de marcadores inflamatorios y de parámetros bioquímicos de malnutrición (albúmina y prealbúmina bajas) se asocia con baja respuesta a EPO<sup>37</sup>. La disminución de la inflamación sistémica puede aumentar la respuesta a EPO, como han demostrado estudios aleatorizados en los que cambios de la técnica de la diálisis resultaron en una reducción significativa de los nive-

## originales

Carolina Gracia-Iguacel et al. Desgaste proteico-energético en España

les de PCR o interleucina 6 y en una mejoría en la respuesta a la EPO<sup>38</sup>. También el déficit de micronutrientes como ácido fólico puede aumentar la resistencia a la EPO<sup>39</sup>. La presencia de DPE se asocia fuertemente con inflamación sistémica y con riesgo cardiovascular en los pacientes en diálisis<sup>40</sup>.

Por último, estudiamos si la malnutrición según los criterios de la ISRNM pudiera ser un buen marcador de mortalidad en nuestra población. No se observó asociación entre DPE y mortalidad, confirmando estudios previos como el CONTRAST, y nos hace pensar que dicha clasificación surgió con carácter diagnóstico de pacientes en riesgo de malnutrición y no pronóstico. En el estudio CONTRAST se observó en 560 pacientes en hemodiálisis que parámetros nutricionales individuales, como albúmina y creatinina plasmática, eran factores independientes asociados a mortalidad con igual fuerza y magnitud que varios factores de nutrición combinados<sup>41</sup>. En nuestra población el único marcador de malnutrición según los criterios de la ISRNM que se asoció con mortalidad fue la pérdida de masa muscular, mientras que un IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> (figura 2 C) o una CMB baja no se asociaron con mortalidad. Esto sugiere que el IMC o la CMB pudieran no ser buenos indicadores de pérdida de masa muscular en hemodiálisis<sup>41</sup>. Según estudios recientes, los pacientes con mayor riesgo de mortalidad son aquellos que tienen más pérdida de músculo. Kalantar et al. examinaron en 121 762 pacientes cambios de peso en el tiempo y observaron que el riesgo de mortalidad aumentaba cuando el IMC, la creatinina plasmática y el peso disminuían, pero el riesgo de mortalidad se reducía en los pacientes en los que disminuía el peso pero la creatinina plasmática aumentaba<sup>42</sup>. Para estos autores el IMC o incluso el peso seco comúnmente usado son malos marcadores del estado nutricional, pues no diferencian la pérdida proteica o la ganancia de agua. Asimismo, Agarwal et al.<sup>43</sup> observaron que el IMC no es un buen indicador para distinguir entre masa grasa y masa muscular, y que aquellos pacientes con un IMC alto tendrían una mayor supervivencia por aumento de la masa muscular<sup>44</sup>. En nuestro estudio la pérdida de masa muscular medida por bioimpedancia fue más relevante que el IMC y la CMB para identificar a aquellos pacientes con mayor catabolismo proteico y riesgo de mortalidad. Pudiera ser que el criterio IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> según concepto de DPE no refleje dicho estatus de malnutrición para nuestra población, dado que fue descrito según población estadounidense, y requiera una reevaluación para una población mediterránea-europea.

En conclusión, el DPE es altamente prevalente y tiene un carácter dinámico en los pacientes en hemodiálisis. Un concepto dinámico, la pérdida de masa muscular a lo largo del tiempo, refleja el desgaste que sufren los pacientes en hemodiálisis y se asocia a mayor mortalidad. Nuestro estudio sugiere una relación entre pérdida de masa muscular y mortalidad. Son necesarios estudios de intervención para evaluar si la prevención de la sarcopenia mejora la supervivencia. De igual modo, y como destacan otros autores, posiblemente debamos replantearnos en un futuro redefinir los criterios diag-

nósticos del DPE en los pacientes europeos o en la franja mediterránea, como parecen sugerir nuestros resultados.

### Agradecimientos

RETIC REDINREN del ISCIII (RD12/0021/0001).

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-63.
2. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008;371(9631):2173-82.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
4. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2010-9.
5. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1251-63.
6. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial* 2003;16:224-32.
7. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(5):1899-911.
8. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391-8.
9. Gracia C. Indicadores de un nuevo concepto de malnutrición en pacientes en hemodiálisis: síndrome del gasto proteico energético (síndrome PEW, protein energy wasting). XL Congreso Nacional de la S.E.N. (2010). Abstract.
10. Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, Riella MC, Olandoski M, Martins C, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2011;21:176-83.
11. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Comparison of the Charlson Comorbidity Index and the Davies score as a predictor of outcomes in PD patients. *Perit Dial Int* 2003;23:568-73.



12. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
13. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single pool variable volume Kt/v. An analysis error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205-13.
14. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al.; CONTRAST investigators. A composite score of protein-energy nutritional status predicts mortality in haemodialysis patients no better than its individual components. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1962-7.
15. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80(2):299-307.
16. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Bárány P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr* 2008;27(4):557-64.
17. Lorenzo V, de Bonis E, Hernández D, Rodríguez AP, Rufino M, González Posada J, et al. Desnutrición calórica-proteica en hemodiálisis crónica. Utilidad y limitaciones de la tasa de catabolismo proteico. *Nefrología* 1994;14(Suppl 2):119-25.
18. Marcén R, Teruel JL, de la Cal MA, Gámez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(11):2324-31.
19. Marcén R, Gámez C. Estudio cooperativo de nutrición en hemodiálisis V. Tablas de parámetros antropométricos de una población en hemodiálisis. *Nefrología* 1994;14(Suppl 2):60-3.
20. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):223-30.
21. Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem* 2006;52(12):2281-5.
22. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Harnett JM, Kent GM, Murray DC, et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728-36.
23. Mittman N, Avram MM, Oo KK, Hattopadhyay J. Serum prealbumin predicts survival in hemodialysis and peritoneal dialysis: 10 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1358-64.
24. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004;66:2054-60.
25. Noori N, Kovesdy CP, Bross R, Lee M, Oreopoulos A, Benner D, et al. Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57:130-9.
26. Terrier N, Jausent I, Dupuy AM, Morena M, Delcourt C, Chalabi L, et al. Creatinine index and transthyretin as additive predictors of mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):345-53.
27. Espinosa Cuevas MA, Navarrete Rodríguez G, Villeda Martínez ME, Atilano Carsi X, Miranda Alatríste P, Tostado Gutiérrez T, et al. Body fluid volumen and nutritional status in hemodialysis: vector bioelectric impedance analysis. *Clin Nephrol* 2010;73(4):300-8.
28. Piccoli A, Pillon L, Favaro E. Asymmetry of the total body water prediction bias using the impedance index. *Nutrition* 1997;13:438-41.
29. Chamney PW, Kraemer M, Rode C, Kleinekofort W. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int* 2002;61:2250-8.
30. St-Onge MP, Wang Z, Horlick M, Wang J, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry lean soft tissue hydration: independent contributions of intra- and extracellular water. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E842-7.
31. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):80-9.
32. Chamney PW, Krämer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int* 2002;61:2250-8.
33. Zucchelli P, Santoro A. Dry weight in hemodialysis: volemic control. *Semin Nephrol* 2001;21:286-90.
34. Tabei K, Nagashima H, Imura O, Sakurai T, Asano Y. An index of plasma refilling in hemodialysis patients. *Nephron* 1996;74:266-74.
35. Agarwal R, Light RP. Intradialytic hypertension is a marker of volume excess. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3355-61.
36. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczec LA, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002;287(12):1548-55.
37. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatami-Zadeh P, Jing J, Norris KC, et al. Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; in press.
38. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 8:viii29-35.
39. Dimković N. Erythropoietin-beta in the treatment of anemia in patients with chronic renal insufficiency. *Med Pregl* 2001;54(5-6):235-40.
40. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 7:36-40.
41. Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, Heimbürger O, Huang X, Lindholm B, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant* 2013; [in press].
42. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012;175:793-803.
43. Agarwal R, Bills JE, Light RP. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the "obesity paradox?". *Hypertension* 2010;56(5):893-900.
44. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2366-72.

Enviado a Revisar: 27 Feb. 2013 | Aceptado el: 15 Abr. 2013



## Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain

Carolina Gracia-Iguacel<sup>1</sup>, Emilio González-Parra<sup>2</sup>, M. Vanesa Pérez-Gómez<sup>2</sup>, Ignacio Mahillo<sup>3</sup>, Jesús Egido<sup>2</sup>, Alberto Ortiz<sup>2</sup>, Juan J. Carrero<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo. Madrid (Spain)

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Madrid (Spain)

<sup>3</sup> Servicio de Epidemiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid (Spain)

<sup>4</sup> Renal Medicine and Baxter Novum. Karolinska University Hospital. Estocolmo (Sweden)

Nefrología 2013;33(4):495-505

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11979

### ABSTRACT

**Introduction:** Malnutrition has been described in patients with chronic kidney disease as well as its association with cardiovascular risk and mortality in haemodialysis patients. Recently, the new term 'protein energy wasting' has been proposed with new diagnostic criteria (biochemical and anthropometric markers) for early identification of patients at risk for protein energy wasting and mortality. The aim of this study was to examine the prevalence, evolution over time and prognostic significance of PEW in a Spanish dialysis centre for the first time in Spain. **Patients and methods:** an observational study that included 122 prevalent haemodialysis patients at our centre. Between January 2010 and October 2012, three visits were carried out in which clinical, biochemical, anthropometric and body composition parameters were collected using BIS (bioelectrical impedance spectroscopy) along with their respective dialytic characteristics, in accordance with the criteria of the new definition. We analysed the prevalence of PEW in each visit, progression of the malnutrition parameters and factors potentially associated with PEW. After a mean follow-up period of 461 days, we analysed survival. Statistical analysis was performed using the R software. **Results:** The prevalence of PEW remained constant over time: 37% at baseline visit, 40.5% at 12 months and 41.1% at 24 months. With the introduction of the dynamic variable muscle mass loss, included in the definition of PEW, prevalence increased to 50% at 24 months. The PEW situation is dynamic, as demonstrated by the fact that 26%-36% of patients without PEW develop it de novo each year and 12%-30% annually recover from this situation. The presence of

PEW was associated with higher rates of resistance to erythropoietin (irEPO) and higher pulse pressure at the end of dialysis. In the multivariable regression model, PEW predictive clinical variables were over-hydration, irEPO, intracellular water and the extracellular water/intracellular water ratio. Twenty-six (21%) patients died. The Kaplan-Meier curve did not show any differences in mortality risk between patients with and those without PEW, but the loss of muscle mass was associated with increased mortality. **Conclusion:** The present observational study highlights the high prevalence of PEW, which has a dynamic nature in haemodialysis patients. Only the criterion of muscle mass loss (increased protein catabolism) was associated with increased mortality, while the other PEW criteria according to the ISRN classification were not associated with increased mortality. We also observed a state of over-hydration in patients with PEW. This state of over-hydration (increased extracellular water due to occupation of muscle loss without an increase in total body water) cannot be evaluated by dry weight or the body mass index. Intervention studies are necessary in order to assess whether or not the prevention of sarcopaenia improves survival.

**Keywords:** Protein energy wasting. Malnutrition. Mortality. Uremic sarcopaenia. Chronic kidney disease.

**Prevalencia del síndrome de desgaste proteico-energético y su asociación con mortalidad en pacientes en hemodiálisis en un centro en España**  
**RESUMEN**

**Introducción:** La malnutrición ha sido descrita en los pacientes con enfermedad renal crónica, y su asociación con el riesgo cardiovascular y la mortalidad en pacientes en hemodiálisis. Recientemente se ha propuesto una

**Correspondence:** Carolina Gracia Iguacel  
Servicio de Nefrología.  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid (Spain).  
CGracial@fjd.es

## originals

Carolina Gracia-Iguacel et al. Protein-energy wasting in Spain

nueva terminología, *protein energy wasting*, con nuevos criterios diagnósticos (marcadores bioquímicos y antropométricos), para identificar precozmente a los pacientes con riesgo de presentar desgaste proteico-energético (DPE) y riesgo de mortalidad. El objetivo de este estudio fue observar por primera vez en España la prevalencia, la evolución en el tiempo y el significado pronóstico del DPE en un centro de diálisis español. **Pacientes y métodos:** estudio observacional que incluyó a 122 pacientes prevalentes en hemodiálisis en nuestro centro. Entre enero de 2010 y octubre de 2012 se realizaron tres visitas en las cuales se recogieron parámetros clínicos, bioquímicos, antropométricos, composición corporal mediante el uso de bioimpedancia espectroscópica y sus características dialíticas respectivas según los criterios de la nueva definición. Se analizó la prevalencia de DPE en cada visita, la progresión de los parámetros de malnutrición y los posibles factores asociados a DPE. Tras un período de seguimiento, media de 461 días, analizamos la supervivencia. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R. **Resultados:** La prevalencia de DPE se mantuvo constante en el tiempo: 37 % en la visita basal, 40,5 % a los 12 meses y 41,1 % a los 24 meses. La introducción de la variable dinámica pérdida de masa muscular, incluida en la definición de DPE, aumentó la prevalencia a un 50 % a los 24 meses. La situación de DPE es dinámica, como demuestra que un 26-36 % de los pacientes sin DPE lo desarrollan de novo cada año, y un 12-30 % se recuperan anualmente de esta situación. La presencia de DPE se asoció a mayor índice de resistencia a la eritropoyetina (irEPO) y a mayor presión de pulso al final de la diálisis. En el modelo de regresión multivariable, las variables clínicas predictoras de DPE fueron sobrehidratación, irEPO, agua intracelular y ratio agua extracelular/lagua intracelular. Veintiséis (21 %) pacientes fallecieron. La curva de Kaplan-Meier no mostró diferencias en el riesgo de mortalidad entre pacientes con y sin DPE, pero la pérdida de masa muscular se asoció con mayor mortalidad. **Conclusión:** El presente estudio observacional subraya la alta prevalencia de DPE y tiene un carácter dinámico en pacientes en hemodiálisis. Solo el criterio pérdida de masa muscular (aumento del catabolismo proteico) se asoció a un incremento de mortalidad, mientras que el resto de los criterios de DPE según la clasificación ISRMN no se asoció a un incremento de la mortalidad. Igualmente hemos observado un estado de sobrehidratación en los pacientes con DPE. Dicho estado de sobrehidratación (aumento de agua extracelular por ocupación de la pérdida de músculo, sin aumento del agua corporal total) no es valorable ni por el peso seco ni por el índice de masa corporal. Son necesarios estudios de intervención para evaluar si la prevención de la sarcopenia mejora la supervivencia.

**Palabras clave:** Desgaste proteico-energético. Malnutrición. Sarcopenia. Mortalidad. Enfermedad renal crónica.

## INTRODUCTION

In recent years, chronic kidney disease (CKD) has become a public health problem worldwide due to its frequency and high morbidity and mortality.<sup>1,2</sup> Cardiovascular disease is the primary cause of death in CKD patients on haemodialysis.<sup>3</sup> Despite correcting the traditional cardiovascular factors such as hypertension, dyslipidaemia and left ventricular hypertrophy and improving dialysis techniques, a high rate of unexplained mortality remains, as has been demonstrated on randomised controlled studies such as the HEMO study.<sup>4</sup> New non-traditional risk factors for morbidity and mortality such as malnutrition have been described.<sup>5</sup> The classic concept of uraemic or cachexic uraemic malnutrition<sup>6,7</sup> has evolved in recent years thanks to better understanding of the physiopathological mechanisms involved such as inflammation, protein hypercatabolism and anorexia.

The study of the impact of malnutrition on CKD has been difficult due to a wide variety of diagnostic criteria and definitions. In the last meeting of the International Society of Renal Metabolism and Nutrition (ISRMN), protein energy wasting (PEW) syndrome as been defined<sup>8</sup> in an effort to unify the different terminologies associated with the concept of malnutrition in CKD. Recently, the Nutrition Working Group of the Spanish Society of Nephrology has proposed the term *desgaste proteico-energético* (DPE by its Spanish abbreviation) as the definition that best defines in Spanish the Anglo-Saxon concept of PEW.<sup>9</sup> PEW is defined as a pathological state where there is a continuous decrease or wasting of both protein deposits and energy reserves.<sup>8</sup> In other words, PEW syndrome includes a simultaneous loss of fat and muscle in the uraemic patient. It was clear from the beginning that the concept of PEW is dynamic and different from the classic more static concepts since it includes the concept of protein-energy loss over a long period of time.

Using the classic definitions, it has been estimated that the prevalence of malnutrition in the haemodialysis population is 18%-75%.<sup>10</sup> However, the prevalence of PEW in haemodialysis patients in Spain has not yet been described using the ISRMN criteria. The parameters proposed for defining PEW were established in the American population, so there is a question as to whether these findings can be extrapolated to other geographic distributions and lifestyles such as in Europe, Asia or in our case, Mediterranean countries. This study describes the prevalence of malnutrition using the PEW concept for the first time in a Spanish haemodialysis population, its progression over time and the possible impact that PEW can have on mortality.

## PATIENTS AND METHOD

## Patients

Ours was an observational, prospective study with no intervention. 122 prevalent patients on haemodialysis from the

dialysis satellite centre of the Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo-Hospital Fundación Jiménez Díaz in Madrid were included. All stable patients who had not been hospitalised in the previous two months and were on chronic haemodialysis on January 1, 2010 were included. The mean age at the start of the study was 63.6±14.3 years and the median time on dialysis was 26 (11-79) months. All patients were informed of the analysis and agreed to take part in the study. Patients who were hospitalised at the start of the study were excluded. Recruiting began on January 1, 2010 and survival was calculated until October 1, 2012, with a median follow-up of 461.4 days (240-931 days). The presence of PEW was evaluated annually (baseline, 12 and 24 months). The aetiology of CKD was glomerulonephritis in 21.8%, interstitial nephritis in 9.7%, polycystic kidney disease in 11.3%, nephroangiosclerosis in 27.4%, diabetic nephropathy in 15.3% and other causes in 14.5%. The degree of comorbidity as measured using the Davies criteria<sup>11</sup> was high (two or more criteria) in 37% of subjects and medium (1 Davies criterion) in 51%. Twenty-seven patients (21.8%) were diabetic and 51 (41%) had a history of cardiovascular disease. Vascular access was an arteriovenous fistula in 74%, prosthetic in 18% and tunneled catheter in 8% of patients. None of the patients had a temporary catheter for more than 24 hours. Dialysis therapy included a time of at least 4 hours three times a week. The calcium concentration of the dialysis bath was 1.25-1.5mmol/l with a Kt/Ve of 1.42 (1.24-1.6) at a bath temperature of 36.5°C. The dialysers used were high-flow polysulfone in 27%, low-flow polysulfone in 41% and high-flow polynephron in 32%. The water met criteria for ultrapure water throughout the study.

#### Body composition and nutritional status

The anthropometric and body composition measurements were performed immediately after the middle dialysis session of the week by a single observer on the same day that blood samples were collected. The PEW criteria were calculated with these measurements (Table 1).<sup>8</sup>

The body mass index (BMI) was expressed in kg/m<sup>2</sup>. Weight was calculated as dry weight, defined as post-dialysis weight in which the patient was normotensive and with no signs of overhydration (OH). The triceps fold (TF) was measured in millimetres with a plicometer in triplicate (lipocalibre Holtain, Crymych, United Kingdom) in the arm contralateral to the vascular access. The brachial circumference (BC) was measured in centimetres in the middle third with a flexible tape measure (Holtain Ltd., Crymych, United Kingdom). The TF and BC were used to calculate the mid-upper arm muscle circumference (MUAMC) using the formula MUAMC = BC - (0.314 x TF).<sup>12</sup>

Body composition analysis was done using bioimpedance spectroscopy (BIS). The Fresenius Medical Care BCM body

composition monitor was used for this task. It was done post-dialysis after a 15-minute rest period in a short time in dialysis with no metallic objects, always with the electrodes placed in the contralateral side to vascular access location. The body composition measurement by BIS was done every six months. The three compartment: LTM (lean tissue, primarily muscle), ATM (adipose tissue) and OH were identified from the weight, height, intracellular water (ICW) and extracellular water (ECW) measurements taken by BIS.

The presence of PEW was defined as the patient meeting at least three criteria in the four different categories for malnutrition markers at baseline (Table 1).<sup>8</sup> At 12 months (visit 1) and at 24 months (visit 2), the variables from the four categories were once again analysed, in addition to adding a new variable done by BIS, loss of muscle mass, which defined the concept of wasting. This variable was not introduced at the baseline visit since it requires measuring changes compared to the previous evaluation.

#### Biochemical analysis and other samples

The blood samples were collected at the start of the second dialysis of the week, the same day as the anthropometric data. Twenty minutes after drawing blood, the samples were centrifuged at 4 °C and those samples which were not immediately analysed were stored at -40 °C until analysis. Albumin (bromocresol technique, reference range 3.8-4.4g/dl), creatinine, C-reactive protein (CRP) and cholesterol were measured by an automatic analyser. Prealbumin was measured using the Nephelometry technique (Qm 300 nephelometer, Kalestad Diagnostic, reference range 10-40 mg/dl), transferrin by immunoturbidimetry using an ADVIA 2400 automatic analyser, 25-hydroxyvitamin-D was measured by immunoassay (DiaDorin LIASON<sup>®</sup>) and intact parathyroid hormone (PTH) was measured by electrochemiluminescence (Elecsys-2010, Roche Diagnostics) in the Biochemistry Department Laboratory at Hospital Fundación Jiménez Díaz in Madrid. The erythropoietin (EPO) resistance coefficient was defined as the weekly EPO-alpha dosage (U/kg of pre-dialysis weight) divided by the haemoglobin level (g/dl) (erythropoietin resistance index; ERI).

All patients underwent a urea kinetics study. Blood urea nitrogen (BUN) was measured before (BUN1) and after (BUN2) the mid-week dialysis session. The normalised protein catabolism rate (PCRn) was used as an indirect indicator of protein intake and was obtained using the following formula: PCRn = (9.35 ? G + 0.294 ? V [litres])/ideal weight (kg). Where G is the generation of urea in the period between dialysis: G (mg/dl) = (BUN pre - BUN post) ? V/time between dialysis (min). The Kt/Ve used was the Daugirdas bi-compartmental definition.<sup>13</sup>

Weight gain between dialysis, total ultrafiltration rate, pulse pressure at the start and end of dialysis (Ppi, Ppf) defined as

originals

Carolina Gracia-Iguacel et al. Protein-energy wasting in Spain

**Table 1.** Prevalence of protein-energy wasting based on International Society of Renal Metabolism and Nutrition criteria in 122 prevalent haemodialysis patients.

	Visit 0 (Baseline) (122 patients)	Visit 1 (12 months) (74 patients)	P <sup>1</sup>	Visit 2 (24 months) (56 patients)	P <sup>2</sup>
PEW	n = 76 (37.7%)	n = 30 (40.5%)	ns	n = 23 (41.1%)	ns
PEW <sup>a</sup>	n = 76 (37.7%)	n = 39 (47.3%)	0.02	n = 28 (50%)	ns
<b>A. BIOCHEMICAL</b>					
Albumin (<3.8g/dl)	61 (49.6%)	38 (51.4%)	ns	32 (57.1%)	ns
Prealbumin (<30mg/dl)	44 (36.7%)	30 (42.3%)	ns	17 (34%)	ns
Cholesterol (<100mg/dl)	7 (5.7%)	6 (8.1%)	ns	5(8.9%)	
<b>B. BODY MASS</b>					
BMI <23kg/m <sup>2</sup>	55 (44.7%)	29 (39%)	ns	20 (35.7%)	ns
Weight loss >5% in 3 months or >10% in 6 months	1 (0.8 %)	5 (6.8%)	0.07	6 (11%)	ns
Body fat <10%	9 (17%)	13 (13.5%)	ns	9 (16.7%)	ns
<b>C. MUSCLE</b>					
Muscle mass loss >5% in 3 months or >10% in 6 months		3 (8.6%)		8 (23%)	ns
MUAMC: Reduction ≥10% associated with the 50th percentile in the population	32 (43%)	31 (42%)	ns	29 (50%)	ns
<b>D. PROTEIN INTAKE</b>					
PCRn <0.8g/kg/day	80 (73%)	49 (67%)	ns	39 (71%)	ns

The data are expressed as the median (range), mean ± standard deviation or percentage, when appropriate; p<sup>1</sup>, p<sup>2</sup>: McNemar test comparisons between visit 1 and visit 2; comparisons between visit 2 and visit 3.

<sup>a</sup>PEW: prevalence of PEW by introducing the new muscle tissue loss variable.

MUAMC: mid-upper arm muscle circumference; PEW: protein-energy wasting; BMI: body mass index; PCRn: normalised protein catabolic rate; ns: not significant.

the difference between systolic blood pressure and diastolic blood pressure, the indirect measurement of vascular rigidity and vascular calcification were also collected. In addition, losses to follow-up, including deaths, were recorded and their cause analysed.

**Statistical analysis**

The statistical analysis was done using R software. Variables with a normal distribution were described using the mean ± standard deviation and those without a normal distribution were described using the median and range (minimum-maximum) or interquartile range (25-75 percentile, IQR). The categorical variables were described using their frequency distribution. Comparison between quantitative variables was done using the Mann-Whitney test for two-group comparisons and the Kurskal-Wallis test for comparing more than two groups. Comparison of the same variable at different visits was carried out using the Wilcoxon test for related samples. The Spearman correlation coefficient was used to evaluate the associations between malnutrition markers and the selected paramete-

ters. In order to study the possible factors that contribute to the presence of PEW in haemodialysis patients, a multivariate logistical regression model was fitted, the results of which were summarised using the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (95% CI). For the analysis of mortality, the survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and comparison was done using the log-rank test. In addition, a Cox multivariate regression model was adjusted, the results of which were summarized using the hazard ratio and the 95% CI. All comparisons were done with bilateral tests with a 0.05 level of significance.

**RESULTS**

**Prevalence of malnutrition according to protein-energy wasting criteria**

At the baseline visit, 46 patients (37%) had PEW according to the ISRMN definition by meeting three criteria in the four different categories. Table 1 shows the distribution of the different malnutrition markers according to the

PEW criteria. At the start of the analysis, 49.6% of the population had an albumin level <3.8g/dl, 36.7% had prealbumin levels <40mg/dl and only 5.7% had cholesterol levels <100mg/dl. Among the body composition and anthropometric parameters, almost half (44.7%) had a BMI <23kg/m<sup>2</sup> and 41/7% had a MUAMC below the 50<sup>th</sup> percentile for the population. 73.4% had an insufficient protein intake, defined as a PCRn <0.8g/kg/day. We observed a significant positive correlation between LTM and plasma creatinine ( $\rho = 0.34$ ;  $P = .013$ ) and between LTM and albumin ( $\rho = 0.3$ ;  $P = .011$ ).

**Progression of protein-energy wasting over time**

The prevalence of PEW remained constant over time: 40.5% at 12 months (visit 1) and 41.1% at 24 months (visit 2). However, when the muscle mass loss variable was introduced, the prevalence of PEW increased significantly to 47.3% at visit 1 and 50% at visit 2 (Figure 1). Of the 49 patients who did not have PEW at the baseline visit, 13 (26%) progressed to PEW at visit 1. Of the 28 patients who did not have PEW at visit 1, 10 (36%) progressed to PEW at visit 2. Recovery from PEW without any therapeutic intervention occurred in 3 (12%) of 25 patients with previous PEW at visit 1 and in 9 (30%) of 27 patients with previous PEW at visit 2. As can be seen in Table 1, the percentage of patients with malnutrition parameters according to the ISRMN criteria did not show any significant change between the the baseline visit, visit 1 and visit 2. However, when progression of the malnutrition biomarker values is analysed at the

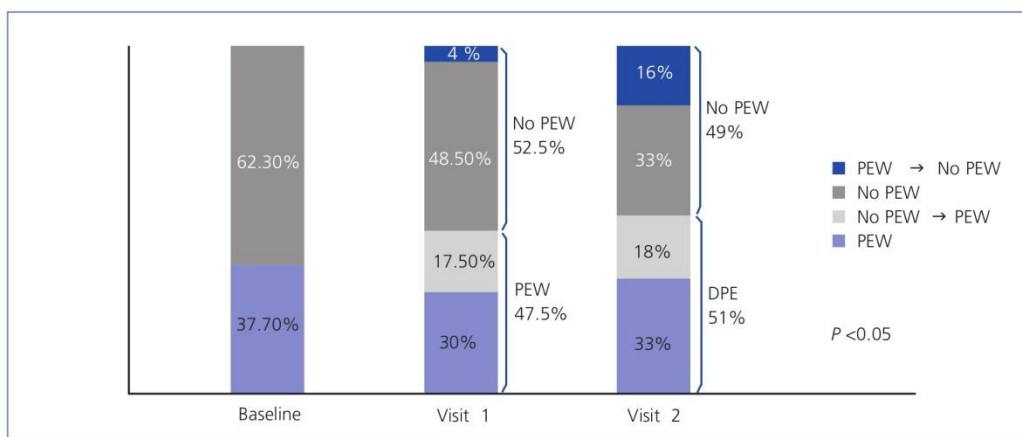
different visits, significant progression in the malnutrition status was observed (Table 2).

A significant decrease in prealbumin and plasma creatinine was seen at visit 1, as well as a significant increase in serum calcium, transferrin and type-B natriuretic peptide (pro-BNP) (Table 2). There were also significant increases in BMI, OH, total body water (TBW), ECW and ICW. ATM decreased significantly and LTM was unchanged.

A significant decrease in albumin, cholesterol and PTH levels were seen at visit 2, as was a significant increase in alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) and pro-BNP levels. With regards to the anthropometric parameters, the BMI was unchanged, ICW and muscle mass decreased significantly and there was an insignificant tendency towards increased OH (Table 2).

**Factors associated with protein-energy wasting**

The clinical characteristics and phenotypes of patients with PEW were analysed (Table 3). Patients with PEW had significantly higher ERI, higher PPf, and greater OH despite having a lower TBW, lower ICW and ECW; lower triglyceride and transferrin levels were also seen. Despite there being no significant difference in inter-dialysis weight gain, they had an insignificant tendency towards a lower ultrafiltration rate with a significantly greater PPf. There were no significant differences with regards to age,



**Figure 1.** Prevalence of protein-energy wasting in 122 patients analyzed at three visits.

When introducing the loss of muscle mass variable, a significant increase in PEW was seen at visit 1 and 2 when compared to baseline and a constant percentage of patients developed PEW at each visit.

PEW: protein-energy wasting.

**Table 2.** Progression of malnutrition and body composition parameters in 122 patients in haemodialysis over three years.

	Visit 0 (Baseline)	Visit 1 (12 months)	P <sup>1</sup>	Visit 2 (24 months)	P <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
Albumin (g/dl)	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.4	ns	3.7 ± 0.5	0.004	0.012
Prealbumin (mg/dl)	33.4 ± 9	32.1 ± 7.6	0.047	32.7 ± 8.9	ns	ns
Cholesterol (mg/dl)	159 ± 34	162 ± 34	ns	154 ± 34	ns	0.006
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 ± 5	26 ± 4.7	0.0001	25.6 ± 4	0.02	0.03
MUAMC (cm)	26.6 ± 3.9	26.5 ± 4.7	ns	26.4 ± 2.8	ns	ns
PCRN (g/kg/day)	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	ns	0.8 ± 0.3	ns	ns
Hb (g/dl)	11.6 ± 1.5	12.1 ± 1.34	0.048	11.9 ± 1.4	ns	ns
Transferrin (mg/dl)	165 (147-190)	172 (153-188)	0.025	160 (145-174)	0.058	
Ferritin (ng/ml)	355 (212-537)	419 (246-571)	ns	388 (249-633)	ns	ns
Total CO <sub>2</sub> (mEq/l)	20 (18-23)	19 (16-20)	ns	20 (18-22)	ns	0.004
GGT (U/L)	24 (16-52)	27 (16-44)	ns	32 (20-78)	0.003	0.044
Vitamin D (ng/ml)	11.7 (8-18)	19 (11-33)	0.0001	22 (13-31)	0.0001	ns
CRP (mg/dl)	0.6 (0.5-1.3)	0.9 (0.5-1.6)	ns	0.6 (0.5-1.75)	ns	ns
Calcium (mg/dl)	8.8 ± 0.86	9.2 ± 0.6	0.000	9.2 ± 0.6	0.000	ns
Phosphorus (mg/dl)	4.8 ± 1.35	5 ± 1.38	0.65	4.57 ± 1.24	0.382	ns
PTH (pg/ml)	250 (127-446)	217 (104-3398)	0.009	212 (160-475)	ns	0.0004
Creatinine (mg/dl)	8.9 ± 2.7	8.3 ± 1.7	0.000	8.2 ± 1.9	0.000	ns
Alkaline phosphatase (U/l)	109 (84-146)	107 (85-148)	ns	136 (100-175)	0.0009	0.003
Pro-BNP (pg/ml)	6090 (2452-14 725)	10 000 (3450-24 600)	0.0002	12 200 (6045-20 000)	0.0007	ns
OH (l)	-0.9[(-1.8)- (0.65)]	-0.4[(-1.2)-(+1)]	0.04	0.2[(-0.7)-(+0.7)]	0.01	ns
TBW (l)	32 (27-39)	36.5 (29.6-42)	0.0009	34.2 (29-38)	ns	0.0001
ECW (l)	14 (12-16)	16 (13.6-18.5)	0.000	15.5 (14-17.5)	0.0001	ns
ICW (l)	17.4 (14.7-22.2)	20 (16-23)	0.008	19.3 (15.4-21)	ns	0.0008
ECW/ICW	0.79 (0.7-0.88)	0.83 (0.73-0.9)	ns	0.85 (0.73-0.94)	0.04	0.007
LTM (%)	57.4 (47-68.4)	56 (48-70.7)	ns	52.7 (44.3-72.45)	ns	0.008
ATM (%)	32 (23-38.4)	30 (20-38)	0.027	32.7 (19.6-39)	ns	0.008

p<sup>1</sup>: comparison between visit 0 and visit 1; p<sup>2</sup>: comparison between visit 0 and visit 2; p<sup>3</sup>: comparison between visit 1 and visit 2. ATM: adipose tissue; MUAMC: mid-upper arm muscle circumference; ECW: extracellular water; GGT: gamma glutamyl-transpeptidase; Hb: haemoglobin; ICW: intracellular water; BMI: body mass index; LTM: lean tissue mass; PCRN: normalised protein catabolic rate; ns: not significant; OH: overhydration; CRP: C-reactive protein; pro-BNP: pro-brain natriuretic peptide; PTH: parathyroid hormone; TBW: total body water.

gender or presence of cardiovascular disease or diabetes mellitus among the patients with and without PEW.

On the univariate regression model, the factors associated with PEW were ERI (OR: 1.07 [95%CI: 1.031-1.12]; P=.0005), triglycerides (OR: 0.994 [95%CI: 0.98-0.99]; P=.0075), pro-BNP (OR: 1.022 [95%CI: 1.005-1.045]; P=.0102), ECW (OR: 0.72 [95%CI: 0.569-0.877]; P=.00008), ICW (OR: 0.88 [95%CI: 0.78-0.97]; P=.0182), ultrafiltration (OR: 0.53 [95%CI: 0.308-0.885] P=.0145), diastolic blood pressure at the start of dialysis (OR: 1.021 [95% CI: 1.004-1.04]; P=.0146), PPF (OR: 1.038 [95% CI: 1.015-1.064]; P=.0008). On the multivariate regression model, the only clinical variables that were significant predictors for PEW were the level of OH, ERI, ICW and the ECW/ICW ratio (Table 4).

### Protein-energy wasting and mortality

Of the 122 patients who started the study, 74 patients were alive at the end of the study, 56 of these 74 completed 34 months of follow-up, 26 died, 8 (31%) due to cardiovascular cause, 1 patients secondary to an underlying tumour, 5 (19%) due to infectious cause, 6 (23%) patients secondary to deterioration in their general status, 4 (15%) due to other causes and 2 (7%) due to unknown cause, 17 received transplants and 5 changed centres.

Fourteen (53.8%) of the patient who died had PEW. The Kaplan-Meier curve showed no differences in the risk of mortality between patients with and without PEW (Figure 2 A). Given that PEW is the sum of several malnutrition criteria,



**Table 3.** Clinical characteristics of the 122 haemodialysis patients according to the presence or absence of protein-energy wasting.

	No PEW	With PEW	P
Age (years)	64 ± 14	63 ± 15	ns
Female sex (%)	43	39	ns
Presence of DM (%)	27	15	0.036
Presence of ischaemic heart disease (%)	25	17.4	ns
CHF (%)	21	34.8	0.096
Presence of arterial disease (%)	34	26.1	ns
Davies criteria, high comorbidity (%)	34.2	20	ns
Vascular access (%)	Shunt (58); prosthetic (14) Shunt (34); prosthetic (17.4) Catheter (6) Catheter (8.7)		ns
Haemoglobin (g/dl)	11.8 ± 1.5	11.3 ± 1.4	ns
Transferrin (mg/dl)	171 (155-193)	157 (133-173)	0.004
ERI (IU/EPO/kg/week/hb)	7.1 (3.5-12)	13.5 (7.5-23)	0.000
Triglycerides (mg/dL)	167 (111-223)	131 (97-169.5)	0.012
Total CO <sub>2</sub> (mEq/l)	20 ± 3.5	20.6 ± 2.9	0.51
C-reactive protein	0.6 (0.5-1.2)	0.7 (0.5-1.7)	ns
25 (OH) D <sub>3</sub> Vitamina D (ng/ml)	12.5 (8-19.5)	10.4 (7.3-14.5)	ns
Calcium (mg/dl)	8.8 ± 0.7	8.9 ± 0.9	ns
Phosphorus (mg/dl)	4.9 ± 1.3	4.9 ± 1.4	ns
PTH (pg/ml)	246 (125-458)	259 (141-425)	ns
Plasma creatinine (mg/dL)	9.2 ± 2.5	8.6 ± 3	ns
Pro-BNP (pg/ml)	5050 (1925-12 150)	7030 (3760-25 600)	0.093
Inter-dialysis weight gain (kg)	2.781 ± 856	2.448 ± 863	ns
Total ultrafiltration (l)	2.955 ± 762	2.572 ± 811	0.059
SBP at the start of dialysis (mmHg)	130 (117-140)	140 (120-160)	0.021
DBP at the start of dialysis (mmHg)	60 (60-70)	67 (58-67.5)	ns
Starting pulse pressure (mmHg)	60 (50-70)	70 (51-80)	0.065
SBP at the end of dialysis (mmHg)	120 (110-140)	130.5 (112.5-150)	0.016
DBP at the end of dialysis (mmHg)	69 (55-75)	70 (55.5-80)	ns
Final pulse pressure (mmHg)	56 (48-70)	65 (50-82)	0.004
OH (l)	-1.3 [(-2.5)-(-0.3)]	-0.2 [(-1)-(+1)]	0.029
TBW (l)	33 (29.5-40.15)	29.2000 (25-35)	0.003
ECW (l)	15.1 (13-17.5)	13.0000 (12-14)	0.002
ICW (l)	19.2 (16-23)	15.6000 (13.4-21.4)	0.01
ECW/ICW	0.77 (0.71-0.87)	0.8200 (0.8-0.9)	ns

The data are expressed as the median (range), mean ± standard deviation or percentage, when appropriate; P:  $\chi^2$  comparison between patients who meet the PEW criteria and those who do not.  
DM: diabetes mellitus; PEW: protein-energy wasting; ECW: extracellular water; CHF: congestive heart failure; ICW: intracellular water; ERI: erythropoietin resistance index; ns: not significant; OH: overhydration; PTH: parathyroid hormone; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; TBW: total body water.

we analysed each variable individually according to the IS-RMN definition. The only malnutrition criteria which was associated with mortality was loss of muscle mass (Figure 2 B).

## DISCUSSION

This observational study underscores the high prevalence of PEW in haemodialysis patients and the dynamic aspect of a malnourished state over time. It is noted that the ERI is a mal-

nutrition-associated factor. In addition, our results suggest that individual elements of the diagnostic criteria for PEW may have greater prognostic value than PEW itself in Spanish haemodialysis patients. Therefore, of the ISRMN malnutrition criteria, only loss of muscle mass is associated with mortality.

This study analysed for the first time the prevalence of PEW in haemodialysis in Spain. 40% of our dialysis population met the criteria for PEW. To date, there are not sufficient stud-

originals

Carolina Gracia-Iguacel et al. Protein-energy wasting in Spain

ies that evaluate the prevalence of PEW in other populations according to these criteria. This prevalence is slightly lower than that seen in other European or American studies that define malnutrition according to albumin, MIS (malnutrition and inflammation scale) or overall subjective evaluation: 74% of European patients in haemodialysis in the CONTRAST study,<sup>14</sup> 38% out of 331 patients in the United States<sup>15</sup> or 39% of 221 patients on haemodialysis in the north of Europe.<sup>16</sup> Similar data are seen for peritoneal dialysis, with 65% of 199 patients in peritoneal dialysis in Brazil.<sup>9</sup> 20 years ago in Spain, 65% of 29 patients in haemodialysis had protein-caloric malnutrition, defined using other anthropometric criteria, visceral proteins such as albumin, PCRn and protein intake.<sup>17</sup> The reductions in fat and protein reserves allowed for the identification of malnourished patients who were not identified by relative body weight, which only showed a deficit in 38% of patients. In the same year, the Cooperative Study on Nutrition in Haemodialysis analysed malnutrition in 761 haemodialysis patients based on anthropometric parameters and biochemical markers (albumin, transferrin, lymphocyte count) and concluded that the prevalence of moderate-severe malnutrition was 52% in men and 46% in women.<sup>18,19</sup> These results are very similar to those obtained in this study using different criteria. However, none of the previous studies analysed the impact of their respective definitions of malnutrition on mortality.

PEW defines malnutrition dynamically and takes into account the loss or deterioration criterion over time. This implies that a static analysis may underestimate its prevalence. This study analysed PEW statically at the baseline visit and then dynamic criteria were added at subsequent visits. By adding the dynamic criterion of loss of muscle mass, the prevalence of PEW increases significantly and provides more information on the prevalence of malnutrition than MUAMC and BMI

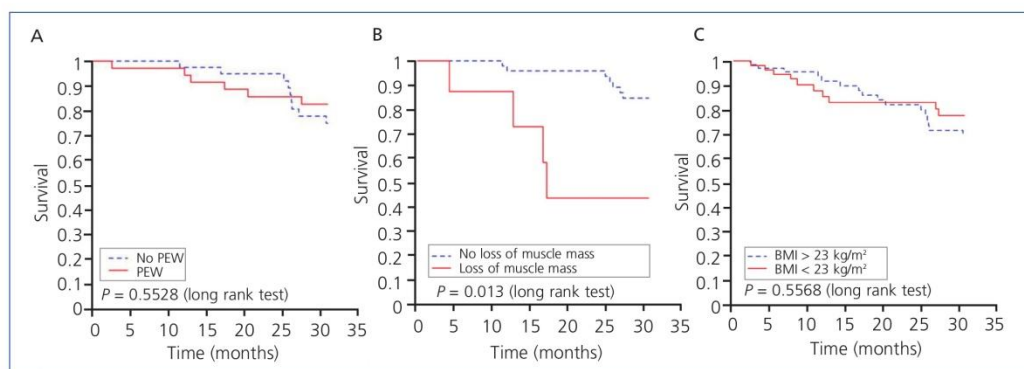
**Table 4.** Odds ratios and 95% confidence intervals for the presence of protein-energy wasting in 122 prevalent haemodialysis patients.

	Odds ratio (95 CI %)	P
ERI	1.07 (1.005-1.142)	0.03
OH	1.79 (1.11-3.074)	0.016
ICW	0.81 (0.683-0.959)	0.012
ECW/ICW	0.922 (0.852-0.991)	0.0262

Results of the logistical regression analysis. PEW was defined as the presence of three criteria in four different categories. ECW/ICW: extracellular water/intracellular water ratio; CI: confidence Interval; ICW: intracellular water; ERI: erythropoietin resistance index; OH: overhydration.

data as these data do not vary based on the ISRMN criteria. In addition, there is progression of the biochemical and anthropometric parameters without meeting the ISRMN criteria, which is a signal of progression of malnutrition.

Among the biochemical parameters, a decrease in prealbumin was observed in the first year, leading to a decrease in albumin levels, which was observed a year later. These data confirm that prealbumin (thyroxine/retinol-binding protein transporter protein), which has a shorter half life than albumin, is an earlier indicator of protein malnutrition that recovers quickly at the start of supplementation therapy.<sup>20,21</sup> Both albumin and prealbumin are considered good biomarkers for malnutrition and have been associated with mortality in dialysis populations.<sup>22,23</sup> Another biochemical parameter for malnutri-



**Figure 2.** A) Kaplan-Meier survival curve based on the presence of protein-energy wasting or B) based on loss of muscle mass or C) based on a body mass index <23kg/m<sup>2</sup> in 122 haemodialysis patients. PEW: protein-energy wasting; BMI: body mass index.

tion and muscle mass is plasma creatinine.<sup>24</sup> In this study, plasma creatinine gradually and significantly decreased over the first years and was accompanied by a significant decrease in muscle mass as measured by bioimpedance (LTM) at the end of the study. We observed a positive correlation between LTM and biochemical markers such as plasma creatinine and albumin. In this regard, a formula has recently been published for calculating LTM based on plasma creatinine in haemodialysis patients without residual diuresis,<sup>25</sup> as well as measurement of plasma creatinine kinetics as a marker of muscle loss as a good predictor of mortality in haemodialysis.<sup>26</sup> The decrease in plasma creatinine in our observation preceded the loss of muscle mass by several months when evaluated by LTM; meanwhile, according to the ISRMN criteria, patients with PEW had lower, though insignificantly, levels compared to patients without PEW. The individual tendency towards a decrease appears to us to be of high diagnostic value.

The association between volume overload and malnutrition has been described previously,<sup>27</sup> though more in patients on peritoneal dialysis than on haemodialysis. Post-dialysis OH in our study was not only a risk factor independently associated with the presence of PEW, but also increased progressively on subsequent visits. It is true that this increase was never greater than one liter when compared to dry weight and, therefore, was not considered a pathologic finding. The OH measurement indicates excess ECW. There are different formulas for expressing OH, such as the phase angle,<sup>28</sup> ECW/TBW ratio<sup>29</sup> or the ECW/ICW ratio.<sup>30</sup> A new formula has recently been postulated for calculating OH given that the haemodialysis patient suffers changes in both volume and location between the different compartments. This is known as ECW over dry weight (ECW/body weight).<sup>31</sup> This concept is important because malnourished uraemic patients have, by definition, a lower BMI, which implies less ATM and less LTM. One has to remember that ICW and ECW exist in both the ATM and LTM compartments, though in different proportions. On the univariate analysis, having low ECW and ICW is a risk factor for malnutrition. However, the OH indicator on multivariate analysis (excess ECW over patient weight) was associated with a higher risk of malnutrition and the ECW/ICW ratio was even a protective factor, as has been shown in previous studies.<sup>32</sup> The ECW/ICW ratio is not a good indicator of OH since it does not take variability between the ATM and LTM compartments into account. For this reason, after our analysis we can say that malnutrition is associated with OH, an increase in ECW (due to interstitial water) due to occupation of the lean mass compartment, which is the first compartment to be altered, far sooner than fat since the body demands immediate energy which only muscle can provide.

Interpreting the OH status of malnourished patients is difficult in daily clinical practice. Hypotension and muscle cramps reflect a reduction in plasma volume but not neces-

sarily ECW. When the ultrafiltration rate is greater than the refilling rate, blood pressure falls, even if there is excessive ECW.<sup>33</sup> Our patients with PEW criteria had a higher total OH status, but the desired liquid was able to be filtered during the study period without a reduction in blood pressure. The difficulty in ultrafiltering excess ECW in malnourished patients may be due to less passage of the water from the interstitial to the intravascular space due to decreased oncotic pressure (decreased albumin).<sup>24</sup> Blood pressure may not drop since the refilling capacity is maintained despite PEW and the onset of a vasoconstriction response. It appears clear that the PEW situation does not mean less refilling in all the cases. In addition, the OH status carries with it an increase in pulse pressure in patients with significantly higher PEW compared to patients without PEW,<sup>35</sup> and as has been described in previous studies, the increase in pulse pressure is associated with an increase in the risk of cardiovascular mortality.<sup>36</sup> We did not find a higher PPI, though we did find a higher PP afterwards. Nevertheless, the drop in pressure with the dialysis session was similar between patients with and without PEW and no significant differences were seen in inter-dialysis weight gain while an insignificant tendency towards less total ultrafiltration was seen. The malnutrition state in our study did not imply poorer tolerance to ultrafiltration in dialysis, although it represents total OH.

Another independently associated factor to malnutrition in our study was the ERI. Interest has grown in recent years due to the association between dialysis, inflammation, malnutrition and low response to EPO. The presence of high levels of inflammation markers and biochemical parameters for malnutrition (low albumin and prealbumin) is associated with a low response to EPO.<sup>37</sup> The decrease in systemic inflammation may increase the response to EPO, as has been demonstrated in randomised studies in which changes in the dialysis technique resulted in a significant reduction in CRP or interleukin-6 levels and an improvement in response to EPO.<sup>38</sup> A deficit in micronutrients such as folic acid may also increase resistance to EPO.<sup>39</sup> The presence of PEW is strongly associated with systemic inflammation and a cardiovascular risk in dialysis patients.<sup>40</sup>

Finally, we studied whether malnutrition according to the ISRMN criteria may be a good mortality marker in our population. No association was seen between PEW and mortality, confirming previous studies such as CONTRAST, which lead us to believe that this classification arose for diagnostic purposes for patients at risk of malnutrition and not for prognostic purposes. The CONTRAST study observed that individual nutritional parameters such as albumin and plasma creatinine in 560 haemodialysis patients were independently associated with mortality to the same degree and magnitude as several combined nutrition factors.<sup>14</sup> In our population, the only malnutrition marker which was associated with mortality according to the ISRMN criteria was loss of muscle mass, while a BMI <23kg/m<sup>2</sup> (figure 2 C) or a low MUAMC was

## originals

Carolina Gracia-Iguacel et al. Protein-energy wasting in Spain

not associated with mortality. This suggests that BMI or MUAMC may not be good indicators of loss of muscle mass on haemodialysis.<sup>41</sup> According to recent studies, patients who have a greater risk of mortality are those who have more muscle mass loss. Kalantar *et al.* examined changes in weight over time in 121 762 patients and they observed that the risk of mortality increased with the BMI, plasma creatinine and weight decreased, but the risk of mortality was reduced in patients in which weight decreased but plasma creatinine increased.<sup>42</sup> For these authors, the commonly used BMI or even dry weight were poor markers of nutritional status since they did not differentiate between protein loss or water gain. In addition, Agarwal *et al.*<sup>43</sup> observed that BMI is not a good indicator for distinguishing between fat and muscle mass and that patients with a high BMI had a higher survival due to an increase in muscle mass.<sup>44</sup> The loss of muscle mass seen in our study as measured by bioimpedance was more relevant than BMI and MUAMC for identifying patients with higher protein catabolism and risk of mortality. The criterion BMI <23kg/m<sup>2</sup> according to the PEW concept may not reflect the true malnutrition status for our population given that it was described based on a United States population. Re-evaluation is needed for a Mediterranean-European population.

In conclusion, PEW was highly prevalent and has a dynamic character in haemodialysis patients. A dynamic concept, the loss of muscle mass over time, reflects the wasting suffered by haemodialysis patients and is associated with greater mortality. Our study suggests an association between loss of muscle mass and mortality. Intervention studies are needed in order to evaluate if the prevention of sarcopaenia improves survival. As pointed out by other authors, we may need to re-think the definition of the diagnostic criteria used in PEW in European and Mediterranean patients in the future, as our results appear to suggest.

## Acknowledgements

RETIC REDINREN of the ISCIII (RD12/0021/0001).

## Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest related to the contents of this article.

## REFERENCES

- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-63.
- Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008;371(9631):2173-82.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347(25):2010-9.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1251-63.
- Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial* 2003;16:224-32.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(5):1899-911.
- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391-8.
- Gracia C. Indicadores de un nuevo concepto de malnutrición en pacientes en hemodiálisis: síndrome del gasto proteico energético (síndrome PEW, protein energy wasting). XL Congreso Nacional de la S.E.N. (2010). Abstract.
- Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, Riella MC, Olandoski M, Martins C, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2011;21:176-83.
- Fried L, Bernardini J, Piraino B. Comparison of the Charlson Comorbidity Index and the Davies score as a predictor of outcomes in PD patients. *Perit Dial Int* 2003;23:568-73.
- Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
- Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single pool variable volume Kt/v. An analysis error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1205-13.
- Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al.; CONTRAST investigators. A composite score of protein-energy nutritional status predicts mortality in haemodialysis patients no better than its individual components. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1962-7.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80(2):299-307.
- Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Bárány P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr* 2008;27(4):557-64.
- Lorenzo V, de Bonis E, Hernández D, Rodríguez AP, Rufino M, González Posada J, et al. Desnutrición calórica-proteica en hemodiálisis crónica. Utilidad y limitaciones de la tasa de catabolismo proteico. *Nefrología* 1994;14(Suppl 2):119-25.

18. Marcén R, Teruel JL, de la Cal MA, Gámez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(11):2324-31.
19. Marcén R, Gámez C. Estudio cooperativo de nutrición en hemodiálisis V: Tablas de parámetros antropométricos de una población en hemodiálisis. *Nefrología* 1994;14(Suppl 2):60-3.
20. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):223-30.
21. Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin Chem* 2006;52(12):2281-5.
22. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:728-36.
23. Mittman N, Avram MM, Oo KK, Hattopadhyay J. Serum prealbumin predicts survival in hemodialysis and peritoneal dialysis: 10 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1358-64.
24. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004;66:2054-60.
25. Noori N, Kovesdy CP, Bross R, Lee M, Oreopoulos A, Benner D, et al. Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;57:130-9.
26. Terrier N, Jaussent I, Dupuy AM, Morena M, Delcourt C, Chalabi L, et al. Creatinine index and transthyretin as additive predictors of mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):345-53.
27. Espinosa Cuevas MA, Navarrete Rodriguez G, Villeda Martinez ME, Atilano Carsi X, Miranda Alatraste P, Tostado Gutiérrez T, et al. Body fluid volumen and nutritional status in hemodialysis: vector bioelectric impedance analysis. *Clin Nephrol* 2010;73(4):300-8.
28. Piccoli A, Pillon L, Favaro E. Asymmetry of the total body water prediction bias using the impedance index. *Nutrition* 1997;13:438-41.
29. Chamney PW, Kraemer M, Rode C, Kleinekofort W. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int* 2002;61:2250-8.
30. St-Onge MP, Wang Z, Horlick M, Wang J, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry lean soft tissue hydration: independent contributions of intra- and extracellular water. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E842-7.
31. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Müller MJ, Bony-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):80-9.
32. Chamney PW, Krämer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney Int* 2002;61:2250-8.
33. Zucchelli P, Santoro A. Dry weight in hemodialysis: volemic control. *Semin Nephrol* 2001;21:286-90.
34. Tabei K, Nagashima H, Imura O, Sakurai T, Asano Y. An index of plasma refilling in hemodialysis patients. *Nephron* 1996;74:266-74.
35. Agarwal R, Light RP. Intradialytic hypertension is a marker of volume excess. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3355-61.
36. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczec LA, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002;287(12):1548-55.
37. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC, et al. Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; in press.
38. Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 8:viii29-35.
39. Dimković N. Erythropoietin-beta in the treatment of anemia in patients with chronic renal insufficiency. *Med Pregl* 2001;54(5-6):235-40.
40. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 7:36-40.
41. Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, Heimbürger O, Huang X, Lindholm B, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant* 2013; [in press].
42. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012;175:793-803.
43. Agarwal R, Bills JE, Light RP. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the "obesity paradox?". *Hypertension* 2010;56(5):893-900.
44. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2366-72.



**ARTÍCULO 3 Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye.**

Nephrol Dial Transplant. 2013 Nov; 28 Suppl 4: iv175-81

**Objetivo:**

La obesidad ocupa un lugar importante en la epidemiología de la ERC (147). La obesidad es tanto causa de ERC como de aumento del riesgo cardiovascular y de progresión de la ERC (148). A pesar de ser la obesidad un factor de riesgo de mortalidad, en los pacientes en diálisis se observa el fenómeno de epidemiología inversa, donde un IMC alto resulta ser factor de protección (57). Sin embargo, un IMC  $> 30 \text{ kg/ m}^2$  puede no diagnosticar a un 25% de la población con obesidad (67). Los pacientes en hemodiálisis tienen sobrehidratación, por lo que en estos pacientes el IMC no distingue entre grasa, músculo y agua. Medidas tan simples como el pliegue tricipital pueden ayudar a diagnosticar obesidad en pacientes con IMC  $< 30 \text{ kg/ m}^2$ . Nuestro objetivo fue comparar la prevalencia de obesidad (definida según la OMS como aumento de porcentaje de grasa total  $> 25\%$  en hombres y  $> 35\%$  en mujeres) estudiada por IMC, por pliegue tricipital TSF y por DEXA. Definimos dos categorías de obesidad: obesidad manifiesta (overt obesity), pacientes que cumplen ambos criterios (IMC y composición de grasa) y obesidad subclínica (subclinical obesity), pacientes que cumplen criterios de obesidad con IMC  $< 30 \text{ kg/ m}^2$ . La hipótesis más extendida es que la ventaja epidemiológica en cuanto supervivencia de los pacientes con un alto IMC se debe a una mayor masa muscular y no a un mayor porcentaje de grasa.

**Resultados:**

- **Prevalencia de obesidad:** El IMC  $> 30 \text{ kg/ m}^2$  puede no identificar a un 50% de los pacientes en hemodiálisis con obesidad. La prevalencia de obesidad, estimada por IMC, fue 9-10% tanto en pacientes incidentes como prevalentes en hemodiálisis. La prevalencia de obesidad estimada por el porcentaje de grasa total fue 64-65% respectivamente. En ambas cohortes una alto porcentaje de pacientes (55%) eran obesos en el contexto de un IMC normal.

-**Características clínicas y composición corporal:** los pacientes con obesidad subclínica eran significativamente mayores y con menos masa muscular (dinamómetro, circunferencia del brazo muscular y IGF-1) que los pacientes con obesidad manifiesta.



## Original Articles

# Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye

Carolina Gracia-Iguacel<sup>1,2</sup>,  
Abdul Rashid Qureshi<sup>1</sup>,  
Carla Maria Avesani<sup>3</sup>,  
Olof Heimbürger<sup>1</sup>,  
Xiaoyan Huang<sup>1</sup>,  
Bengt Lindholm<sup>1</sup>,  
Peter Bárány<sup>1</sup>,  
Alberto Ortiz<sup>2</sup>,  
Peter Stenvinkel<sup>1</sup>,  
and Juan Jesús Carrero<sup>1,4</sup>

Correspondence and offprint requests to: Juan Jesús Carrero; E-mail: juan.jesus.carrero@ki.se

<sup>1</sup>Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Department of Clinical Science, Intervention and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden,

<sup>2</sup>Department of Nephrology, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain,

<sup>3</sup>Nutrition Institute, Department of Applied Nutrition, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil and

<sup>4</sup>Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Keywords: anthropometrics, fatness, muscle, protein-energy wasting, sarcopenia

### ABSTRACT

**Background.** Obesity is an important problem in the epidemic of chronic kidney disease (CKD). Obesity is usually diagnosed by body mass index (BMI), but this metric has limitations as a measure of adiposity in CKD patients. Simple anthropometric tools, like skinfold thickness measurements, have been shown to be a better test to classify obesity among those with CKD.

**Methods.** The prevalence of obesity was estimated by BMI ( $>30 \text{ kg/m}^2$ ) and by skinfold thickness-estimated body fat ( $>25\%$  in men and  $35\%$  in women) in two cohorts comprising 284 incident dialysis and 209 prevalent haemodialysis (HD) patients from Sweden. Patient characteristics were compared among individuals with differing diagnosis.

**Results.** BMI obesity cut-offs misdiagnosed many patients ( $>50\%$ ) with excess adiposity. Obesity, estimated by BMI, was present in 9 and 10% of incident and prevalent dialysis patients, respectively. When estimated by percentage of body fat, the prevalence of obesity rose to 64 and 65%. In both cohorts, a large proportion of patients (55%) were obese in the context of a normal BMI (termed as subclinical obesity).

These individuals were older, presented more co-morbidity and lower surrogates of muscle mass [handgrip strength, arm muscle circumference or insulin-growth factor (IGF)-1 levels] than those diagnosed by both methods (termed overt obesity).

**Conclusion.** A BMI of  $<30 \text{ kg/m}^2$  does not exclude the presence of excess adiposity. Subclinical obesity is a frequent condition in dialysis patients, and the clinical consequences of this finding deserve further consideration.

### INTRODUCTION

Obesity is a medical condition in which excess body fat has accumulated to the extent that it may have an adverse effect on health and/or reduce life expectancy. Currently, both overweight and obesity are the most common nutritional disorders in chronic kidney disease (CKD), and constitute an important risk factor in the CKD epidemic [1]. It has been proposed that the diagnosis of obesity can be inferred when the percentage of body fat exceeds 25% in men and 35% in women [2, 3]. An inherent problem with this definition is that gold standard measurements of body fat are problematic to perform in

clinical practice. Because of the simplicity and ease of routine assessment, people are considered obese when their body mass index (BMI) exceeds 30 kg/m<sup>2</sup> [4]. This metric is recommended for nutritional assessment in guidelines on nutrition in CKD as well [5].

BMI, however, is an imperfect measure of excess fat. The main limitation of BMI is that it represents a composite measure of both lean and fat tissue, and therefore, the diagnosis of obesity by this technique is influenced by determinants of muscle mass, such as sex, ethnicity, age and health status. This is of relevance in the context of CKD, as most of these patients are elderly and frail with reduced muscle mass. In addition, the hydration status in CKD patients exerts an obvious influence [6]. The weaknesses of BMI as a metric of body fat in CKD patients were shown by Agarwal *et al.* [7] in US non-dialysed CKD patients, whereby a BMI of >30 kg/m<sup>2</sup> misclassified as many as 25% of the individuals when compared against the gold-standard technique of air-displacement plethysmography. This study was important because it showed that the vast majority of screened CKD patients were obese by means of excess body fat mass. In addition, this study also demonstrated that a simple anthropometric estimate of body fat using the skinfold thickness was an excellent discriminator of fat mass excess and could be used to better study obesity in CKD patients. The prevalence and clinical characteristics of obesity as estimated by fat mass excess are unknown in patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing dialysis. In this study, we assessed the diagnosis of obesity by both BMI and skinfold thickness in two independent cohorts of dialysis patients. Patient characteristics were compared among individuals with differing diagnosis.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

This is a *post-hoc*, cross-sectional observational study performed in two different patient cohorts with CKD stage 5 [8, 9]. For the purposes of this analysis, patients were included if data on the primary variables of the study (BMI and skinfold thickness) were available. The first cohort is composed of CKD stage 5 patients referred to start dialysis therapy at the Department of Renal Medicine at Karolinska University Hospital Huddinge in Stockholm, Sweden [8]. Complete data of the primary variables were available for 284 individuals [128 men, median age 56 (10–90th percentile, 36–68) years old, glomerular filtration rate (GFR) 6.3 (3.7–9.0) mL/min]. The second cohort is composed of prevalent patients undergoing maintenance haemodialysis (HD) [10]. Complete data of the primary variables were available for 209 individuals [120 men, 67 (44–80) years old, dialysis vintage 28 (7–101) months]. Patient recruitment was performed at five dialysis units in Stockholm and one at the Uppsala Academic Hospital in Uppsala, Sweden. The protocol design of both patient materials has been described elsewhere in more detail [8–10]. The inclusion criteria in both cohorts were the absence of clinical signs of acute infection, active vasculitis, hepatitis or HIV at the time of evaluation and willingness to participate in

the study. Additionally, only subjects aged ≤70 years were included in the incident cohort, whereas no age limit was considered in the prevalent cohort. Only patients on long-term HD (defined as >3 months on HD therapy) were included in the prevalent cohort. Most patients were on antihypertensive medications as well as phosphate and potassium binders, diuretics and vitamin supplementation in accordance with the clinical judgement of the treating physician. All subjects gave written informed consent, and the local ethical committees of the involved hospitals approved the protocols.

### Body composition and nutritional status

Body weight, BMI (kg/m<sup>2</sup>) and anthropometric measurements were taken on a dialysis day immediately after the dialysis session for the prevalent HD patients, and for the incident dialysis patients, at the time of blood sample collection. Fat mass was assessed according to the formula of Durnin and Womersley [11], which is based on the four skinfold thicknesses (biceps, triceps, subscapular and suprailiac). The skinfold thickness was measured after the dialysis session when applicable in triplicates with a skinfold caliper (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, MD) by the same two well-trained and experienced nurses. The mid-arm circumference was measured with a plastic tape measure and normalized with measurements from healthy subjects [11]; the mid-arm circumference and triceps skinfold thickness were used to calculate the bone-free arm muscle area [11]. Handgrip strength was measured in triplicates using a Harpenden handgrip dynamometer (Yamar, Jackson, MI) in the dominant hand (in the incident dialysis cohort) or in the hand without a fistula (in the prevalent HD cohort). The average of the three measurements was computed and normalized with measurements from healthy subjects [11]. Subjective global assessment (SGA) [12] was performed on the same occasion as blood sampling and used as a surrogate of malnutrition (defined as an SGA >2). In addition, estimations of lean body mass and fat body mass by means of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) using the DPX-L device (Lunar Corp, Madison, WI) were performed in the incident dialysis cohort.

### Blood sampling and biochemical measurements

Blood samples were collected before the HD session after the longest interdialytic period for the prevalent HD patients or under fasting conditions for the incident dialysis patients and stored at –70°C if not analysed immediately. The GFR in incident dialysis patients was calculated from the mean of renal urea and creatinine clearances from a 24-h urine collection. In both cohorts, determinations of serum albumin (bromocresol purple) and cholesterol were performed by routine procedures in the Department of Clinical Chemistry at Karolinska University Hospital or Uppsala Academic Hospital. High sensitivity C-reactive protein (CRP) was measured by nephelometry. In prevalent HD patients only, insulin-growth factor (IGF)-1 was quantified in serum by commercial immunometric assays on an Immulite analyser (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA).

**Statistical analysis**

Obesity was first defined with the established WHO cut-off of BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> [2]. In addition, the diagnosis of obesity, as assessed by skinfold thickness, was also considered when body fat exceeded 25% in men and 35% in women [2, 3]. We classified patients as ‘overt obese’ if they were considered so by both BMI and body fat composition. We classified patients as ‘subclinically obese’ if they were considered so only by skinfold thickness.

Normally distributed variables are expressed as mean  $\pm$  SD and non-normally distributed variables are expressed as median and range (minimum and maximum) or interquartile range (25–75th percentile, IQR). Also, categorical values are expressed as number and percentage. Statistical significance was set at the level of  $P < 0.05$ . Bland and Altman plot analysis was applied to visually assess agreement between the DEXA-estimated and skinfold-estimated fat mass. The intra-class correlation coefficient (ICC) was used to test the reproducibility of the body measured by the DEXA and by skinfold. Coefficient values below 0.4 were considered indicative of poor reproducibility, values between 0.4 and 0.75, medium reproducibility and values above 0.75, good reproducibility. Comparison between the groups was done by the Kruskal–Wallis test or Chi-square analysis, as appropriate. Multivariable logistic regressions were fitted to study the association between the arm muscle area and obesity definitions. Statistical analyses were performed with statistical software using STATA Version 12.1 (Stata Corporation, College Station, TX).

**RESULTS**

**Prevalence of overt and subclinical obesity in dialysis patients**

In 284 incident dialysis patients, 25 (9%) were classified as obese based on BMI, while 164 (65%) were classified as obese based on their body fat composition. All individuals with a BMI of  $>30$  kg/m<sup>2</sup> also had a body fat composition corresponding to obesity. Thus, 25 (9%) patients were considered

overtly obese, while 159 (56%) were considered subclinically obese. The rest, i.e. 100 (35%) patients, were considered non-obese.

DEXA-estimated body fat was available in 234 of the incident dialysis patients. Body fat estimation by skinfold thickness was found to be in good agreement with DEXA measurements as shown by an ICC of 0.85 (95% CI 0.80–0.88). The Bland and Altman plot analysis showed that the mean difference between skinfold-derived and DEXA-derived fat body mass was  $-2$  kg, while the 95% limits of agreements were 8.3 and  $-12$  kg. No systematic error was observed between these methods (not shown). As a sensitivity analysis, when subclinical/overt obesity was defined according to DEXA-estimated percentage body fat, 20 (8%) patients were considered overt obese, while 103 (45%) were considered subclinically obese. The rest, i.e. 111 (47%) patients, were considered non-obese. As many as 28 patients classified as subclinically obese by skinfold thickness were considered non-obese by DEXA estimations.

In 209 prevalent HD patients, 23 (10%) were classified as obese according to the BMI, while 136 (65%) were classified as obese according to body fat composition. One patient with a BMI of  $>30$  kg/m<sup>2</sup> had a body fat composition below the obesity cut-offs and was reclassified as non-obese. Thus, a total of 22 (10%) patients were considered overtly obese, while 114 (55%) were considered subclinically obese. The rest, i.e. 73 (35%) patients, were considered as non-obese.

Figure 1 shows the plot of BMI versus body fat for men and for women, combining both the cohorts. In men, the BMI misclassified 169 (59%) of obese individuals; in women, 104 (51%). There were no significant differences between sexes (chi square  $P = 0.08$ ). We also studied the degree of misclassification among young and old ( $>60$  years) patients. In young patients, the BMI misclassified 189 (51%) of obese individuals; in old patients, 84 (69%). The degree of misclassification by BMI was greater among the elderly (chi square  $P = 0.0005$ ).

**Clinical characteristics and body composition**

To explore the determinants of subclinical obesity, Table 1 shows patient characteristics of incident dialysis patients

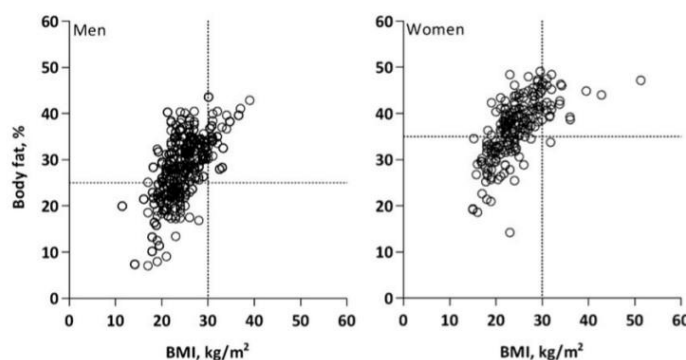


FIGURE 1: Percentage of body fat versus BMI among men and women undergoing dialysis. Dashed lines represent the cut-offs for obesity in each method.

**Table 1: Clinical characteristics of 284 incident dialysis patients stratified according to the diagnosis of subclinical and overt obesity**

	Non-obese	Subclinically obese <sup>a</sup>	Overtly obese <sup>b</sup>
No. of patients, <i>n</i> (%)	100 (35%)	159 (56%)	25 (9%)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.5 ± 2.6	24.7 ± 2.7	32.2 ± 2.2
Skinfold fat body mass, %	22.9 (19.9–29.8)	34.9 (30.5–39.2)	39.6 (34.7–42.6)
DEXA-fat body mass <sup>c</sup> , kg	13.6 (7.2–22.2)	22.3 (14.5–32.6)***	34.6 (23.1–44.1)†††
Age, years	49 (37–61)	61 (49–67)***	59 (51–65)
Men, <i>n</i> (%)	57 (57%)	100 (63%)	16 (64%)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	18 (18%)	57 (36%)**	12 (48%)
CVD, <i>n</i> (%)	25 (25%)	69 (44%)*	14 (56%)
GFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	6.4 ± 2.2	6.4 ± 2.3	6.3 ± 0.4
Cholesterol, mmol/L	4.6 (3.8–5.7)	5.2 (4.2–6.2)*	4.8 (4.1–5.7)
Triglycerides, mmol/L	1.9 ± 1.3	2.1 ± 0.1*	2.4 ± 0.2
CRP, mg/L	3.4 (1.1–12.7)	6.3 (2.6–18.4)*	7.2 (2.9–5.7)
Malnutrition (SGA), <i>n</i> (%)	37 (37%)	47 (30%)	4 (16%)
Albumin, g/L	33 (29–37)	34 (30–37)	32 (30–35)
Handgrip strength, %	61 ± 25	69 ± 22*	74 ± 24 <sup>†</sup>
Arm muscle area, cm <sup>2</sup>	27 (22–30)	29 (26–33)**	33 (30–39)††
DEXA-lean body mass <sup>c</sup> , kg	46.6 ± 9.8	48.7 ± 9.5	53.6 ± 12.6 ( <i>P</i> = 0.06)

<sup>a</sup>Different versus non-obese patients: \**P* < 0.05, \*\**P* < 0.01, \*\*\**P* < 0.001.  
<sup>b</sup>Different versus patients with subclinical obesity: †*P* < 0.05, ††*P* < 0.01, †††*P* < 0.001.  
<sup>c</sup>*n* = 238 patients; categorical data are shown as a number of patients and percentage; continuous data as mean ± SD or median and interquartile range (25–75th percentiles), as appropriate.

according to their obesity status. Body fat assessed by DEXA differed markedly among these three groups. When compared with non-obese patients, subclinically obese patients were older, more often diabetic and with history of cardiovascular disease (CVD). They also had higher cholesterol, triglycerides and CRP levels. They also presented with higher handgrip strength and arm muscle area values. When compared with overtly obese patients, subclinically obese individuals had lower muscle stores, depicted as reduced arm muscle area and a trend towards lower DEXA-estimated lean body mass.

Table 2 shows patient characteristics of prevalent dialysis patients according to their obesity status. When compared with non-obese patients, subclinically obese individuals were more often diabetic and presented with higher triglyceride levels, a lower prevalence of malnutrition and higher arm muscle area. When compared with overtly obese patients, subclinically obese individuals were older and less often diabetic, but had a longer dialysis vintage and showed a trend towards higher prevalence of CVD. Subclinically obese patients presented again with lower muscle stores, depicted by a lower handgrip strength, arm muscle area and IGF-1 levels.

We explored the strength of the association between the arm muscle area and the conditions of subclinical/overt obesity. For these analyses, non-obese patients were not

included. Adjusted for age, sex, diabetes mellitus, CVD and GFR, a multivariable logistic regression model showed that, compared with overt obesity, the odds for subclinical obesity per 1 cm<sup>2</sup> reduced arm muscle area were 1.16 (95% CI 1.08–1.23, pseudo *r*<sup>2</sup> 0.30) in the incident dialysis cohort and 1.08 (95% CI 1.05–1.11, pseudo *r*<sup>2</sup> 0.19; instead of GFR, dialysis vintage was used as a covariate in the model) in the prevalent HD patients.

## DISCUSSION

Because body fat is difficult to measure directly, the BMI is generally used in clinical practice to diagnose obesity. However, BMI does not only reflect fatness. At a community level, BMI correlates with percentage of body fat mass in a curvilinear fashion, being influenced by both sex and age; at an equivalent BMI, women and older persons have a higher percentage of body fat than men and younger persons. In addition, persons who have a large muscle mass can have an 'obese' BMI despite having a normal amount of body fat, while those with excess adiposity and reduced muscle mass can have a 'normal' BMI [10]. In CKD patients, additional issues such as volume overload and underlying protein-energy

**Table 2: Clinical characteristics of 209 prevalent HD patients stratified according to the diagnosis of subclinical and overt obesity**

	Non-obese	Subclinically obese <sup>a</sup>	Overtly obese <sup>b</sup>
Number of patients, <i>n</i> (%)	73 (35%)	114 (55%)	22 (10%)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	20.5 ± 3.2	24.9 ± 2.8	34.3 ± 4.9
Fat body mass, %	25.5 ± 6.4	34.2 ± 5.3	39.7 ± 5.3
Age, years	63 (38–81)	67 (44–81)	59 (41–78) <sup>†</sup>
Men, <i>n</i> (%)	37 (51%)	69 (60%)	9 (41%)
Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	7 (10%)	31 (27%)**	12 (54%) <sup>†</sup>
CVD, <i>n</i> (%)	42 (57%)	80 (70%)	11 (50%) (P = 0.06)
Vintage, months	33 (12–65)	29 (17–57)	15 (4–31) <sup>††</sup>
Cholesterol, mmol/L	4.4 (3.6–4.8)	4.2 (3.6–4.8)	4.4 (3.9–5.3)
Triglycerides, mmol/L	1.59 ± 0.8	1.97 ± 1.1*	2.21 ± 1.2
CRP, mg/L	5.6 (1.6–18.0)	7.3 (3–21.5)	6.0 (1.95–16.5)
Malnutrition (SGA), <i>n</i> (%)	44 (60%)	47 (41%)*	8 (36%)
Albumin, g/L	34.4 ± 5.4	34.5 ± 3.8	36.0 ± 3.5
Handgrip strength, %	61 ± 22	60 ± 22	72 ± 26 <sup>†</sup>
Arm muscle area, cm <sup>2</sup>	23 (18–26)	24 (17–28)**	28 (34–33) <sup>††</sup>
IGF-1, ng/mL	117 ± 96	180 ± 101	237 ± 122 <sup>†</sup>

<sup>a</sup>Different versus non-obese patients: \*P < 0.05, \*\*P < 0.01.  
<sup>b</sup>Different versus patients with subclinical obesity: <sup>†</sup>P < 0.05, <sup>††</sup>P < 0.01; Categorical data are shown as a number of patients and percentage; continuous data as mean ± SD or median and interquartile range (25–75th percentiles), as appropriate.

wasting may further limit the validity of BMI as a metric of adiposity [6, 7].

Our study shows that diagnosing obesity by BMI fails to detect a large number of people with excess body fat. The degree of misclassification of obesity by BMI was large and influenced, alike in the general population [2] by age and (to a lesser extent) by sex. Such observations expand the study of Agarwal *et al.* [7] in 77 non-dialysed CKD patients from the USA, where the prevalence of obesity as assessed by BMI was 65% but rose up to 90% when estimated by fat mass percentage. Altogether, our results in CKD patients are in line with observations at a general population level and summarized in the meta-analysis of Okorodudu *et al.* [3] who concluded that a BMI of >30 kg/m<sup>2</sup> has high specificity but low sensitivity to detect excess fatness.

Skinfold thickness is a non-invasive, inexpensive, and simple to implement technique that can be performed by an experienced operator in a few minutes. This method is not exempt, however, from limitations, and in particular skinfold thickness is subjected to technician’s error (intra and interobserver) and to the inherent difficulties of using the caliper in individuals with large amounts of adipose tissue or oedema. In our study, we tried to minimize these errors by performing the measurements in triplicate for each site, by the same two well-trained nurses and after the dialysis session when applicable. Accuracy limitations in obese individuals may have indeed

occurred, but our study showed notwithstanding, that all BMI-obese individuals also had excess body fat. In our study, the agreement between skinfold-assessed body fat and DEXA estimations was relatively good but not precise, in accordance with preceding studies in pre-dialysis and dialysis patients [13–15]. In the study by Agarwal *et al.*, skinfold thickness had a performance superior to that of BMI and of bioelectrical impedance measurements against air displacement plethysmography [8]. Although no assessment method is perfect, simplicity and availability is preferred in the clinical setting and skinfold thickness still gathers many advantages that justify its choice as a potential adjuvant in body composition assessment at the clinic [7,13,14,16].

Our study shows that a BMI of <30 kg/m<sup>2</sup> does not exclude the presence of excess fat in dialysis patients. Following a previously proposed nomenclature [7], we defined these two entities as ‘overt and subclinical obesity’. All BMI-obese individuals did have excess body fat, but a large proportion of patients presented excess fat in the context of a ‘normal’ BMI. The phenotype of these two entities was rather similar. Nevertheless, subclinically obese patients tended to be older, have more co-morbidity, as well as lower muscle mass stores and strength when compared with overtly obese patients. It is tempting to speculate that subclinically obese individuals fall into this category because of ageing and/or underlying muscle catabolism. Overtly obese individuals in our study did have

larger stores of both muscle and fat, and tended to be better nourished according to SGA assessment, which could go in line with the protection conferred to these patients in the 'survival obesity paradox'. Such thoughts would go in line with observational evidence showing that the survival advantage of high BMI in dialysis patients is not evident in older individuals [15], or that it is limited to those with normal or increased muscle mass [17, 18]. In non-CKD populations, subclinically obese patients were shown to present lower exercise capacity and increased CRP levels [19], higher prevalence of both metabolic syndrome and cardiovascular risk factors and, at least in women, higher risk of cardiovascular mortality [20].

Additional limitations of our study should be noted. First, the cross-sectional design provides associative, not causal, evidence. Second, there is no current consensus on the established healthy body fat ranges. The body fat categories used in our study were developed on the basis of age, sex and race and also on the WHO BMI cut-offs [2]. However, these reference ranges are widely cited and have been crossvalidated by others [3, 21]. Third, subclinically obese patients also include overweight individuals, who may be at risk of obesity and prone to the risks associated with this condition. To conclude, our study reports in two Swedish dialysis cohorts that a large proportion of patients have excess fat in the absence of an obese BMI. This condition, termed as subclinical obesity, seems to be characterized by old age, lower muscle stores and increased prevalence of co-morbidities. Our results call attention to body fat excess, especially in the context of the inaccuracy of BMI [6, 7]. It suggests that in patients with mildly elevated BMI, body composition techniques might be necessary to accurately diagnose obesity. These issues require discussion, debate and future investigation. In line with this, it has been shown that the waist circumference, a surrogate measure of abdominal body fat [22] or abdominal fat deposition by means of the conicity index [23], is associated with increased mortality irrespectively of BMI. The implications of subclinical obesity in CKD patients are unknown and warrant further investigation.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The prevalent HD patient cohort was supported by an unrestricted grant from Amgen. We acknowledge grant support from the Swedish Research Council, the Osterman and the Westman Swedish Foundations. Baxter Novum is the result of a grant to the Karolinska Institutet from Baxter Healthcare Corporation. CGI and AO are integrated in the RETIC REDINREN (ISCIII).

#### CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

B.L. is an employee of Baxter Healthcare Corporation BL.

(See related article by Cuppari. Diagnosis of obesity in chronic kidney disease: BMI or body fat? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (Suppl. 4): iv119–iv121.)

#### REFERENCES

1. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A *et al.*. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1453–1459
2. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M *et al.*. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 694–701
3. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM *et al.*. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 791–799
4. World Health Organization Expert Committee on Physical Status. The use and interpretation of Anthropometry. Physical Status: The use and interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser; 2012. Geneva, Switzerland: WHO, 1995
5. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P *et al.*. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: ii45–ii87
6. Zoccali C, Torino C, Tripepiand G *et al.*. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 641–646
7. Agarwal R, Bills JE, Light RP. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the "obesity paradox"? *Hypertension* 2010; 56: 893–900
8. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F *et al.*. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899–1911
9. Miyamoto T, Rashid Qureshi A, Heimbürger O *et al.*. Inverse relationship between the inflammatory marker pentraxin-3, fat body mass, and abdominal obesity in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2785–2791
10. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J *et al.*. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 695–701
11. Durmin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32: 77–97
12. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A *et al.*. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773–782
13. Heimbürger O, Qureshi AR, Blarer WS *et al.*. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1213–1225
14. Kamimura MA, Avesani CM, Cendoroglo M *et al.*. Comparison of skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body fat in patients on long-term haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 101–105
15. Hoogeveen EK, Halbesma N, Rothman KJ *et al.*. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-2 (NECOSAD) Study Group. Obesity and mortality risk among younger dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 280–288
16. Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA *et al.*. Assessment of body composition by dual energy X-ray absorptiometry, skinfold

- thickness and creatinine kinetics in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2289–2295
17. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N *et al.* Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2366–2372
  18. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ *et al.* Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 793–803
  19. Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA *et al.* Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 609–617
  20. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J *et al.* Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010; 31: 737–746
  21. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J *et al.* The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: the Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 789–796
  22. Postorino M, Marino C, Tripepi G *et al.* Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1265–1272
  23. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P *et al.* Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 562–568

Received for publication: 7.11.12; Accepted in revised form: 13.1.13

*Nephrol Dial Transplant* (2013) 28 (Suppl. 4): iv181–iv187  
doi: 10.1093/ndt/gft365  
Advance Access publication 23 August 2013

## Resistin and all-cause and cardiovascular mortality: effect modification by adiponectin in end-stage kidney disease patients

Belinda Spoto<sup>1</sup>,  
Francesco Mattace-Raso<sup>2</sup>,  
Eric Sijbrands<sup>2</sup>,  
Patrizia Pizzini<sup>1</sup>,  
Sebastiano Cutrupi<sup>1</sup>,  
Graziella D'Arrigo<sup>1</sup>,  
Giovanni Tripepi<sup>1</sup>,  
Carmine Zoccali<sup>1</sup>  
and Francesca Mallamaci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CNR-IBIM and Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit of Reggio Calabria, Reggio Calabria, Italy and

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Correspondence and offprint requests to: Carmine Zoccali; E-mail: carmine.zoccali@tin.it

Keywords: adiponectin, end-stage kidney disease, interaction, mortality, resistin

### ABSTRACT

**Background.** Resistin is a major adipose tissue cytokine implicated in insulin resistance, inflammation and vascular damage. This cytokine is raised in patients with end-stage kidney disease (ESKD) but the relationship between resistin and

major clinical outcomes has not been investigated in this population.

**Methods.** We studied the mutual relationship between resistin and the two major adipokines (adiponectin and leptin) and the interaction between resistin and adiponectin (ADPN) and all-cause and cardiovascular (CV) mortality in a cohort of 231 haemodialysis patients followed up for 57 ± 44 months.





**ARTÍCULO 4 Vitamin D deficiency in dialysis patients: Impact of dialysis modality and implications on outcome.** Journal of Renal Nutrition 2010;20:359-67

**Objetivos:**

El déficit de vitamina D se ha relacionado con enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes en HD (132, 133). El objetivo de este estudio de cohorte fue analizar el status de vitamina D de pacientes en hemodiálisis, y estudiar los posibles factores implicados en el déficit de vitamina D y su repercusión en la supervivencia.

**Resultados:**

- **Niveles de 25-OH vitamina D en población en diálisis:** De acuerdo con la definición de las guías actuales KDOQI, el 7% de los pacientes presentaron niveles normales de 25 OH vitamina D (>30 ng/ml), el 42% tenían niveles insuficientes (15-30 ng/ml) y el 51% niveles en rango de deficiencia (5-15 ng/ml). Ningún paciente presentó deficiencia grave (<5 ng/ml). Los niveles de 25 OH vitamina D más bajos se observaron en los pacientes de diálisis peritoneal y eran casi la mitad en los pacientes en HD convencional frente a los pacientes en OL-HDF: (11[6-16] vs 19[13- 27] ng/ml;  $p < 0.001$ ).

- **Factores determinantes del déficit de 25 OH vitamina D en HD:** Los pacientes deficientes en 25 OH vitamina D eran más frecuentemente mujeres, presentaban niveles de PTH más elevados, tenían un índice alto de comorbilidad, y tendían hacia la acidosis. En el análisis de regresión logística, los pacientes en HD convencional presentaron 8.35 más riesgo (95% CI 2.04-34.20) de déficit de 25OH vitamina D que los pacientes en OL-HDF, incluso después de ajustar por sexo, PTH, pH, y comorbilidad.

- **25 OH vitamina D y mortalidad:** La supervivencia fue calculada tras un seguimiento de 413 (412-414) días. En este período se produjeron 18 éxitus entre los pacientes en HD. Los pacientes que murieron tenían unos niveles de 25 OH vitamina D significativamente más bajos que aquellos que sobrevivieron (10[6-14] ng/ml vs 16[9-24] ng/ml;  $p < 0.01$ ). Incluso con este número reducido de pacientes, la curva de Kaplan Meier mostró que los pacientes con

déficit de 25 OH vitamina D tenían mayor riesgo de mortalidad. Tras ajustar por edad, sexo, irEPO, Diabetes Mellitus y enfermedad cardiovascular, los pacientes con déficit de 25 OH vitamina D tenían un riesgo incrementado de mortalidad.

## ORIGINAL RESEARCH

## Vitamin D Deficiency in Dialysis Patients: Effect of Dialysis Modality and Implications on Outcome

Carolina Gracia-Iguacel, MD,\* Paloma Gallar, MD, PhD,\* Abdul R. Qureshi, MD, PhD,†  
 Olimpia Ortega, PhD,\* Carmen Mon, PhD,\* Milagros Ortiz, MD, PhD,\*  
 Isabel Villarreal, PhD,\* Concepcion Garcia-Lacalle, PhD,\* Aniana Olieta, MD, PhD,\*  
 Maria Sánchez,\* Juan C. Herrero, MD, PhD,\* Ana Vigil, MD, PhD,\*  
 Beng Lindholm, MD, PhD,† and Juan J. Carrero, PhD†‡§

**Objective:** Vitamin D deficiency has been linked to cardiovascular disease and mortality in hemodialysis (HD) patients. The purpose of the present cross-sectional study was to analyze the Vitamin D status of dialysis patients from a single center, study determinants of Vitamin D deficiency, and assess its implications on outcome.

**Methods:** A prospective observational study of 115 prevalent dialysis patients was carried out, in which clinical and dialysis-related characteristics including routine biochemistry were studied in relation to levels of 25-hydroxyvitamin-D (25(OH)D, chemiluminescence). Survival was assessed after a median follow-up period of 413 days.

**Results:** 25(OH)D deficiency and insufficiency was present in 51% and 42% of the patients, respectively. Only 7% of the patients showed normal 25(OH)D levels. Peritoneal dialysis patients presented the lowest 25(OH)D levels. Also, a significant difference was found between on-line hemodiafiltration (OL-HDF) and conventional HD (11 [6 to 16] versus 19 [13 to 27] ng/mL;  $P < 0.001$ ; 25th to 75th percentiles, conventional HD versus OL-HDF respectively). In multinomial logistic regression analysis, patients on conventional HD had 8.35 greater odds (95% CI [2.04 to 34.20]) of 25(OH)D deficiency than OL-HDF even after adjustment for sex, parathyroid hormone, pH, and Charlson comorbidity index. During the follow-up period, 18 patients died. Both crude and adjusted (hazard ratio, 6.96; 95% CI [1.44 to 33.64]) Cox analysis identified 25(OH)D deficiency as a mortality risk factor.

**Conclusion:** This observational study underlines the high prevalence of hypovitaminosis D in dialysis patients and its strong implications on outcome. Furthermore, our results suggest that OL-HDF was associated with a better preservation of the vitamin D status as compared with conventional HD.

© 2010 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

This article has an online CPE activity available at [www.kidney.org/professionals/CRN/ceuMain.cfm](http://www.kidney.org/professionals/CRN/ceuMain.cfm)

CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) is a public health problem associated with very poor outcomes,<sup>1,2</sup> mainly because of

cardiovascular-related causes.<sup>3</sup> At present, the reasons for the CKD increased mortality risk are not fully elucidated, as several large randomized

\*Division of Renal Medicine, Severo Ochoa University Hospital, Madrid, Spain.

†Division of Renal Medicine and Baxter Novum, CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

‡Centre for Molecular Medicine, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

§Centre for Gender Medicine, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

BL is employed by Baxter Healthcare Inc. None of the other authors have any other conflict of interest.

Address reprint requests to Juan Jesús Carrero, PhD Pharm, PhD Med, K56, Division of Renal Medicine and Baxter Novum, CLINTEC, Karolinska University Hospital at Huddinge, 14186 Stockholm, Sweden. E-mail: [juan.jesus.carrero@ki.se](mailto:juan.jesus.carrero@ki.se)

© 2010 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

1051-2276/\$36.00  
doi:10.1053/j.jm.2010.03.005

controlled trials have consistently been unable to show a survival benefit of new treatment strategies.<sup>4</sup> Apart from considering traditional risk factors such as age, hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia, there is increasing evidence that abnormalities in mineral metabolism contribute to the increased morbidity and mortality in patients receiving dialysis.<sup>5-7</sup>

Vitamin D, especially the active form 1,25-dihydroxycholecalciferol and its analogues, has traditionally been used to prevent and treat secondary hyperparathyroidism in CKD patients. However, several studies have pointed to the high prevalence of vitamin D deficiency as measured by its precursor 25-hydroxyvitamin-D (25[OH]D)<sup>8,9</sup> and suggest that, beyond its effect on parathyroid hormone (PTH) and divalent ion homeostasis, 25(OH)D levels, vitamin D replacement may affect both disease progression toward end-stage renal disease (ESRD) and survival.<sup>10-12</sup> The reasons for this effect are not yet completely understood, but it may relate to the capacity of vitamin D to promote vascular endothelial health, improve arterial dysfunction, and modulate not only the immune and the inflammatory cascade, but also the renin-angiotensin system.<sup>13</sup>

Because CKD *per se* was an independent predictor of vitamin D deficiency in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III study,<sup>14</sup> it has been hypothesized that certain conditions associated with CKD, such as urinary or dialysis protein loss or the decreased food intake, can predispose these patients to hypovitaminosis D.<sup>15</sup> For instance, peritoneal dialysis (PD) patients may have greater vitamin D losses,<sup>16,17</sup> but there is still little knowledge about other determinants of hypovitaminosis D in ESRD patients. The purpose of the present cross-sectional study was to analyze the vitamin D status of a single center in Spain, study possible determinants of vitamin D deficiency, and assess its implications on outcome.

## Patients and Methods

### Patients

This study included all prevalent patients (n = 115) on maintenance dialysis at the Severo Ochoa University Hospital, Madrid, Spain. Patients were clinically stable (mean age, 60 ± 16 years), and had a median preceding time on dialysis (vintage time) of 27.5 (12.0 to 70.5) months. All patients were invited to participate, and all accepted and

were included in the study. Recruitment and sampling were done from November 12, 2007 until December 20, 2007. Signed informed consent was obtained from all patients before inclusion in the study.

Survival was determined from the day of examination until February 15, 2009, with a median follow-up period of 413 (interquartile range, 412 to 414) days. There was no loss to follow-up of any patient.

A total of 94 (81%) underwent either conventional hemodialysis (HD; n = 61) or on-line hemodiafiltration (OL-HDF; n = 33) for at least 4 hours, 3 times a week, using ultrapure water the quality of which was evaluated monthly by the kinetic chromogenic limulus amoebocyte lysate test. The dialysate concentration of calcium was 1.75/1.5 mmol/L. Twenty-one patients (19%) were treated either by continuous ambulatory PD (n = 9) or automated PD (n = 12), using bio-compatible glucose-based and icodextrin-based solutions. The causes of ESRD were chronic glomerulonephritis (18%), interstitial nephritis (14%), polycystic kidney disease (6%), hypertensive nephroangiosclerosis (19%), diabetic nephropathy (19%), idiopathy (11%), and other causes (12%). A history of comorbidities was recorded for each patient and scored according to Charlson et al.<sup>18</sup> Thirty-two patients were diabetic (28%) and 43 patients (37%) presented a clinical history of cardiovascular disease. Sixty (53.6%) patients were taking active forms of vitamin D, including paricalcitol, alphacalcidol, or calcitriol. None of the patients were receiving any other form of vitamin D supplementation. Phosphate binders were prescribed to 95 patients (82%). Thirty-three patients (28 %) were consuming calcium-containing phosphate binders, whereas 40 (35 %) were on sevelamer, and 59 (51 %) on aluminum-containing phosphate binders. Twenty-two patients (19%) were taking calcimimetic treatment with cinacalcet.

### Biochemical Analysis and Other Measurements

Blood samples were taken from the patients in fasting condition just before the second dialysis session of the week. After 20 to 30 minutes of quiet resting in semirecumbent position, samples were taken into chilled vacutainers, placed immediately on ice, centrifuged at 4°C, and the serum stored

at  $-40^{\circ}\text{C}$  before assay. Measurements of serum creatinine, pH, Ca, P, albumin, bone alkaline phosphatase, and 25(OH)D were analyzed using certified methods at the Department of Laboratory, Severo Ochoa University Hospital, Madrid, Spain. Total Ca was corrected for serum albumin using the equation:  $\text{Calcium} = \text{Ca} + 0.8(4 - \text{albumin})$ . Serum PTH was measured by chemiluminescence (reference values for PTH: 16 to 87 pg/mL). Levels of 25(OH)D (including both 25OHD3 and 25OHD2) were determined by a commercial chemiluminescence assay (DiaSorin LIAISON, Stillwater, MN). The reference values for 25(OH)D were 8 to 60 ng/mL, and the coefficient of variation intra-assay were 7.7% to 12% at levels 5.8 to 35 ng/mL. Inter-assay coefficient of variation values were 11.6% to 25% at levels 5.8 to 35 ng/mL. An erythropoietin (EPO) resistance index (ERI) was defined as the weekly EPO dose (U/kg predialysis body weight per dose) divided by Hb level (g/dL). The so called dry body weight of the patients was measured immediately after the dialysis session.

### Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using statistical software SAS version 9.1.3 (SAS Campus Drive, Cary, NC). Normally distributed variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and non-normally distributed variables were expressed as median and range (minimum and maximum) or interquartile range (25th to 75th percentile). Also, categorical values were expressed as numbers and percentages. Statistical significance was set at the level of  $P < .05$ . Comparisons between 2 groups were assessed with the Mann-Whitney or  $\chi^2$  test. Differences among more than 2 groups were analyzed by the Kruskal-Wallis test. Because many values were not normally distributed, Spearman's rank correlation ( $\rho$ ) was used to determine univariate correlations between 25(OH)D and selected parameters. Multivariate associations were performed by multinomial logistic regression analyses when studying the determinants of 25(OH)D deficiency in the HD population. The range of deficient, insufficient, and normal vitamin D levels were established according to the current *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guidelines*<sup>19</sup> as follows: mild deficiency, 5 to 15 ng/mL; insufficiency, 15 to 30 ng/mL; normal levels,  $>30$  ng/mL. Survival analyses were made with the Kaplan-Meier survival curve or the Cox propor-

tional hazard model. The relative risks for mortality were determined by multivariate Cox regression analysis, and presented as hazard ratio (95% CI).

## Results

### General Characteristics

This study sample included 115 prevalent patients from a single center: 61 patients were maintained on conventional HD, 33 were on OL-HDF, and the remaining 21 were on PD. Baseline characteristics of these patients according to the dialysis technique are shown in Table 1. Although the patient groups had similar proportions of males, diabetes, or cardiovascular disease, PD patients tended to be younger and presented with a lower comorbidity risk and better nutritional status. Regarding the different HD techniques, OL-HDF patients were younger, presented with less comorbidities and larger percentage of fistulas than catheters. A nonsignificant trend toward longer vintage time (preceding time on dialysis) in OL-HDF patients was observed.

According to the K/DOQI guidelines,<sup>19</sup> only 7% of the patients had normal 25(OH)D levels (Fig. 1;  $>30$  ng/mL), 42% had insufficient levels (15 to 30 ng/mL), and 51% presented levels considered to be mild deficient (5 to 15 ng/mL). No patient was found with severe deficiency ( $<5$  ng/mL). The lowest levels of 25(OH)D were found in the PD patients. Interestingly, 25(OH)D levels were reduced almost by half in patients treated with conventional HD as compared with those being treated with OL-HDF (Fig. 2). As previous reports have already demonstrated that more 25(OH)D is removed by PD than by HD,<sup>16,17</sup> we focused our further analyses on the 2 HD modalities only.

### Univariate Correlates of 25(OH)D in HD Patients

We used Spearman Rank's correlation test to assess univariate correlates between 25(OH)D and selected parameters in the HD population. We did not observe any correlation with age, serum phosphorus, calcium, albumin, prealbumin, or C-reactive protein. However, 25(OH)D levels were negatively correlated with PTH (Fig. 3) and the ERI ( $\rho = -0.24$ ,  $P < .05$ ) as well, and there was a positive correlation with pH and 25(OH)D (Fig. 3). At the same time, 25(OH)D levels were more elevated in men as compared with women (16.5 [1 to 26] ng/mL versus 9.5 [6 to 16] ng/mL;  $P = .001$ ;  $n = 55/39$ ), and in

**Table 1.** General Characteristics of 115 Prevalent Dialysis Patients From a Single-Center Subdivided According to Dialysis Techniques

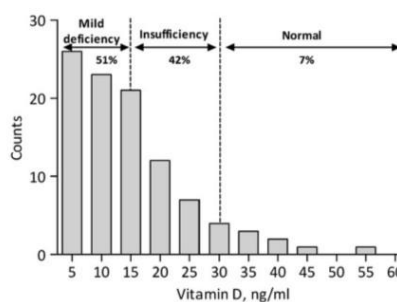
	On-line Hemofiltration	Conventional Hemodialysis	P*	Peritoneal Dialysis	P†
N	33	61		21	
Age (years)	56 (47-63)	70 (34-86)	<.001	50 (38-58)	<.001
Vintage (months)	50 (18-98)	27 (34-67)	ns	17 (6.5-44.5)	<.05
Sex (% male)	57	59	ns	76	ns
Charlson comorbidity index	6.2 ± 2.4	7.7 ± 3	<.05	4.8 ± 3	<.001
Diabetes (%)	21	31	ns	29	ns
Cardiovascular disease (%)	33	46	ns	19	ns
Weight (kg)	69 ± 14	61 ± 12	<.05	71 ± 11	<.01
Calcium (mg/dL)	9.4 ± 0.5	9.2 ± 0.6	ns	9 ± 0.5	<.05
Phosphate (mg/dl)	4.7 ± 1.4	4.3 ± 1.5	ns	4.8 ± 1.3	ns
Alkaline phosphatase (U/L)	68 (52-75)	78 (63-104)	<.05	116 (91-126)	<.001
PTH (pg/mL)	172 (65-284)	180 (105-385)	ns	321 (228-443)	ns
25 hydroxy-D <sub>3</sub> (ng/mL)	19 (13-27)	11 (6-16)	<.001	9 (6-12)	<.001
pH	7.34 ± 0.04	7.34 ± 0.05	ns	7.33 ± 0.03	ns
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.3 ± 2.2	22.6 ± 3.7	ns	23.4 ± 2.7	ns
Haemoglobin (g/dL)	12 ± 1.3	12 ± 1.3	ns	12.3 ± 1.4	ns
ERI (UIEPO/kg/week/hg)	22 ± 21	22 ± 16	ns	8 ± 5	<.01
C-reactive protein (mg/L)	5 (2-11)	8 (3-18)	ns	2 (2-8)	<.05
Albumin (g/dL)	3.7 ± 0.3	3.6 ± 0.4	ns	3.6 ± 0.4	ns
Prealbumin (g/dL)	29 ± 7	27 ± 7	<.05	31 ± 6	.05
Ca carbonat (%)	15.2	24.6	ns	47.6	<.05
Sevelamer (%)	48.5	20	<.01	57	<.005
Aluminium.pr (%)	42.4	46	ns	81	.01
Calcimimetic (%)	21	11.5	ns	38	<.05
Vitamin D Analogs (%)	48.5	51	ns	70	ns
Membrane (% High flux)	100	24	<.001	Not applicable	
Access (% A-V fistula)	76	39	<.001	Not applicable	

PTH, parathyroid hormone; ERI, EPO resistance index; ns, no significance. Data are expressed as median (range), mean ± SD, or percentage as appropriate. \*χ<sup>2</sup> comparison between on-line and conventional hemodialysis. †Kruskal Wallis comparison among the 3 dialysis techniques.

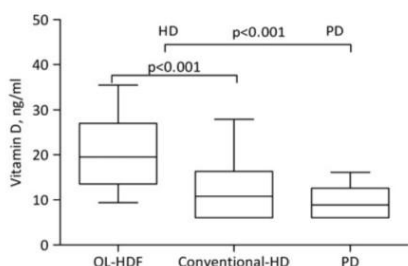
patients with low versus high Charlson comorbidity risk (16.5 [10 to 25] ng/mL versus 11.5 [6 to 17] ng/mL; P = .02; n = 52/42; high risk defined as comorbidity score ≥7).

**Determinants of 25(OH)D Deficiency in HD Patients**

Clinical and phenotypical characteristics of HD patients were analyzed according to the clinical cutoff point 15 ng/mL of 25(OH)D, a level thought to represent 25(OH)D deficiency (Table 2). The 25(OH)D deficient patients were more often women, showed higher PTH serum levels, higher Charlson comorbidity index, and a trend toward a more acidotic state. Also, patients on conventional HD were more likely to be 25(OH)D deficient as compared with OL-HDF patients. The proportion of patients having high



**Figure 1.** Distribution of vitamin D levels among 115 prevalent dialysis patients. Vertical dotted lines delineate the range of deficiency (5 to 15 ng/mL), insufficiency (>15 to 30 ng/mL), and normal (>30 ng/mL) vitamin D levels according to the current KDOQI guidelines.<sup>19</sup>



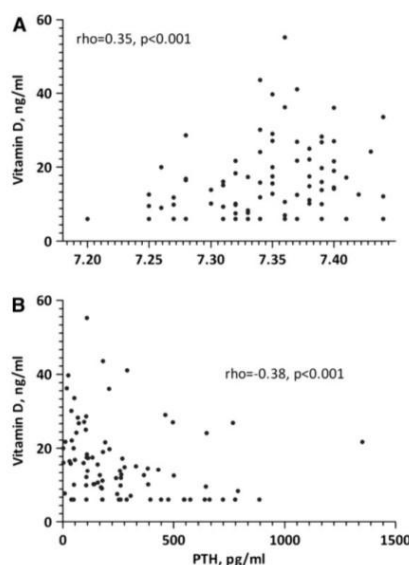
**Figure 2.** 25(OH)D levels according to dialysis technique in 115 prevalent dialysis patients. The 25(OH)D levels were lower in PD patients as compared with hemodialysis patients (on-line hemodiafiltration [OL-HDF] and conventional hemodialysis [HD] combined). At the same time, 25(OH)D levels were significantly higher in patients treated by OL-HDF as compared with those treated by conventional HD.

flux membrane was not different between the groups.

To assess whether the HD technique may relate to this insufficiency independent of confounders, we performed a logistic regression analysis with 25(OH)D deficiency as the dependent variable (Table 3). We included possible confounders such as sex, PTH, pH, and Charlson comorbidity index. Results showed that in this model female gender, pH < 7.35, and conventional HD were independently associated to bigger odds of being 25(OH)D deficient, PTH < 150 pg/mL appeared as an advantage.

### 25(OH)D and Mortality

Survival was determined after a median follow-up of 413 (412 to 414) days. In this period, 20 fatal events occurred, 18 of which affected the HD patients (both conventional HD and OL-HDF together). The causes of death were starvation (9 deaths, 50%), cardiovascular failure (5 patients, 28%), and infectious complications (4 patients, 22%). At baseline, 25(OH)D levels of those who died were significantly lower than those who survived (10 [6 to 14] ng/mL versus 16 [9 to 24] ng/mL;  $P < .01$ ). Kaplan–Meier analysis showed that 25(OH)D deficient patients were at increased risk of dying (Fig. 4). We used the Cox proportional hazards model to adjust for possible confounders in this association (Table 4). Results showed that 25(OH)D deficient patients were at



**Figure 3.** Spearman's Rank correlation test between 25(OH)D and parathyroid hormone (PTH; Panel A) and pH (Panel B).

increased risk of dying even after adjustment for age, sex, ERI, diabetes mellitus, and cardiovascular disease.

### Discussion

The present observational study underlines the high prevalence of hypovitaminosis D in dialysis patients, and its negative effect on outcome. Furthermore, our results also suggest that the different HD techniques may further influence 25(OH)D status. Specifically, OL-HDF was associated with a better preservation of the vitamin D status as compared with conventional HD, irrespective of a number of confounders. Limited by a low sample size and by the observational nature of our design, we hope to encourage further research on possible differences in vitamin D losses with respect to the various HD procedures. Should these results be confirmed in subsequent studies, it could represent a gateway toward the implementation of preventive measures against 25(OH)D losses.

To the best of our knowledge, this is the first Spanish report on the prevalence of vitamin D

**Table 2.** Clinical Characteristics of 94 Prevalent HD Patients According to the Presence or Absence of Vitamin D (25[OH]D) Deficiency

	25(OH)D < 15 ng/mL	25(OH)D > 15 ng/mL	P*
N	46	38	
Age (years)	64.5 (53-75)	60.5 (51-74)	ns
Vintage (months)	29 (15-79)	27 (13.5-95)	ns
Sex (% male)	43	76	<.005
Charlson comorbidity index	8 ± 3	6.5 ± 2	<.05
Diabetes (%)	32	23	ns
Cardiovascular disease (%)	50	31	ns
Weight (kg)	61 ± 13	68.5 ± 13	<.05
Calcium (mg/dL)	9.2 ± 0.5	9.4 ± 0.6	ns
Phosphate (mg/dL)	4.7 ± 1.6	4.4 ± 1.2	ns
Alkaline phosphatase (U/L)	85 (58.7-106.5)	69.5 (56.5-80)	ns
PTH (pg/mL)	261 (165-482)	106 (46.5-209)	<.0001
pH	7.33 ± 0.05	7.35 ± 0.04	<.05
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.7 ± 3.9	22.5 ± 2.4	ns
Haemoglobin(g/dL)	12 ± 1.3	12 ± 1.3	ns
ERI (UIEPO/kg/week/hb)	24 ± 18.8	20 ± 18	ns
C-reactive protein (mg/dL)	5 (3-14)	7 (3-16)	ns
Albumin (g/dL)	3.6 ± 0.4	3.7 ± 0.3	ns
Prealbumin (g/dL)	27 ± 7	29.5 ± 8	ns
Vit.D analogs (%)	57	37	ns
Membrane (% high)	43	63	ns
Access (% FAV)	37	71	<.01
Technique (% online)	19	55	.001

ns, no significance; PTH, parathyroid hormone; ERI, EPO resistance index.

Data are expressed as median (range), mean ± SD, or percentage as appropriate.

\*χ<sup>2</sup> comparison between patients who had normal vitamin D levels (defined as 25[OH]D >15 ng/mL) with patients who had deficiency of vitamin D (defined as 25[OH]D <15 ng/mL).

deficiency, as assessed by 25(OH)D in dialysis patients. It is especially alarming that only 7% of our prevalent dialysis patients showed normal vitamin D levels. In the general population, the status of vitamin D depends on many variables such as aging,<sup>20</sup> skin pigmentation,<sup>21</sup> sun exposure,<sup>22</sup>

**Table 3.** Odds Ratios (ORs) and 95% CI for the Presence of 25(OH)D Deficiency Among 94 Prevalent HD Patients

	Odds Ratio (95% CI)	P
Intercept		.008
Sex female	8.44 (2.05-34.62)	.003
PTH < 150 pg/mL	0.20 (0.05-0.84)	.03
PTH > 300 pg/mL	1.18 (0.22-6.30)	.8
Charlson comorbidity index > 7	2.67 (0.74-9.67)	.1
pH < 7.35 versus pH ≥ 7.35	4.12 (1.17-14.46)	.03
Conventional HD versus OL-HDF	8.35 (2.04-34.20)	.003

Output from a logistic regression analysis. The reference category for PTH value was 150 to 300 pg/mL. The adjusted r<sup>2</sup> of the model was 0.42. Vitamin D deficiency was defined as a level of 25(OH)D < 15 ng/mL.

and therefore season and dietary intake.<sup>23</sup> Thus, whereas our results are in agreement with those of other South European countries with similar ultraviolet exposure and a Mediterranean dietary pattern,<sup>11,16</sup> they are also similar to reports from the United States<sup>24</sup> and Denmark,<sup>25</sup> altogether suggesting that other factors inherent to ESRD or to the dialysis procedure may override these influences.<sup>15</sup>

In our sample population we found, not unexpectedly, that 25(OH)D levels were lower in women and in patients with history of comorbidities.<sup>11,24,26</sup> Although we measured few markers of nutritional status or dietary intake, 25(OH)D levels correlated with dry body weight, indirectly supporting the postulate that hypovitaminosis D could be, in part, a result of poor appetite in CKD.<sup>15,27,28</sup> Also, vitamin D deficiency tended to associate with a more acidotic status as acidosis can contribute to negative calcium balance and to the development of skeletal demineralization.<sup>19</sup> The mechanism behind the relationship between acidosis and low 25(OH)D levels is not clear, although some common pathway may lead to both acidosis



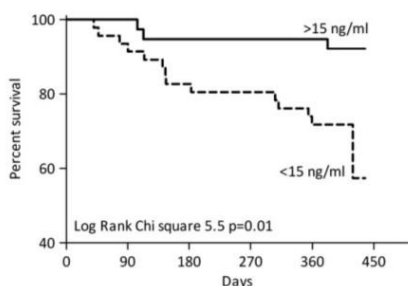


Figure 4. Kaplan-Meier according to 25(OH)D insufficiency in 115 prevalent dialysis patients.

and lower vitamin D intake or skin production.<sup>29</sup> Alternatively, acidosis itself might influence vitamin D levels through effects on 1-alpha hydroxylase activity.<sup>30</sup> However, much less is known about the regulation of vitamin D3 25-hydroxylase activity, partly because of the elusiveness of the cytochrome P450 isoforms responsible for this activity.<sup>31</sup> In this regard, correction of acidosis by oral NaHCO<sub>3</sub> treatment in HD patients increased circulating 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vit D3, but 25(OH)D levels were not measured in that study.<sup>32</sup> Finally, low levels of PTH were linked to lower odds of vitamin D deficiency, in agreement with the demonstration that the parathyroid cell has the machinery to produce vitamin D locally from its precursor 25(OH)D and therefore, the deficiency or insufficiency of 25(OH)D could have contributed to the development of secondary hyperparathyroidism.<sup>33</sup>

We also observed that patients undergoing PD showed the lowest 25(OH)D levels, linking to the various reports on increased loss of both

25(OH)D and vitamin D-binding protein in the dialysate.<sup>16,17</sup> In connection to this, our PD patients had the highest PTH levels and phosphate binders, as well as calcimimetics were more often prescribed to the PD patients than to the HD patients. However, one interesting finding in our study was that OL-HDF patients showed significantly higher 25(OH)D levels than patients treated with conventional HD. Although OL-HDF patients tended to be younger and therefore had less comorbidity and signs of better nutritional status with higher prealbumin levels, adjustment for these differences did not alter the results. Although we cannot exclude the effect of unknown or residual confounding factors like dietary intake or lifestyle factors, our study was not designed to discern how the technical differences between dialysis modalities could affect vitamin D metabolism. To the best of our knowledge, no studies have yet studied vitamin D clearance in HD patients treated with high versus low flux membranes or the effect of on-line regimes. 25(OH)D is a small sized molecule (<500 D)<sup>34</sup> that usually circulates bound to protein.<sup>35</sup> Because middle-sized protein-bound vitamins such as vitamin B12 proved to be as efficiently retained in OL-HDF as in conventional HD,<sup>36</sup> no difference in the clearance of 25(OH)D clearance between these HD techniques should, *a priori*, be expected.<sup>37</sup> Because OL-HDF has been associated to a better microinflammatory state,<sup>38</sup> a more efficient removal of uremic toxicity<sup>39,40</sup> and a lower cardiovascular incidence,<sup>41</sup> we speculate on the existence of yet unknown indirect mechanisms by which 25(OH)D levels may be raised or preserved. For instance, a better leptin removal by OL-HDF<sup>42</sup> may indirectly lead to improvement of the nutritional status through stimulation of feeding behavior and therefore favoring vitamin D intake.<sup>15,27</sup>

Finally, we could identify 25(OH)D deficiency as a mortality risk factor that persisted after adjustment of various confounders. While our results agree with big-cohort dialysis populations,<sup>10-12</sup> the magnitude of the effect in a small material like ours strengthens the putative deleterious effects of hypovitaminosis D on the patient's outcome. In the last decade, the interference of vitamin D with the cardiovascular system has emerged as one of the most intriguing research areas in cardiovascular medicine.<sup>15</sup> Our observational data makes the need for well-designed

Table 4. Adjusted Relative Risk of All-cause Mortality in 94 Prevalent HD Patients

	Hazard Ratio	P
Crude		
25(OH)D, <15 ng/mL	4.16 (1.19-14.54)	.02
Adjusted		
25(OH)D, <15 ng/mL	6.96 (1.44-33.64)	.01
Age (years)	1.05 (1.01-1.10)	.03
Sex (male)	0.38 (0.12-1.20)	.09
ERI, >20 IU/kg/week/hb	5.27 (1.37-20.31)	.01
Diabetes mellitus, present	1.20 (0.35-4.05)	.7
Cardiovascular disease, present	1.47 (0.44-4.89)	.5

studies to study dialysis-related causes of vitamin D deficiency as well as for a randomized controlled study to prove a causal relationship between hypovitaminosis D therapy and improved survival in CKD patients.

### Acknowledgments

Carolina Gracia-Iguacel was a visiting nephrologist in training at the Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, Karolinska Institutet, Sweden, coming from Severo Ochoa Hospital, Madrid, Spain. Baxter Novum is the result of an unconditional grant from Baxter Healthcare Inc to the Karolinska Institutet. The authors acknowledge the support of the Loo and Hans Ostermans foundation, Swedish Kidney Association, and Karolinska Institutets Centre for Gender Medicine.

### References

1. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164:659-663, 2004
2. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al: All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 371:2173-2182, 2008
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351:1296-1305, 2004
4. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, et al: Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 3:505-521, 2008
5. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12:2131-2138, 2001
6. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al: Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 70:771-780, 2006
7. Avesani CM, Carrero JJ, Axelsson J, et al: Inflammation and wasting in chronic kidney disease: partners in crime. *Kidney Int* 70(Suppl):S8-S13, 2006
8. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al: Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71:31-38, 2007
9. Jean G, Charra B, Chazot C: Vitamin D deficiency and associated factors in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 18:395-399, 2008
10. Wolf M, Betancourt J, Chang Y, et al: Impact of activated vitamin D and race on survival among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 19:1379-1388, 2008
11. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al: Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 75:88-95, 2009
12. Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 87:1631-1638, 2008
13. Michos ED, Melamed ML: Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:7-12, 2008
14. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, et al: Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1144-1151, 2008
15. Cuppari L, Garcia-Lopes MG: Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. *J Ren Nutr* 19:38-43, 2009
16. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, et al: Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 66:247-255, 2006
17. Shah N, Bernardini J, Piraino B: Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 25:362-366, 2005
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373-383, 1987
19. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42:S1-S201, 2003
20. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD: Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab* 71:405-413, 1990
21. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, et al: Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol* 127:536-538, 1991
22. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al: Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S). Brazil. *Osteoporos Int* 16:1649-1654, 2005
23. Vieth R, Cole DE, Hawker GA, et al: Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 55:1091-1097, 2001
24. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al: Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 72:1004-1013, 2007
25. Ewers B, Gasbjerg A, Moelgaard C, et al: Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. *Am J Clin Nutr* 87:431-437, 2008
26. Jean G, Terrat JC, Vanel T, et al: Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant* 23:3670-3676, 2008
27. Carrero JJ: Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *J Ren Nutr* 19:10-15, 2009
28. Chmielewski M, Carrero JJ, Stenvinkel P, et al: Metabolic abnormalities in chronic kidney disease that contribute to cardiovascular disease, and nutritional initiatives that may diminish the risk. *Curr Opin Lipidol* 20:3-9, 2009
29. Mak RH, Cheung W, Cone RD, et al: Mechanisms of disease: cytokine and adipokine signaling in uremic cachexia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:527-534, 2006
30. Lee SW, Russell J, Avioli LV: 25-hydroxycholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol: conversion impaired by systemic metabolic acidosis. *Science* 195:994-996, 1977
31. Prosser DE, Jones G: Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 29:664-673, 2004
32. Mak RH: Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int* 54:603-607, 1998

33. Cannata-Andia JB, Gomez Alonso C: Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 17:1875-1878, 2002
34. Chen H, McCoy LF, Schleicher RL, et al: Measurement of 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) and 25-hydroxyvitamin D2 (25OHD2) in human serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its comparison to a radioimmunoassay method. *Clin Chim Acta* 391:6-12, 2008
35. White P, Cooke N: The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab* 11:320-327, 2000
36. Fehrman-Ekholm I, Lotsander A, Logan K, et al: Concentrations of vitamin C, vitamin B12 and folic acid in patients treated with hemodialysis and on-line hemodiafiltration or hemofiltration. *Scand J Urol Nephrol* 42:74-80, 2008
37. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al: Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 63:1934-1943, 2003
38. Gil C, Lucas C, Possante C, et al: On-line haemodiafiltration decreases serum TNFalpha levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18:447-448, 2003
39. Van Tellingen A, Grooteman MP, Bartels PC, et al: Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney Int* 59:342-347, 2001
40. Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, et al: Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 20:1155-1163, 2005
41. Penne EL, Blankesdijn PJ, Bots ML, et al: Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients—the Dutch convective transport study (CONTRAST): rationale and design of a randomised controlled trial [ISRCTN38365125]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 6:8, 2005
42. Mandolfo S, Borlandelli S, Imbasciati E: Leptin and beta2-microglobulin kinetics with three different dialysis modalities. *Int J Artif Organs* 29:949-955, 2006



**ARTICULO 5 Cortisol levels are associated with mortality risk in hemodialysis patients.**

Clinical Nephrology 2014 (en prensa)

**Objetivos:**

La mortalidad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en los pacientes en diálisis, a pesar de corregir los factores cardiovasculares tradicionales (12, 13). Recientemente se ha postulado concentraciones de aldosterona y cortisol más altas podrían activar sinérgicamente el receptor mineralocorticoide , contribuyendo al aumento de eventos y de muerte cardiovascular (140). Además los niveles altos de cortisol son predictores de mortalidad en pacientes no en diálisis (141-143). El cortisol puede actuar sobre el receptor mineralocorticoide en condiciones donde hay un déficit de la enzima  $11\beta$ -HSD2, encargada de transformar cortisol a su forma inactiva cortisona, como ocurre en los pacientes en hemodiálisis (139). Nuestra hipótesis plantea que los niveles altos de cortisol en hemodiálisis pudiera ser marcador de mortalidad.

**Resultados:**

La media de niveles de cortisol fue  $16.2 \pm 6.2$  mcg/dl, siempre dentro del rango de normalidad. Se observó una correlación positiva con el parámetro de inflamación PCR (Rho = 0.26,  $p=0.027$ ) y negativa con la natremia (Rho= -0.26.  $p<0.025$ ). La PCR fue el único parámetro que se asoció de forma independiente en el análisis multivariable con niveles altos de cortisol. Los pacientes que murieron presentaron niveles de cortisol cifras significativamente más altos que los que sobrevivieron ( $19.8\pm 6.9$  vs  $15.3\pm 5.7$  mcg/dl,  $p=0.0083$ ). El análisis de supervivencia Kaplan-Meier mostró que los pacientes en el tercil superior de cortisol ( $\geq 18$  mcg/dl) tenían mayor riesgo de mortalidad. En el modelo de regresión de COX el cortisol fue un factor independiente asociado a mortalidad (HR 1.16 [1.027- 1.309]  $p=0.01$ ).





©2014 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle  
ISSN 0301-0430

DOI 10.5414/CN108311  
e-pub: ■■month ■■day, ■■year

## Cortisol levels are associated with mortality risk in hemodialysis patients

Carolina Gracia-Iguacel<sup>1,2</sup>, E■■■ González-Parra<sup>1,2,3</sup>, J■■■ Egido<sup>1,2,3</sup>,  
B■■■ Lindholm<sup>4</sup>, I■■■ Mahillo<sup>1</sup>, J■■■ J■■■ Carrero<sup>4</sup>, and A■■■ Ortiz<sup>1,2,3</sup>  
■■■Please add the firstnames of the authors.

<sup>1</sup>Renal Medicine, IIS-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid,

<sup>2</sup>Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas (IRSIN-FRIAT), Madrid,

<sup>3</sup>Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain, and

<sup>4</sup>Baxter Novum and Renal Medicine, CLINTEC, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

**Key words**  
kidney – survival –  
cortisol

**Abstract.** **Background:** End-stage renal disease (ESRD) conveys high mortality risk by complex mechanisms not fully elucidated but possibly linked to hormonal abnormalities, including cortisol. Whereas a high serum cortisol level has recently been linked with increased mortality in the general population, there is scarce information on the clinical associates and prognostic value of cortisol levels in ESRD. **Patients and methods:** Prospective study of prevalent hemodialysis patients (n = 75), mostly non-diabetic (76%), where cortisol levels were assessed and patients were afterwards followed for a median of 20 (interquartile range (IQR) 8 – 31) months. **Results:** Cortisol levels were negatively correlated with plasma sodium (Rho = -0.26, p < 0.025) and positively correlated with C-reactive protein (CRP; Rho = 0.26, p = 0.027). The association with CRP remained independent of multiple confounders. Baseline cortisol levels of those who died were higher than of those who survived (19.8 ± 6.9 vs. 15.3 ± 5.7 mcg/dL, p = 0.0083). Kaplan-Meier analysis showed that patients with cortisol levels within the highest tertile (≥ 18 mcg/dL) were at increased risk of death. Cortisol was associated with risk of death both in crude and adjusted Cox proportional hazards models (HR 1.09 (1.021 – 1.167) p = 0.011; and 1.16 (1.027 – 1.309), p = 0.01, respectively). **Conclusions:** High serum concentrations of cortisol were associated with a state of inflammation and independently identified a subgroup of chronic hemodialysis patients at a high mortality risk.

ceptor agonist effects, which are evident under conditions of 11β-HSD2 deficiency, have been related to cardiovascular events. 11β-HSD2 deficiency has been described in chronic kidney disease. In this prospective study of mortality risk factors in prevalent hemodialysis patients from a single center, high cortisol levels were independent predictors of mortality.

### Introduction

Chronic kidney disease is a public health problem associated with poor outcomes [1, 2]. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with end-stage renal disease (ESRD) [3]. Observational studies in dialysis patients have indicated that traditional cardiovascular risk factors cannot fully explain their high mortality rate [4]. Recently, it has been hypothesized that increased concentrations of both aldosterone and cortisol synergistically activate the mineralocorticoid receptor (MR) in ESRD patients [5], thus potentially increasing the incidence of cardiac events and death in dialysis patients [6].

Cortisol mediates its effects via activation of both intracellular glucocorticoid receptors (GRs) and MRs. GRs are ubiquitously expressed, but MRs are expressed only in selected tissues and at lower levels. In some sites (such as distal nephron, colon, salivary and sweat glands and vascular endothelium), MRs bind aldosterone exclusively because cortisol is excluded by local “pre-receptor” inactivation by 11β-hydroxysteroid dehydro-

Received  
February 14, 2014;  
accepted in revised form  
July 11, 2014

Correspondence to  
Carolina Gracia-Iguacel,  
MD  
Renal Medicine,  
Fundación Jiménez  
Díaz Hospital, Plaza de  
los Reyes Católicos 2,  
DP 28008, Madrid,  
Spain  
carolinagracia@fjd.es

? ■■■Summary (= part of the abstract?). High cortisol levels have recently been found to predict mortality in non-CKD individuals. Cortisol mineralocorticoid re-

genase type 2 (11 $\beta$ -HSD2), which converts cortisol to the inert 11-keto metabolite cortisone. In other sites (classically in hippocampus and also probably in myocardium, vascular smooth muscle and adipose tissue) which lack 11 $\beta$ -HSD2, cortisol occupies MRs in competition with much lower prevailing concentrations of aldosterone [7]. Thus, cortisol may act as an MR agonist, like aldosterone, in pathophysiological situations when 11 $\beta$ -HSD2 is deficient or blocked, including conditions of tissue damage or oxidative stress [8, 9]. This may be the underlying biological basis for the clinical observation of associations between higher cortisol levels and mortality, especially in chronic diseases, such as chronic heart disease, acute cardiac failure, and cardiac cachexia [10, 11, 12, 13]. These observations are the basis for the hypothesis that cortisol levels may be a novel mortality risk factor [14]. Reduced activity of 11 $\beta$ -HSD2 and an abnormal ratio of cortisol/cortisone and their metabolites are often observed in chronic kidney disease (CKD) [15]. However, there is scarce information on the clinical associates and prognostic value of cortisol levels in CKD or ESRD.

## Patients and methods

### Patients

This prospective cohort study was conducted at the Iñigo Alvarez de Toledo Kidney Foundation hemodialysis center belonging to Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, Spain. All prevalent patients (n = 75) on maintenance hemodialysis at the dialysis center were screened. Study subjects were recruited from January 1<sup>st</sup> to February 1<sup>st</sup>, 2011. The cohort has been described in more detail elsewhere [16]. Patients were clinically stable; their mean age was 64  $\pm$  13 years and median preceding time on dialysis (dialysis vintage) 26 (11 – 79) months. The study was approved by the pertinent Ethical Committee, and signed informed consent was obtained from all included patients.

The causes of ESRD were: chronic glomerulonephritis (n = 18; 24%), interstitial nephritis (n = 8; 10.7%), polycystic kidney disease (n = 8; 10.7%), vascular (n = 18; 24%), diabetic nephropathy (n = 13; 17.3%),

unknown (n = 6; 8%), and other causes (n = 4; 5.3%). Comorbidities were recorded for each patient and scored according to Davies criteria [17]. 17 patients (22.7%) were diabetic, and 35 patients (46.7%) presented a clinical history of cardiovascular disease (CVD). Vascular access was arteriovenous fistula (n = 53; 70.7%), graft (n = 17; 22.7%), or permanent catheter (n = 5; 6.7%). Dialysis therapy was performed for at least 4 hours 3  $\times$  weekly, using ultrapure water. The dialysate calcium concentration was 1.75 or 1.5 mmol/L. Adequacy of dialysis was estimated by mid-week single-pool Kt/V<sub>urea</sub> from pre- and post-dialysis blood urea nitrogen (BUN) levels and pre- and post-dialysis body weight [18]. Mean KtV<sub>urea</sub> was 1.42 (1.24 – 1.6). Membranes were high-flux polysulfone (27%), low-flux polysulfone (41%), and high-flux polynephron (32%).

Survival was determined from the day of inclusion until October 1<sup>st</sup>, 2013, with a median follow-up period of 20 (interquartile range (IQR) 8 – 31) months. No patient was lost to follow-up.

### Biochemistry

Blood samples were obtained under fasting conditions before the dialysis session between 8:00 AM and 12:00 PM. After 20 – 30 min of quiet resting in semi-recumbent position, samples were taken into chilled vacutainers, placed immediately on ice, centrifuged at 4  $^{\circ}$ C, and serum stored at –80  $^{\circ}$ C before assay. Serum creatinine, calcium (Ca), phosphate (P), albumin, intact parathyroid hormone (iPTH), alkaline phosphatase, and 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) were analyzed using certified methods at the Biochemistry Laboratory at Fundación Jiménez Díaz. Total Ca was corrected for serum albumin using the equation: Calcium (mg/dL) = Ca + 0.8 (4-albumin (g/dL)). Serum iPTH was measured by chemiluminescence (reference values: 16 – 87 pg/mL) (Eleclys-2010, Roche Diagnostics, ■■■city?, Germany). Cortisol was measured using a commercially available immunoassay in an automated analyzer (ADVIA Centaur 2003, Siemens, ■■■city?, Germany); the intra- and inter-assay coefficients of variation of this method were 3.2% and 2.9%, respectively.



### *Body composition, fluid volume parameters, and nutritional status*

Body weight, body mass index (BMI; in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), and nutritional status were assessed on a dialysis day immediately after the dialysis session. Nutritional status was assessed by bio-impedance spectroscopy using a multi-frequency analyzer (BCM, Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany). BCM was performed within 30 minutes after a dialysis session at presumed dry body weight, and the following indices derived from BCM were recorded: overhydration (OH), total body water (TBW), extracellular water (ECW), intracellular water (ICW), lean tissue mass (LTM, mainly muscle), and adipose tissue mass (ATM, mainly fat). These parameters were assessed every 6 months. Muscle wasting was defined from LTM as a reduction in muscle mass of  $\geq 5\%$  over 3 months or  $\geq 10\%$  over 6 months [19]. To avoid inter-observer variation, a single well-trained nephrologist (CG-I) performed all bioimpedance assessments. The normalized protein catabolic rate (nPCR), expressed as  $\text{g}/\text{kg}$  per day, was estimated from the  $\text{Kt}/V_{\text{urea}}$  (an index of urea removal during dialysis) and the average BUN (midweek) as follows:  $\text{nPCR} = (0.0136 \times [\text{Kt}/V_{\text{urea}} \times ([\text{pre-dialysis BUN} + \text{post-dialysis BUN}] \div 2)]) + 0.251$  [20]. In addition, blood pressure, pulse pressure, rate of dialysis ultrafiltration, inter-dialysis body weight gain, and symptoms associated with hypotension were also recorded.

### *Statistical analyses*

Statistical analyses were performed using the statistical software R (version 3.0.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Statistical significance was set at the level of  $p < 0.05$ . Normally distributed variables are expressed as mean  $\pm$  SD, and non-normally distributed variables are expressed as median and range (minimum and maximum) or interquartile range (25<sup>th</sup> – 75<sup>th</sup> percentile, IQR). Also, categorical values are expressed as number and percentage. Comparisons between two groups were assessed with the Mann-Whitney or  $\chi^2$  tests. Differences among more than two groups were analyzed by the Kruskal-

Wallis test, as many values were not normally distributed. Spearman's rank correlation ( $\rho$ ) was used to determine univariate correlations between cortisol and selected parameters. Multivariate associations were performed by multivariable logistic regression analyses when studying the determinants of higher cortisol values.

Multivariable Cox proportional hazard regression model was used to assess the association between possible risk factors and mortality risk. In order to avoid spurious associations, variables entered into the regression models were those with a significant relationship in univariate analysis ( $p \leq 0.05$ ) or a plausible biological relationship with the dependent variable. Fully adjusted and simplified logistic regression models were generated via stepwise backward elimination. The strength of model predictors is expressed using hazard ratio (HR), 95% confidence interval (95% CI), and  $p$  values. Survival analyses were made with the Kaplan-Meier survival curve. Groups were selected posthoc on the basis of the distribution of cortisol concentrations at baseline. We aimed for equal sized groups and formed tertiles for cortisol distribution ( $\leq 12.6$ ,  $12.6 - 18.0$ ,  $\geq 18.0$   $\text{mcg}/\text{dL}$ ).

## Results

### *Variables associated with high cortisol levels*

Mean cortisol concentration in studied patients was  $16.2 \pm 6.2$   $\text{mcg}/\text{dL}$ . No correlation was observed between cortisol and age, sex, serum phosphorus, calcium, albumin, pre-albumin, or Davies comorbidity score. However, cortisol levels were negatively correlated with plasma sodium (Figure 1A) ( $\text{Rho} = -0.26$ ,  $p < 0.025$ ) and positively correlated with CRP (Figure 1B) (CRP;  $\text{Rho} = 0.26$ ,  $p = 0.027$ ).

Clinical and phenotypical characteristics of hemodialysis patients were analyzed according to tertiles of cortisol distribution (Table 1). Comparison of the highest vs. the lowest cortisol tertile disclosed significantly higher CRP, and a trend towards higher percentage of fat mass, lower lean total mass, and nPCR in patients within the highest cortisol tertile (Table 1). Logistic regression anal-

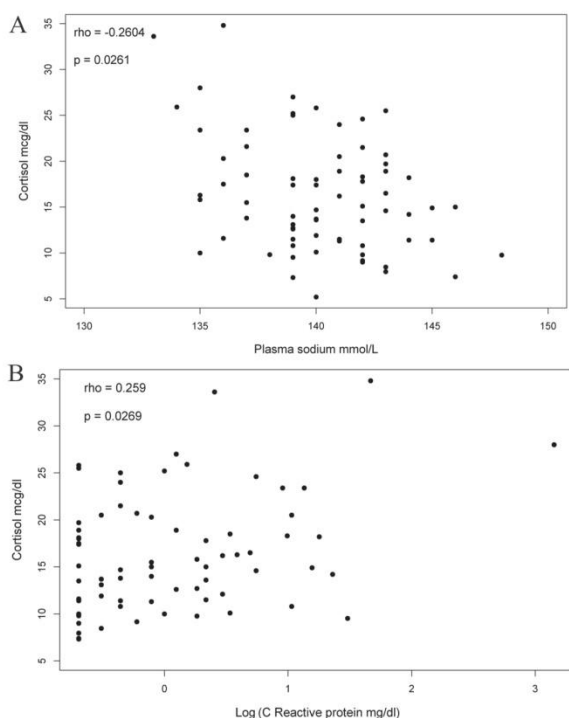


Figure 1. Serum cortisol levels versus (A) plasma sodium and (B) C-reactive protein levels, respectively, and analyses of Spearman's rank correlations.

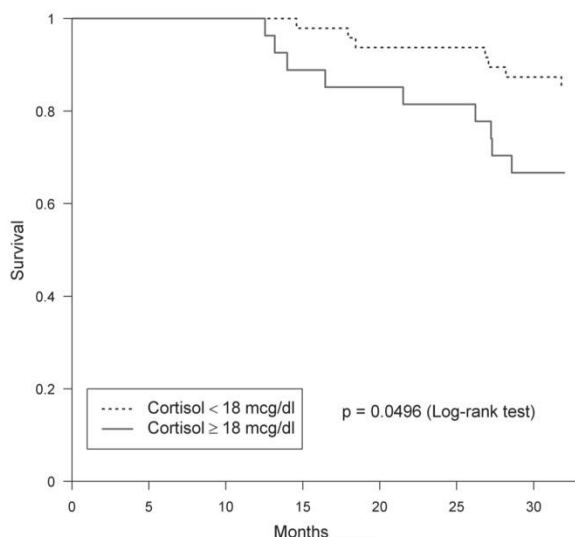


Figure 2. Kaplan – Meier curves for the time to death according to cortisol level (cut-off 18 mcg/dL, higher tertile).

ysis with the highest cortisol tertile ( $\geq 18.0$  mcg/dL) as the dependent variable (Table 2) disclosed that the association with CRP was independent of age, Davies comorbid score, or presence of cardiovascular disease, DM or history of kidney transplantation.

**Predictors of mortality: cortisol as an independent risk factor**

During a median follow-up of 620 (IQR 248 – 961) days, 16 fatal events occurred due to cardiovascular causes (n = 6), infection (n = 4), chronic disease deterioration (n = 4), neoplasia (n = 1), and unknown causes (n = 1). Baseline cortisol levels were significantly higher in those who died than in those who survived ( $19.8 \pm 6.9$  vs.  $15.3 \pm 5.7$  mcg/dL,  $p = 0.0083$ ). Despite the low number of events, Kaplan-Meier analysis showed that patients with cortisol levels in the higher tertile were at increased risk of death (Figure 2).

Univariate predictors of all-cause mortality risk were: age (HR: 1.04, 95% CI: 1.01 – 1.07;  $p = 0.01$ ) per year of increase), CVD (HR: 2.6, 95% CI: 1.18 – 5.74;  $p = 0.01$ ), cortisol (HR: 1.09, 95% CI: 1.021 – 1.16;  $p = 0.01$ ) per mcg/dL of increase), proBNP (HR: 1.007, 95% CI: 1.002 – 1.011;  $p = 0.003$ ) per pg/mL of increase), diastolic blood pressure (HR: 0.95, 95% CI: 0.917 – 0.986;  $p = 0.006$ ) per mmHg of decrease), CRP (HR: 1.18, 95% CI: 1.064 – 1.312;  $p = 0.002$ ) per mg/dL of increase), lean body mass loss (HR: 5.34, 95% CI: 1.549 – 18.46;  $p = 0.008$ ), serum creatinine (HR: 0.662, 95% CI: 0.482 – 0.909;  $p = 0.01$ ) per mg/dL of decrease), iPTH (HR: 1.002, 95% CI: 1.002 – 1.004;  $p = 0.04$ ) per pg/mL of increase), and pre-albumin (HR: 0.92, 95% CI: 0.856 – 1.00;  $p = 0.05$ ) per mg/dL of decrease).

Multivariable Cox proportional hazards models (Table 3) showed that patients with higher cortisol levels were at increased risk of dying, even after adjustment for age, CVD, serum creatinine, and iPTH.

Cortisol has a circadian rhythm. However, there were no significant differences between cortisol levels depending on the dialysis shift (8:00 AM:  $17.45 \pm 5.8$  mcg/dL (n 42) vs. 12:00 PM:  $14.7 \pm 6.4$  mcg/dL (n 33);  $p = 0.057$ ) nor between patients who

Table 1. Clinical characteristics of 75 prevalent HD patients, and when grouped according to tertiles of cortisol distribution.

	All patients (n = 75)	≤12.6 (n = 24)	12.6 – 18.0 (n = 25)	≥ 18.0 (n = 26)	p
Age	64 ± 13	62 ± 15	65 ± 14	65 ± 12	ns
Women, % (n)	55 (n = 29)	33 (n = 8)	40 (n = 10)	42 (n = 11)	ns
Vintage, months	26 (11 – 79)	37 (12 – 121)	45 (17 – 112)	28 (7 – 48)	ns
Davies comorbidity score	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
Low (< 1 criterion)	7 (n = 5)	12 (n = 3)	8 (n = 2)	0 (n = 0)	ns
Medium (1 – 2 criteria)	44 (n = 33)	48 (n = 11)	36 (n = 9)	46 (n = 12)	
High (>2 criteria)	49 (n = 37)	40 (n = 10)	56 (n = 14)	54 (n = 14)	
Hypotension, %	25 (n = 19)	41 (n = 9)	12 (n = 3)	28 (n = 7)	ns
CVD, %	47 (n = 35)	37 (n = 9)	60 (n = 15)	42 (n = 11)	ns
DM, %	24 (n = 18)	21 (n = 5)	20 (n = 5)	31 (n = 8)	ns
Transplanted, %	25 (n = 19)	25 (n = 6)	36 (n = 9)	15.4 (n = 4)	ns
Hospitalization, %	37 (n = 28)	30 (n = 6)	65 (n = 13)	41 (n = 9)	ns
Systolic blood pressure, mmHg	129 ± 24	133 ± 24	122 ± 22	133 ± 25	ns
Diastolic blood pressure, mmHg	66 ± 3.5	69 ± 16	62 ± 12	68 ± 17	ns
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26 ± 4.7	25 ± 4	28 ± 5	25 ± 4	ns
OH, L	-0.5 ± 2	0.12 ± 2.3	0.2 ± 1.7	-0.41 ± 1.9	ns
ATM, %	27.6 ± 13.1	21.9 ± 1	30.0 ± 12.8	30.0 ± 11.6	0.05
LTM, %	60 ± 17	66 ± 18	57 ± 16	57 ± 16	0.08
nPCR, g/kg/d	0.77 ± 0.3	0.86 ± 0.3	0.78 ± 0.2	0.69 ± 0.3	0.05
Albumin, g/dL	3.8 ± 0.4	3.9 ± 0.37	3.8 ± 0.41	3.8 ± 0.26	ns
Hemoglobin, g/dL	12.0 ± 1.3	12.2 ± 1.2	12.0 ± 1.2	11.8 ± 1.5	ns
Cholesterol, mg/dL	161 ± 34	158 ± 29	157 ± 38	168 ± 33	ns
Triglycerides, mg/dL	140 (102 – 211)	140 (102 – 202)	127 (99 – 211)	154 (111 – 211)	ns
proBNP, pg/mL	10100 (3480 – 25725)	6510 (2933 – 20050)	6610 (3050 – 14500)	7030 (4810 – 15500)	ns
Sodium, mEq/L	140 ± 4	141 ± 5	140 ± 3	139 ± 3	ns
C-reactive protein, mg/dL	0.9 (0.5 – 1.6)	0.6 (0.5 – 1.1)	0.9 (0.6 – 1.4)	1.1 (0.7 – 2.6)	0.03
PTH, pg/mL	217 (107 – 346)	161 (73 – 244)	250 (208 – 346)	231 (107 – 360)	ns
Calcium, mg/dL	9.1 ± 0.6	9.0 ± 0.5	9.4 ± 0.4	9.1 ± 0.6	ns
Phosphate, mg/dL	5.0 ± 1.4	5.2 ± 1.5	5.1 ± 1.1	4.8 ± 1.5	ns
Cortisol, mcg/dL	16.2 ± 6.2	9.9 ± 1.7	15.0 ± 1.6	23.0 ± 4.4	–

Data expressed as median (range), mean ± SD or percentage, as appropriate; p denotes p value for lowest vs. highest tertile; ns = not significant differences; ns = not significant (■double?); CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; PTH = parathyroid hormone; nPCR = normalized protein catabolic rate; BMI = body mass index; OH = overhydration; ATM = adipose tissue mass; LTM = lean tissue mass; nPCR = normalized protein catabolic rate; PTH = parathyroid hormone.

Table 2. Determinants of serum cortisol levels: Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) for cortisol ≥ 18 mcg/dL (highest tertile) in 75 prevalent hemodialysis patients. Output from a logistic regression analysis. Adjusted <sup>2</sup> of the model 0.11. Area under the ROC curve = 0.703.

Variable	OR (CI 95%)	p
Age (years)	1.000 (0.958 – 1.045)	0.99
Sex (women)	0.502 (0.151 – 1.614)	0.24
Transplant (have been transplanted)	0.326 (0.070 – 1.243)	0.10
Cardiovascular disease (presence)	0.503 (0.145 – 1.655)	0.26
Diabetes mellitus (presence)	1.460 (0.484 – 4.332)	0.49
C-reactive protein (mg/dL)	1.722 (1.050 – 3.193)	0.01

died in the morning shift (19.3 ± 4.3 mcg/dL (n 9)) vs. the afternoon shift (20.4 ± 9.6 mcg/dL (n 7); p = 0.78). When dialysis shift was added to the multivariable Cox proportional

hazard model, higher cortisol levels, and the other variables (age, cardiovascular disease, higher PTH levels, and lower serum creatinine) remained as independent mortality risk predictors (Table 4).

We next attempted a restrictive analysis to samples drawn at each dialysis shift, despite the risk of being under-powered. A multivariable Cox proportional hazard model showed a significant independent association between higher cortisol levels and mortality risk in the morning shift (HR: 1.19 (95% CI: 1.01 – 1.40); p = 0.037). In this model, age (HR: 1.2 (95% CI: 1.04 – 1.39; p = 0.001)), cardiovascular disease (HR: 8.8 (95% CI: 1.17 – 66.7; p = 0.012)), and higher

Table 3. Crude and adjusted hazard ratios with 95% confidence intervals (CI 95%) for all-cause mortality in 75 prevalent HD patients.

	Hazard ratio (95% CI)	p
<b>Crude</b>		
Cortisol, mcg/dL	1.09 (1.021 – 1.167)	0.011
<b>Adjusted</b>		
Cortisol, mcg/dL	1.16 (1.027 – 1.309)	0.017
Age, years	1.10 (1.01 – 1.19)	0.016
Cardiovascular disease, present	3.85 (1.049 – 14.17)	0.03
Serum creatinine, mg/dL	0.57 (0.36 – 0.90)	0.009
Parathyroid hormone, pg/mL	1.05 (1.024 – 1.087)	< 0.001

Table 4. Adjusted hazard ratios with 95% confidence intervals (CI 95%) for all-cause mortality in 75 prevalent HD patients. Addition of dialysis shift did not lead to major changes in the multivariate model.

	Hazard ratio (95% CI)	p
Cortisol, mcg/dL	1.16 (1.02 – 1.32)	0.024
Age, years	1.09 (1.01 – 1.19)	0.017
Cardiovascular disease, present	3.85 (1.048 – 14.18)	0.03
Dialysis shift	1.07 (0.27 – 4.27)	0.92
Serum creatinine, mg/dL	0.57 (0.36 – 0.90)	0.01
Parathyroid hormone, pg/mL	1.05 (1.024 – 1.087)	< 0.001

PTH levels (HR: 1.07 (95% CI: 1.02 – 1.12; p = 0.0003)) remained as independent predictors of mortality. An independent association was also observed between higher cortisol levels and mortality risk in the afternoon shift (HR: 1.14 (95% CI: 1.02 – 1.26; p = 0.02)). In this model, only lower serum creatinine (HR: 0.38 (95% CI: 0.15 – 0.93; p = 0.005)) remained also independently associated with higher mortality.

### Discussion

This observational study is, to the best of our knowledge, the first report associating cortisol levels to systemic inflammation and risk of death in non-selected, prevalent hemodialysis patients who were for the most part non-diabetic. Although limited by a small sample size, our results are in line with studies showing a direct association between cortisol and all-cause [10, 21, 22] or cardiovascular mortality [14] in the general population. In these studies, high cortisol levels have been interpreted as a reflection of acute stress [21, 22], chronic disease [10], or even as a possible biomarker of cardiovascular

death risk among persons with and without pre-existing cardiovascular disease [14].

The pathophysiological importance of glucocorticoid activity in metabolic disorders has been characterized in patients with Cushing syndrome, where chronically elevated cortisol leads to hypertension, visceral obesity, dyslipidemia, atherosclerosis, and insulin resistance [23, 24, 25, 26, 27]. CVD is the major cause of morbidity and mortality in Cushing syndrome [28], which is also characterized by a high prevalence of coronary artery calcification and atherosclerosis [29]. There is an increasing interest in the role of cortisol in cardiovascular disease. High cortisol concentrations have been reported in acute heart failure [12] and cardiac cachexia [13] and have been associated with mortality in chronic heart failure [11]. Cortisol could contribute to heart failure progression by binding to and activating cardiac MR. The seminal studies RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [30] and EPHEsus (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) [31] found a clear benefit of MR blockade in patients with low-normal plasma aldosterone levels. In experimental models with low aldosterone and renin levels, MR blockade also reduced cardiovascular damage [32, 33]. These results are consistent with the hypothesis that in the context of tissue damage, cortisol becomes a MR agonist in kidney and heart, rather than an MR antagonist as observed in healthy individuals [5]. This hypothesis may explain the activation of both vascular and myocardial MR in hypertension and heart failure and the efficacy of MR blockade despite low normal aldosterone levels [34, 35].

In hemodialysis patients, the presence of decreased levels of cortisone and an increased cortisol/cortisone ratio suggests reduced activity of 11β-HSD2 [15]. 11β-HSD2 converts cortisol, which binds to the MR, to cortisone, a metabolite without affinity for the MR. 11β-HSD2 is mainly expressed in mineralocorticoid target tissues, such as the kidney, colon, salivary and sweat glands, and vascular smooth muscle cells, thus conferring the aldosterone specificity of MR in these tissues. In the absence of 11β-HSD2, MR is overwhelmingly occupied by glucocorticoids [5]. Thus, 11β-HSD2 plays a key

role in preventing activation of the MR by cortisol. However, inflammation, hypoxia, and tissue damage decrease the expression of  $11\beta$ -HSD2 [9, 36], and this may contribute to triggering cortisol-mediated activation of the MR, thus promoting pro-inflammatory effects [37, 38] and vascular cell calcification [39].

The finding in the present study of a significant association between high cortisol levels and the inflammatory marker CRP as well as the known association between CRP and mortality may also be consistent with an alternative hypothesis: high cortisol levels may be a response to the stress caused by systemic inflammation, and, thus, inflammation may be responsible for the observed association of cortisol levels with mortality or may indirectly enhance the adverse consequences of high cortisol levels on mortality. The association between inflammation and high serum cortisol levels has been described in other systemic inflammatory diseases [40]. Inflammation is a feature of uremia [41, 42] and is a predictor of cardiovascular risk in hemodialysis patients [43]. Chronic stress and persistent inflammation result in high serum levels of ACTH and cortisol [44]. ACTH and cortisol were found to be elevated, for example, after intravenous administration of IL-1 [45] or IL-6 [46, 47]. Furthermore, inflammation can reduce  $11\beta$ -HSD2 activity and thus promote the activation of MR by cortisol, which circulates in concentrations 100- to 1000-fold higher than aldosterone [48]. In this regard, high serum cortisol was an independent predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure, particularly in the presence of oxidative stress as measured by oxLDL [49]. In the present study, cortisol was a significant and independent risk factor for mortality in the multivariate survival analyses.

High cortisol levels were associated with additional parameters that have been previously related to mortality risk [50]. Thus, patients with higher cortisol levels had a trend towards a higher percentage of fat mass and a lower percentage of lean mass and nPCR. Taken together, these observations are consistent with the previously described association of high cortisol levels and protein-energy wasting [51].

Recently, a post-hoc analysis of the 4-D study addressed the impact of aldosterone and cortisol on outcome prediction in diabetic patients on hemodialysis [6]. A weakness of the study highlighted by the authors was that a very select group of diabetic hemodialysis patients fulfilling entry criteria for a clinical trial was enrolled. This differs from the present analysis of a cohort of general stable hemodialysis patients. Thus, the studies and their results are not directly comparable. Despite these differences, the 4-D analysis also found an unadjusted association between cortisol in the highest quartile ( $> 21.1 \mu\text{g/dL}$ ) and all-cause mortality, cardiovascular events, and myocardial infarction. These results are in agreement with our findings. However, in the selected 4-D population, multiple adjustments diluted the differences. The most striking finding of the 4-D post-hoc analysis was the association between aldosterone in the highest decile with sudden death when compared to the two lowest quartiles of aldosterone as well as an association of the combined highest levels of aldosterone and cortisol (found in 3.8% of patients) with all-cause mortality when compared to the lowest combination of aldosterone-cortisol (found in 16% of patients). Since the analysis performed with cortisol was limited to quartiles, it is unclear whether the authors may have found an association between cortisol and mortality, should they have applied the same stratification criteria for cortisol as for aldosterone alone or the aldosterone-cortisol combination.

Certain limitations need to be considered in the interpretation of the present findings, starting by its observational nature, which precludes causality. In addition, this study was performed at a single dialysis center and includes a small number of subjects and events. Therefore, results should be confirmed in larger prospective cohorts. Aldosterone levels were not assessed, and lastly, although blood sampling took place between 8:00 AM and 12:00 PM in our study, serum cortisol levels are subjected to circadian variation [52] even in hemodialysis patients with a state of hypercortisolism [15, 53, 54]. In this regard, future studies should ideally draw blood at 8:00 AM.

To conclude, high serum concentrations of cortisol identified a subgroup of chronic, mostly non-diabetic hemodialysis patients at increased mortality risk. Inflammation was independently associated with high cortisol levels. Further studies are needed to confirm our observations and define the specific role of cortisol in ESRD.

### Acknowledgments

Grant support: ISCIII and FEDER funds FIS PI13/00047, ISCIII-RETIC REDinREN RD12/0021, PIE13/00051, Comunidad de Madrid/CIFRA/S2010/BMD-2378, Programa Intensificación Actividad Investigadora (ISCIII/Agencia Laín-Entralgo/CM) and the Swedish Research Council. Baxter Novum is the result of a grant from Baxter Healthcare Corporation to Karolinska Institutet. Bengt Lindholm is employed by Baxter Healthcare Corporation.

### Conflict of interest

■■■

### References

- [1] Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 659-663.
- [2] Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet.* 2008; 371: 2173-2182.
- [3] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-1305.
- [4] Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 505-521.
- [5] Funder JW. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension.* 2009; 53: 286-290.
- [6] Drechsler C, Ritz E, Tomaschitz A, Pilz S, Schönfeld S, Blouin K, Bidlingmaier M, Hammer F, Krane V, März W, Allolio B, Fassnacht M, Wanner C. Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients. *Eur Heart J.* 2013; 34: 578-587.
- [7] Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, Quinkler M, Bumke-Vogt C, Rochel M, Seidelmann D, Esperl P, Oelkers W, Bähr V. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5695-5701.
- [8] Mihailidou AS, Loan Le TY, Mardini M, Funder JW. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension.* 2009; 54: 1306-1312.
- [9] Heiniger CD, Kostadinova RM, Rochat MK, Serra A, Ferrari P, Dick B, Frey BM, Frey FJ. Hypoxia causes down-regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by induction of Egr-1. *FASEB J.* 2003; 17: 917-919.
- [10] Schoorlemmer RM, Peeters GM, van Schoor NM, Lips P. Relationships between cortisol level, mortality and chronic diseases in older persons. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71: 779-786.
- [11] Güder G, Bauersachs J, Frantz S, Weismann D, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, Störk S. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation.* 2007; 115: 1754-1761.
- [12] Connolly CK, Wills MR. Plasma "cortisol" levels in right and left ventricular failure. *J Clin Pathol.* 1969; 22: 598-601.
- [13] Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation.* 1997; 96: 526-534.
- [14] Vogelzangs N, Beekman AT, Milaneschi Y, Bandinelli S, Ferrucci L, Penninx BW. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4959-4964.
- [15] N'Gankam V, Uehlinger D, Dick B, Frey BM, Frey FJ. Increased cortisol metabolites and reduced activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 2002; 61: 1859-1866.
- [16] Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez-Gómez MV, Mahillo I, Egido J, Ortiz A, Carrero JJ. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrología.* 2013; 33: 495-505.
- [17] Fried L, Bernardini J, Piraino B. Comparison of the Charlson Comorbidity Index and the Davies score as a predictor of outcomes in PD patients. *Perit Dial Int.* 2003; 23: 568-573.
- [18] Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4: 1205-1213.
- [19] Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Treviño-Becerra A, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73: 391-398.

- [20] Jindal KK, Goldstein MB. Urea kinetic modeling in chronic hemodialysis: Benefits, problems, and practical solutions. *Semin Dial.* 1988; 1: 82-85.
- [21] Marklund N, Peltonen M, Nilsson TK, Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. *J Intern Med.* 2004; 256: 15-21.
- [22] Rotman-Pikielny P, Roash V, Chen O, Limor R, Siern N, Gur HG. Serum cortisol levels in patients admitted to the department of medicine: Prognostic correlations and effects of age, infection, and comorbidity. *Am J Med Sci.* 2006; 332: 61-67.
- [23] Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 1059-1066.
- [24] Small GR, Hadoke PW, Sharif J, Dover AR, Armour D, Kenyon CJ, Gray GA, Walker BR. Preventing local regeneration of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enhances angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 12165-12170.
- [25] Hautanen A, Rääkkönen K, Adlercreutz H. Associations between pituitary-adrenocortical function and abdominal obesity, hyperinsulinaemia and dyslipidaemia in normotensive males. *J Intern Med.* 1997; 241: 451-461.
- [26] Walker BR, Phillips DI, Noon JP, Panarelli M, Andrew R, Edwards HV, Holton DW, Seckl JR, Webb DJ, Watt GC. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 1998; 31: 891-895.
- [27] Filipovský J, Ducimetière P, Eschwège E, Richard JL, Rosselin G, Claude JR. The relationship of blood pressure with glucose, insulin, heart rate, free fatty acids and plasma cortisol levels according to degree of obesity in middle-aged men. *J Hypertens.* 1996; 14: 229-235.
- [28] Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag.* 2005; 1: 291-299.
- [29] Neary NM, Booker OJ, Abel BS, Mata JR, Muldoon N, Sinaï N, Pettigrew RI, Nieman LK, Gharib AM. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of non-invasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 2045-2052.
- [30] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341: 709-717.
- [31] Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1309-1321.
- [32] Nagata K, Obata K, Xu J, Ichihara S, Noda A, Kimata H, Kato T, Izawa H, Murohara T, Yokota M. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension.* 2006; 47: 656-664.
- [33] Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation.* 2003; 108: 1831-1838.
- [34] Funder JW. RALES, EPHEsus and redox. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 93: 121-125.
- [35] Li JM, Gall NP, Grieve DJ, Chen M, Shah AM. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. *Hypertension.* 2002; 40: 477-484.
- [36] Pélissier MA, Muller C, Hill M, Morfin R. Protection against dextran sodium sulfate-induced colitis by dehydroepiandrosterone and 7alpha-hydroxydehydroepiandrosterone in the rat. *Steroids.* 2006; 71: 240-248.
- [37] Rickard AJ, Young MJ. Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease. *J Mol Endocrinol.* 2009; 42: 449-459.
- [38] Krug AW, Allenhöfer L, Monticone R, Spinetti G, Gekle M, Wang M, Lakatta EG. Elevated mineralocorticoid receptor activity in aged rat vascular smooth muscle cells promotes a proinflammatory phenotype via extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase and epidermal growth factor receptor-dependent pathways. *Hypertension.* 2010; 55: 1476-1483.
- [39] Jaffe IZ, Tintut Y, Newjell BG, Demer LL, Mendelsohn ME. Mineralocorticoid receptor activation promotes vascular cell calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 799-805.
- [40] Straub RH, Vogl D, Gross V, Lang B, Schölmerich J, Andus T. Association of humoral markers of inflammation and dehydroepiandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 2197-2202.
- [41] Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial.* 2010; 23: 498-509.
- [42] Meuwese CL, Stenvinkel P, Dekker FW, Carrero JJ. Monitoring of inflammation in patients on dialysis: forewarned is forearmed. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7: 166-176.
- [43] Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kayser GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 469-476.
- [44] Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1481-1486.
- [45] Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science.* 1987; 238: 522-524.
- [46] Perlstein RS, Whinall MH, Abrams JS, Mougey EH, Neta R. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology.* 1993; 132: 946-952.
- [47] Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pi-

- tuitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 1690-1694.
- [48] *Funder JW.* Is aldosterone bad for the heart? *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15: 139-142.
- [49] *Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, Horie M.* Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circ Heart Fail.* 2009; 2: 608-615.
- [50] *Carvero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kayser G, Mitch WE, Price SR, Wanner C, Wang AY, ter Wee P, Franch HA.* Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013; 23: 77-90.
- [51] *Friedl KE, Moore RJ, Hoyt RW, Marchitelli LJ, Martinez-Lopez LE, Askew EW.* Endocrine markers of semistarvation in healthy lean men in a multistressor environment. *J Appl Physiol* (1985). 2000; 88: 1820-1830.
- [52] *Ivić MA, Micić M, Stefanović V.* [Diurnal rhythm of cortisol and aldosterone plasma levels in patients with chronic renal insufficiency]. *Srp Arh Celok Lek.* 1996; 124: 115-119.
- [53] *Letizia C, Mazzaferro S, De Ciocchis A, Cerci S, Morabito S, Cinotti GA, Scavo D.* Effects of haemodialysis session on plasma beta-endorphin, ACTH and cortisol in patients with end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol.* 1996; 30: 399-402.
- [54] *Raff H, Trivedi H.* Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocr Connect.* 2012; 2: 23-31.



## **5 DISCUSIÓN**



## 5 DISCUSIÓN

Reportamos por primera vez la prevalencia, en torno al 40% del DPE, definido por los nuevos criterios diagnósticos, en una población española de hemodiálisis. Esta prevalencia es discretamente inferior a otros estudios europeos o americanos que definieron la malnutrición según niveles de albúmina, escala malnutrición inflamación score (MIS) o VGS: un 74% en pacientes en hemodiálisis europeos del estudio CONTRAST (149), un 38% en 331 pacientes de EEUU (150) o un 39% en 221 pacientes en el norte de Europa en hemodiálisis (19). Existen datos similares en diálisis peritoneal con un 65% en 199 pacientes en diálisis peritoneal en Brasil (4). En España, hace 20 años, se observó que el 65% de 29 pacientes en hemodiálisis presentaban malnutrición proteica calórica, definida con otros criterios de medidas antropométricas, proteínas viscerales como la albúmina, la nPCR y la ingesta proteica (33). En ese mismo año, el Estudio Cooperativo de Nutrición en hemodiálisis analizó la malnutrición en 761 pacientes en hemodiálisis según parámetros antropométricos y marcadores bioquímicos (albúmina, transferrina, recuento de linfocitos) y concluyó que la prevalencia de malnutrición moderada-severa era del 52% en hombres y del 46% en mujeres (151). Estos resultados son similares a los obtenidos en esta tesis, pero ninguno de los estudios precedentes analizó el impacto de esa malnutrición en la mortalidad.

En un segundo paso, analizamos la progresión de la malnutrición, según los criterios de DPE. Un abordaje interesante y que constituye la esencia del concepto de DPE es el estudio de cambios en el tiempo (dinámicos) en la masa muscular, puesto que un análisis estático puede infraestimar la prevalencia de DPE. En esta tesis analizamos primero el DPE de forma estática al inicio y posteriormente se añadieron criterios dinámicos en las visitas sucesivas. Al añadir el criterio dinámico de pérdida de masa muscular, la prevalencia de DPE aumentó significativamente. El criterio dinámico de pérdida de masa muscular aportó una información mayor que los datos de CBM e IMC, que no variaron considerablemente.

Hemos también observado una evolución de los parámetros bioquímicos y antropométricos, que aunque sin llegar a cumplir los criterios de ISRNM, alerta de la progresión de la malnutrición. Entre los parámetros bioquímicos, el descenso de prealbúmina se observa durante el primer año y precede al descenso de las cifras de albúmina. Estos datos van en

línea con los trabajos que sugieren que la prealbúmina (proteína transportadora de tiroxina/proteína ligada a retinol), al tener una vida media más corta que la albúmina, es un indicador más precoz de desnutrición proteica (51, 152). Tanto la albúmina como la prealbúmina se consideran buenos biomarcadores de malnutrición y se han relacionado con mortalidad en población en diálisis (55, 56).

Otro parámetro bioquímico de malnutrición y masa muscular es la creatinina plasmática (58). En esta tesis, la creatinina plasmática desciende progresiva y significativamente durante los dos primeros años y se acompaña de un descenso significativo en la masa muscular medida por bioimpedancia (LTM) al final del seguimiento. En nuestra observación, el descenso de la creatinina plasmática antecede en varios meses a la pérdida de masa muscular valorada mediante LTM, y la tendencia individual al descenso nos parece de gran valor diagnóstico.

La asociación entre sobrecarga de volumen y malnutrición ha sido descrita previamente (153), aunque más en los pacientes en diálisis peritoneal, que en hemodiálisis. En esta tesis la sobrehidratación (OH) postdiálisis fue un factor de riesgo de DPE basal y además aumentó progresivamente en las sucesivas visitas. La medida de sobrehidratación indica el exceso de agua extracelular. Hay distintas fórmulas para expresar la sobrehidratación como el ángulo de fase (154), la relación entre ECW/TBW (64) o el cociente ECW/ICW (63). Recientemente se ha propuesto una nueva fórmula para el cálculo de sobrehidratación, dado que el paciente en hemodiálisis sufre tanto cambios de volumen como de localización entre los diferentes compartimentos. Esta fórmula mide el ratio entre exceso de agua extracelular y el peso seco (ECW/body weight) (155). Tal concepto es importante, ya que los pacientes urémicos malnutridos tienen, por definición, un IMC más bajo, lo que implica tener menos tejido adiposo (FAT) y menos tejido muscular (LTM). Hay que recordar que existe agua intra y extracelular tanto en el compartimento FAT como en el LTM, aunque en distinta proporción. En el análisis univariable, tener baja el agua extracelular e intracelular supuso un factor de riesgo para la presencia de malnutrición. Sin embargo, en el análisis multivariable, fue el indicador OH (exceso de agua extracelular sobre el peso del paciente) el que se asoció a mayor riesgo de malnutrición y el cociente agua extracelular/agua intracelular resultó ser incluso un factor de protección, como ya se ha demostrado en estudios previos (64). El

---

cociente agua extracelular/agua intracelular no es un buen indicador de sobrehidratación ya que no tiene en cuenta la variabilidad entre los compartimentos FAT y LTM.

Otro factor asociado independientemente a malnutrición en nuestro estudio fue el índice de resistencia a EPO. En los últimos años ha crecido el interés por la relación entre diálisis, inflamación, malnutrición y baja respuesta a EPO. La presencia de altos niveles de marcadores inflamatorios y de parámetros bioquímicos de malnutrición (albúmina y prealbúmina bajas) se asocia con baja respuesta a EPO (156).

Por último, estudiamos si la malnutrición según los criterios ISRNM pudiera ser un buen marcador de mortalidad en nuestra población. No se observó asociación entre DPE y mortalidad, confirmando el resultado del estudio CONTRAST (149), donde parámetros nutricionales individuales, como albúmina y creatinina plasmática, eran factores independientes asociados a mortalidad con igual fuerza y magnitud que la combinación de una batería de determinaciones (149). En nuestra población, el único marcador de malnutrición de entre los criterios ISRNM que se asoció con mortalidad fue la pérdida de masa muscular. Un IMC  $<23 \text{ kg/m}^2$  o un CBM bajo no se asociaron con mortalidad quizás por no ser buenos indicadores de masa muscular o grasa en hemodiálisis (67).

Por ello, en el siguiente trabajo nos propusimos analizar en las detalle la capacidad del IMC para reflejar un exceso de grasa corporal en el paciente en diálisis. En el segundo trabajo observamos que la obesidad diagnosticada como IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$ , no identificaba correctamente como obesos a una proporción considerable de pacientes que sin embargo presentaba un exceso de grasa en su composición corporal y, por lo tanto, eran obesos según criterios OMS. Estos resultados expanden un trabajo precedente de EEUU con 77 pacientes (67), y evidencian en población de diálisis resultados similares a los de estudios comunitarios (157), donde un IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$  tiene un alta especificidad pero baja sensibilidad para detectar un exceso de grasa. Esta tesis pone también de manifiesto la utilidad del pliegue cutáneo para la diagnosticar obesidad en el paciente renal. Esta simple medición antropométrica tiene una buena correlación con DEXA en esta tesis y en estudios precedentes, tanto en pacientes en prediálisis como en diálisis (67, 158-160). A pesar de tener como ventaja el bajo coste y facilidad, requiere de personal entrenado ya que está

sujeto a variabilidad inter e intraobservador, lo que dificulta cuantificar cambios en el tiempo. Medir pliegues cutáneos en el paciente obeso mórbido es difícil. Dado que un IMC  $<30 \text{ kg/m}^2$  no excluyó la presencia de obesidad en diálisis, decidimos clasificar a la población en dos categorías: obesidad manifiesta y obesidad subclínica. Todos los pacientes obesos según el IMC presentaban un exceso del porcentaje de grasa corporal, pero un porcentaje alto de población con un IMC normal presentaba también obesidad medida por composición de grasa. Los pacientes que entraban dentro de la categoría de obesidad subclínica eran pacientes mayores, con mayor comorbilidad, menos masa muscular y fuerza muscular comparados con los pacientes con obesidad manifiesta. Los pacientes con obesidad manifiesta estaban mejor nutridos, presentaban una mejor puntuación en VGS y mayor cantidad de grasa y de músculo. Nuestros resultados apoyan la hipótesis que postula que la mayor supervivencia de pacientes con un alto IMC se explicaría por una mayor masa muscular (161).

En el trabajo siguiente, esta tesis analiza la deficiencia específica de vitamina D y la influencia de las diferentes técnicas de diálisis sobre los niveles de vitamina D. Nos llamó la atención que sólo el 7% de los pacientes prevalentes en diálisis en nuestro centro tuviesen los niveles normales de 25OH vitamina D. Nuestros resultados corroboran pues la alta prevalencia de hipovitaminosis D observada en otros países del Sur de Europa, supuestamente con una exposición al sol y una dieta mediterránea muy parecida (162, 163). Dado que países del norte de Europa, como Dinamarca (164) y Estados Unidos (165), han observado prevalencias similares, habría que buscar factores inherentes al paciente ERC o al procedimiento de diálisis que pudieran contribuir (138). En nuestra población encontramos que los niveles de 25OH vitamina D eran más bajos en las mujeres y en los pacientes con mayor riesgo de comorbilidad, como ya se ha visto en estudios anteriores (162, 165, 166). Aunque en este grupo no teníamos datos suficientes del estado nutricional y de la ingesta de alimentos, hubo una correlación positiva entre los niveles de 25OH vitamina D y el peso, planteando que otra posible causa de la hipovitaminosis D podría ser una menor ingesta por disminución del apetito en los pacientes (138, 167). Además, el déficit de vitamina D se asoció a acidosis. La acidosis contribuye al balance negativo de  $\text{Ca}^{2+}$  y a desmineralización progresiva de los huesos (168). Por último, niveles bajos de PTH se asociaron a un bajo riesgo de déficit de vitamina D. Esto parece lógico puesto que la vitamina D activa baja la secreción de PTH. De

hecho, el rango de la normalidad de la 25 OH vitamina D se definió en base a los niveles de PTH asociados, y por ello el déficit o insuficiencia de 25 OH vitamina D pudiera contribuir al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (169).

En esta tesis, observamos que los pacientes en diálisis peritoneal presentaron los niveles más bajos de 25 OH vitamina D, posiblemente secundario a la pérdida de 25 OH vitamina D unida a proteínas por el líquido de diálisis (163, 170). En este sentido observamos que los pacientes en diálisis peritoneal presentaron las cifras de PTH más altas, y tuvieron una mayor prescripción de quelantes de fósforo y calcimiméticos que los pacientes de HD. Aunque los pacientes en OL-HDF eran más jóvenes (y por ello con menor riesgo de comorbilidad y mejor estado nutricional), OL-HDF fue un factor independiente asociado al déficit de vitamina D. Aunque no podemos excluir que otros factores residuales de confusión como la ingesta, dieta o actividades de la vida diaria puedan explicar estas diferencias, especulamos sobre el posible impacto de la técnica de transporte convectivo sobre el aclaramiento de la vitamina D. La 25 OH vitamina D es una molécula de tamaño pequeño (<500 D) (171) pero que circula fundamentalmente unida a proteínas (172). Basándonos en lo documentado hasta ahora en la literatura nefrológica, *a priori*, no parece probable que haya una diferencia en el aclaramiento de 25 OH vitamina D entre HD convencional y OL-HDF (173). Por otra parte la técnica OL-HDF se ha asociado a menor inflamación sistémica (174), mejor aclaramiento de tóxicas urémicas (115, 175) y menor incidencia de eventos cardiovasculares (176), por lo que no podemos descartar mecanismos indirectos desconocidos que expliquen los niveles más altos de 25 OH vitamina D en los pacientes en OL-HDF. Por ejemplo, un mejor aclaramiento de la molécula leptina en OL-HDF (177), podría mejorar el estado nutricional al estimular el apetito y con ello favorecer la ingesta de vitamina D (138, 167). Por último, a pesar de contar con un tamaño muestral pequeño y un corto período de seguimiento, el déficit de 25 OH vitamina D resultó ser un factor de riesgo de mortalidad (133, 178). En la última década, la interacción entre el sistema cardiovascular y la vitamina D ha pasado a ser uno de los temas de mayor discusión y estudio en el área cardiovascular. Nuestro estudio señala la necesidad de estudios mejor diseñados para el análisis de las posibles causas de déficit de vitamina D y de estudios randomizados que aborden la posible relación causal entre la hipovitaminosis D, su tratamiento y la mejor supervivencia de los pacientes IRCT.

A pesar de los progresos en las técnicas de diálisis, la expectativa de vida de los pacientes en diálisis es todavía menor respecto a los pacientes no urémicos y muchos de los síntomas persisten e incluso progresan durante la terapia renal sustitutiva (179, 180). La búsqueda de nuevas toxinas urémicas en la última década se convierte en uno de los principales objetivos para comprender las causas y disminuir la alta mortalidad de nuestros pacientes (173). Recientemente se ha descrito un aumento de metabolitos de cortisol en pacientes en hemodiálisis, secundario al déficit de  $11\beta$ -HSD2 (139). El popular estudio 4D observó una asociación entre eventos cardiovasculares y muerte súbita y niveles concomitantemente más altos de aldosterona y de cortisol (146). Esta tesis describe por primera vez en la literatura una asociación entre niveles altos de cortisol con un estado de inflamación y con mortalidad en pacientes prevalentes en diálisis. A pesar de ser una muestra pequeña, nuestros resultados corroboran los hallazgos de otros estudios en la población general, donde los niveles altos de cortisol se asocian con mayor mortalidad cardiovascular y global.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que los glucocorticoides podrían tener acciones sobre el sistema cardiovascular se clasifican en:

- a) Efectos “indirectos”: En el Síndrome de Cushing, el exceso de cortisol produce alteraciones metabólicas que causan hipertensión, aumento de obesidad visceral, dislipemia, aterosclerosis y resistencia a la insulina, todos ellos bien conocidos como factores de riesgo cardiovascular tradicionales (181-185).
- b) Efectos “directos”: las cifras elevadas de cortisol se asocian a mortalidad en pacientes con cardiopatía crónica, fallo cardíaco agudo y caquexia cardíaca (141-143). De hecho los estudios RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) (186) y EPHEsus (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) (187) encontraron un beneficio cardiovascular del bloqueo del receptor mineralocorticoide en situaciones donde los pacientes presentaban niveles de aldosterona y renina normales, incluso bajos. En modelos experimentales se observó una reducción del riesgo cardiovascular con el bloqueo del receptor mineralocorticoide en presencia de niveles bajos de renina y aldosterona (188, 189). Estas observaciones llevaron a hipotetizar que en el tejido cardíaco o renal dañado, el cortisol actuaría como un agonista del receptor mineralocorticoide, en lugar de ser un antagonista receptor mineralocorticoide como



ocurre en los individuos sanos (140). Esta hipótesis podría explicar el beneficio del bloqueo receptor mineralocorticoide en presencia de aldosterona normal o baja, dado que los receptor mineralocorticoide del endotelio vascular y del miocardio durante la hipertensión y la cardiopatía crónica serían activados por el cortisol, que no sería degradado por la 11 $\beta$ -HSD2 (190, 191).

En los pacientes en hemodiálisis, la presencia de bajos niveles de cortisona e incremento del ratio cortisol/cortisona sugiere una reducción de la actividad de la 11 $\beta$ -HSD2 (139). La 11 $\beta$ -HSD2 transforma el cortisol, que puede unirse al receptor mineralocorticoide, en cortisona, un metabolito sin afinidad por receptor mineralocorticoide. La 11 $\beta$ -HSD2 sólo se halla en tejidos específicos como riñón, colon, glándula sudorípara, salival y células del endotelio vascular. En estos tejidos la aldosterona activa el receptor mineralocorticoide, causando efectos mineralocorticoides. En ausencia de 11 $\beta$ -HSD2, el cortisol puede ocupar los receptor mineralocorticoide, ya que esta enzima, al procesar el cortisol, juega un papel clave en la prevención de la activación de los receptor mineralocorticoide por glucocorticoides (140). Sin embargo, en situaciones de inflamación, hipoxia o daño tisular hay disminuye la expresión de 11 $\beta$ -HSD2 (192, 193), lo que facilitaría la activación de receptor mineralocorticoide por el cortisol, promoviendo acciones proinflamatorias (194, 195), daño vascular y calcificación (196).

La asociación entre inflamación y niveles altos de cortisol que observamos en el estudio se ha descrito en otras enfermedades inflamatorias crónicas (197). La inflamación está presente en la enfermedad renal crónica (198, 199) y es un factor de riesgo para mortalidad cardiovascular (200). Situaciones de estrés crónico o de inflamación persistente aumentan la secreción de ACTH y por ende de cortisol (201). La administración intravenosa de IL1 (202) o IL6 (203, 204) sube la ACTH y el cortisol. En presencia de inflamación la menor actividad 11 $\beta$ -HSD2 favorecería la ocupación de receptor mineralocorticoide por cortisol, cuya concentración en la circulación es 200-1000 veces mayor que la de aldosterona (205). En pacientes con cardiopatía, las cifras elevadas de cortisol son un factor de riesgo de mortalidad y el riesgo aumenta en presencia de estrés oxidativo (oxLDL) (206). Finalmente, observamos que niveles elevados de cortisol se asocian a otros parámetros nutricionales relacionados previamente con mortalidad (207). Los pacientes con altos niveles de cortisol

presentaron una tendencia a mayor masa grasa y menor porcentaje de músculo, además de una menor nPCR. Estas observaciones apoyan estudios previos que sugieren que el cortisol participa del proceso de DPE (100, 208).

## **6 CONCLUSIONES**



---

## 6.- CONCLUSIONES

1. El síndrome DPE es altamente prevalente en la ERCT. Un 40% de los pacientes en HD presentan DPE según los criterios de la ISRNM. La pérdida de masa muscular refleja el desgaste que sufren los pacientes en HD y se asocia a un mayor riesgo de mortalidad.
2. El síndrome DPE no es un concepto estático y su prevalencia aumenta durante el seguimiento.
3. Más de la mitad de los pacientes con ERCT presentan obesidad en ausencia de un IMC elevado. La obesidad subclínica se asocia a menos masa muscular, edad avanzada y mayor comorbilidad, mientras que los pacientes con un IMC alto se asocia a mejor estado nutricional y mayor masa muscular, fenotipo que podría explicar el fenómeno de la “obesidad paradójica” de los pacientes en diálisis.
4. La hipovitaminosis D es muy frecuente en HD y se asocia con mayor mortalidad. La técnica de diálisis se asocia con los niveles de vitamina D: La OL-HDF se asocia a niveles de 25OH vitamina D más altos.
5. Los niveles de cortisol superiores a 18 mcg/dl se asocian con mayor mortalidad en los pacientes en HD por lo que el cortisol puede constituir un nuevo biomarcador de riesgo vital en estos pacientes.



---

## 6. - CONCLUSIONS

6. PEW syndrome was highly prevalent in MHD patients. 40% of MHD patients present PEW according to the criteria of ISRN. The loss of muscle mass over time reflects the wasting suffered by MHD patients and is associated with greater mortality.
7. PEW syndrome has a dynamic character and its prevalence increases during the follow-up.
8. More than half of patients with ESRD are obese in absence of an elevated BMI. Subclinical obesity is associated with reduced muscle mass, older and greater comorbidity, whereas patients with higher BMI is associated with better nutritional status and increased muscle mass, phenotype that may explain the phenomenon of "obesity paradox" in MHD patients.
9. Hypovitaminosis D is common in MHD patients and is associated with increased mortality. The dialysis technique has an impact in vitamin D levels: The OL-HDF is associated with 25OH vitamin D levels higher
10. High serum concentrations of cortisol ( $\geq 18$  mcg/dl) are associated with mortality in MHD patients. Cortisol can be a new biomarker of mortality risk in MHD patients.





## **7 BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFIA

1. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Mechanisms of disease: Cytokine and adipokine signaling in uremic cachexia. *Nature clinical practice Nephrology*. 2006 Sep;2(9):527-34. PubMed PMID: 16941045.
2. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17 Suppl 11:28-31. PubMed PMID: 12386254.
3. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003 Nov;42(5):864-81. PubMed PMID: 14582032.
4. Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, Riella MC, Olandoski M, Martins C, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2011 Mar;21(2):176-83. PubMed PMID: 21193323.
5. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Brandts H, van Manen JG, Krediet RT, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2009 Mar;89(3):787-93. PubMed PMID: 19144733.
6. Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, Heimbürger O, Axelsson J, Barany P, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010 Feb;25(2):562-8. PubMed PMID: 19762603.
7. Duenhas MR, Draibe SA, Avesani CM, Sesso R, Cuppari L. Influence of renal function on spontaneous dietary intake and on nutritional status of chronic renal insufficiency patients. *European journal of clinical nutrition*. 2003 Nov;57(11):1473-8. PubMed PMID: 14576761.
8. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis ERA. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17 Suppl 7:7-15. PubMed PMID: 12386205.
9. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011 Jul;26(7):2082-6. PubMed PMID: 21551086.
10. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2004 Apr 1;8(2):118-29. PubMed PMID: 19379407.
11. C M Avesani JJC, J Axelsson, A R Qureshi, B Lindholm, P Stenvinkel. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: Partners in crime. *Kidney international*. 2006;70:S8-S13.
12. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 2002 Dec 19;347(25):2010-9. PubMed PMID: 12490682.

13. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008 Mar;3(2):505-21. PubMed PMID: 18184879.
14. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, Wong C, Kestenbaum B, Seliger S, et al. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002 Aug;40(2):307-14. PubMed PMID: 12148103.
15. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998 Nov;32(5):834-41. PubMed PMID: 9820457.
16. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001 Dec;38(6):1343-50. PubMed PMID: 11728973.
17. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney international*. 2008 Feb;73(4):391-8. PubMed PMID: 18094682.
18. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Avesani CM, Suliman ME, Kato S, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *The American journal of clinical nutrition*. 2007 Mar;85(3):695-701. PubMed PMID: 17344489.
19. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Barany P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clinical nutrition*. 2008 Aug;27(4):557-64. PubMed PMID: 18538898.
20. Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Dalboni MA, Colugnati FA, Cuppari L. Decreased resting energy expenditure in non-dialysed chronic kidney disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004 Dec;19(12):3091-7. PubMed PMID: 15507474.
21. Carrero JJ, Nakashima A, Qureshi AR, Lindholm B, Heimbürger O, Barany P, et al. Protein-energy wasting modifies the association of ghrelin with inflammation, leptin, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2011 Apr;79(7):749-56. PubMed PMID: 21178976.
22. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Feldman L, Averbukh Z, et al. Longitudinal study of leptin levels in chronic hemodialysis patients. *Nutrition journal*. 2011;10:68. PubMed PMID: 21676262. Pubmed Central PMCID: 3132708.
23. Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F, Catalano F, Finocchiaro P, Cutrupi S, et al. Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2005 Jan;15(1):125-30. PubMed PMID: 15648021.
24. Iglesias P, Diez JJ, Fernandez-Reyes MJ, Codoceo R, Alvarez-Fidalgo P, Bajo MA, et al. Serum ghrelin concentrations in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *Clinical endocrinology*. 2006 Jan;64(1):68-73. PubMed PMID: 16402931.
25. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2010 Apr;91(4):1128S-32S. PubMed PMID: 20181807.
26. Verzola D, Procopio V, Sofia A, Villaggio B, Tarroni A, Bonanni A, et al. Apoptosis and myostatin mRNA are upregulated in the skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2011 Apr;79(7):773-82. PubMed PMID: 21228768.

27. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. Wasting in chronic kidney disease. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2011 Mar;2(1):9-25. PubMed PMID: 21475675. Pubmed Central PMCID: 3063874.
28. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney international*. 1994 Sep;46(3):830-7. PubMed PMID: 7996804.
29. Marcén R NJ, Teruel JL y cols. Pérdidas de aminoácidos y membranas de hemodiálisis. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 1994;14 (Supl 2):95-9.
30. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney international*. 2005 Apr;67(4):1216-33. PubMed PMID: 15780075.
31. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E, Jr., Owen W, Jr., Lowrie EG, Glasscock RJ, et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Seminars in dialysis*. 2000 May-Jun;13(3):163-75. PubMed PMID: 10833777.
32. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002 Jan;13 Suppl 1:S28-36. PubMed PMID: 11792759.
33. V.Lorenzo EdB, D. Henández , et al. Desnutrición calórica-proteica en hemidálisis crónica. Utilidad y limitaciones de la tasa de catabolismo proteico. 1994;XIV. (Supl 2):119-25.
34. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2009 Feb;53(2):298-309. PubMed PMID: 19070949.
35. Miyamoto T, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P, et al. Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation, and survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. May;6(5):1001-8. PubMed PMID: 21350111.
36. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. A composite score of protein-energy nutritional status predicts mortality in haemodialysis patients no better than its individual components. *Nephrol Dial Transplant*. Jun;26(6):1962-7. PubMed PMID: 20947533.
37. Tabibi H, As'habi A, Heshmati BN, Mahdavi-Mazdeh M, Hedayati M. Prevalence of protein-energy wasting and its various types in Iranian hemodialysis patients: a new classification. *Ren Fail*.34(10):1200-5. PubMed PMID: 23002898.
38. Tsai HB, Chen PC, Liu CH, Hung PH, Chen MT, Chiang CK, et al. Association of hepatitis C virus infection and malnutrition-inflammation complex syndrome in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. Mar;27(3):1176-83. PubMed PMID: 21896499.
39. Fiedler R, Dorligjav O, Seibert E, Ulrich C, Markau S, Girndt M. Vitamin D deficiency, mortality, and hospitalization in hemodialysis patients with or without protein-energy wasting. *Nephron Clin Pract*.119(3):c220-6. PubMed PMID: 21832848.
40. Leal VO, Moraes C, Stockler-Pinto MB, Lobo JC, Farage NE, Velarde LG, et al. Is a body mass index of 23 kg/m(2) a reliable marker of protein-energy wasting in hemodialysis patients? *Nutrition*. Oct;28(10):973-7. PubMed PMID: 22503532.
41. Vasselai P, Kamimura MA, Bazanelli AP, Pupim LB, Avesani CM, da Mota Ribeiro FS, et al. Factors associated with body-fat changes in prevalent peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2008 Jul;18(4):363-9. PubMed PMID: 18558301.

42. Chung SH, Han DC, Noh H, Jeon JS, Kwon SH, Lindholm B, et al. Risk factors for mortality in diabetic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. Nov;25(11):3742-8. PubMed PMID: 20466690.
43. Wang AY, Sea MM, Tang N, Lam CW, Chan IH, Lui SF, et al. Energy intake and expenditure profile in chronic peritoneal dialysis patients complicated with circulatory congestion. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1179-84. PubMed PMID: 19776138.
44. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Law MC, Li PK. Geriatric nutritional risk index as a screening tool for malnutrition in patients on chronic peritoneal dialysis. *J Ren Nutr*. Jan;20(1):29-37. PubMed PMID: 19596587.
45. Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, Riella MC, Olandoski M, Martins C, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*. Mar;21(2):176-83. PubMed PMID: 21193323.
46. Koo HM, Do HM, Kim EJ, Lee MJ, Shin DH, Kim SJ, et al. Elevated osteoprotegerin is associated with inflammation, malnutrition and new onset cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Atherosclerosis*. Dec;219(2):925-30. PubMed PMID: 22015178.
47. Campos SR, Gusmao MH, Almeida AF, Pereira LJ, Sampaio LR, Medeiros JM. [Nutritional status and food intake of continuous peritoneal dialysis patients with and without secondary hyperparathyroidism]. *J Bras Nefrol*. Jun;34(2):170-7. PubMed PMID: 22850919. Estado nutricional e ingestao alimentar de pacientes em dialise peritoneal continua com e sem hiperparatireoidismo secundario.
48. Martin-del-Campo F, Batis-Ruvalcaba C, Gonzalez-Espinoza L, Rojas-Campos E, Angel JR, Ruiz N, et al. Dietary micronutrient intake in peritoneal dialysis patients: relationship with nutrition and inflammation status. *Perit Dial Int*. Mar-Apr;32(2):183-91. PubMed PMID: 21804135.
49. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007 May;22 Suppl 2:ii45-87. PubMed PMID: 17507426.
50. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clinical nutrition*. 2009 Aug;28(4):401-14. PubMed PMID: 19535181.
51. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010 Feb;21(2):223-30. PubMed PMID: 20075063.
52. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, McAllister CJ, Alcorn H, Jr., Kopple JD, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005 Sep;20(9):1880-8. PubMed PMID: 15956056.
53. Lacson E, Jr., Ikizler TA, Lazarus JM, Teng M, Hakim RM. Potential impact of nutritional intervention on end-stage renal disease hospitalization, death, and treatment costs. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2007 Nov;17(6):363-71. PubMed PMID: 17971308.
54. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007 Sep;18(9):2583-91. PubMed PMID: 17656473.

55. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1996 May;7(5):728-36. PubMed PMID: 8738808.
56. Mittman N, Avram MM, Oo KK, Chattopadhyay J. Serum prealbumin predicts survival in hemodialysis and peritoneal dialysis: 10 years of prospective observation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001 Dec;38(6):1358-64. PubMed PMID: 11728975.
57. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, Lukowsky LR, Krishnan M, Kovesdy CP, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *American journal of epidemiology*. 2012 Apr 15;175(8):793-803. PubMed PMID: 22427612. Pubmed Central PMCID: 3390012.
58. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney international*. 2004 Nov;66(5):2054-60. PubMed PMID: 15496179.
59. Streja E, Kovesdy CP, Molnar MZ, Norris KC, Greenland S, Nissenson AR, et al. Role of nutritional status and inflammation in higher survival of African American and Hispanic hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011 Jun;57(6):883-93. PubMed PMID: 21239093. Pubmed Central PMCID: 3081903.
60. Antunes AA, Delatim Vannini F, de Arruda Silveira LV, Martin LC, Barretti P, Caramori JC. Influence of protein intake and muscle mass on survival in chronic dialysis patients. *Renal failure*. 2010;32(9):1055-9. PubMed PMID: 20863209.
61. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, Ginsberg N, Goodkin DA, Pifer T, et al. Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2010 Jul;20(4):224-34. PubMed PMID: 20060319.
62. Sanchez-Iglesias A, Fernandez-Lucas M, Teruel JL. The electrical basis of bioimpedance. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2012;32(2):133-5. PubMed PMID: 22466260.
63. St-Onge MP, Wang Z, Horlick M, Wang J, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry lean soft tissue hydration: independent contributions of intra- and extracellular water. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2004 Nov;287(5):E842-7. PubMed PMID: 15238354.
64. Chamney PW, Kramer M, Rode C, Kleinekofort W, Wizemann V. A new technique for establishing dry weight in hemodialysis patients via whole body bioimpedance. *Kidney international*. 2002 Jun;61(6):2250-8. PubMed PMID: 12028467.
65. Piccoli A, Italian C-BIASG. Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patients with different hydration status. *Kidney international*. 2004 Mar;65(3):1050-63. PubMed PMID: 14871426.
66. Campbell KL, Ash S, Davies PS, Bauer JD. Randomized controlled trial of nutritional counseling on body composition and dietary intake in severe CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008 May;51(5):748-58. PubMed PMID: 18436085.
67. Agarwal R, Bills JE, Light RP. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the "obesity paradox?". *Hypertension*. 2010 Nov;56(5):893-900. PubMed PMID: 20876448.

68. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of Body Mass Index with Outcomes in Patients with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014 Mar 20. PubMed PMID: 24652789.
69. Ahima RS, Lazar MA. Physiology. The health risk of obesity--better metrics imperative. *Science*. 2013 Aug 23;341(6148):856-8. PubMed PMID: 23970691.
70. Leal VO, Moraes C, Stockler-Pinto MB, Lobo JC, Farage NE, Velarde LG, et al. Is a body mass index of 23 kg/m(2) a reliable marker of protein-energy wasting in hemodialysis patients? *Nutrition*. 2012 Oct;28(10):973-7. PubMed PMID: 22503532.
71. Lim S, Kim JH, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park YJ, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes care*. 2010 Jul;33(7):1652-4. PubMed PMID: 20460442. Pubmed Central PMCID: 2890376.
72. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney international*. 2003 Mar;63(3):793-808. PubMed PMID: 12631061.
73. Beddhu S. The body mass index paradox and an obesity, inflammation, and atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease. *Seminars in dialysis*. 2004 May-Jun;17(3):229-32. PubMed PMID: 15144550.
74. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2010 Jun;21(6):345-52. PubMed PMID: 20223680. Pubmed Central PMCID: 2880185.
75. Carrero JJ, Cordeiro AC, Lindholm B, Stenvinkel P. The emerging pleiotrophic role of adipokines in the uremic phenotype. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2010 Jan;19(1):37-42. PubMed PMID: 19823084.
76. Witasap A, Carrero JJ, Heimbürger O, Lindholm B, Hammarqvist F, Stenvinkel P, et al. Increased expression of pro-inflammatory genes in abdominal subcutaneous fat in advanced chronic kidney disease patients. *Journal of internal medicine*. 2011 Apr;269(4):410-9. PubMed PMID: 21054584.
77. Carvalho LK, Barreto Silva MI, da Silva Vale B, Bregman R, Martucci RB, Carrero JJ, et al. Annual variation in body fat is associated with systemic inflammation in chronic kidney disease patients Stages 3 and 4: a longitudinal study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012 Apr;27(4):1423-8. PubMed PMID: 21825305.
78. Gotoh H, Gohda T, Tanimoto M, Gotoh Y, Horikoshi S, Tomino Y. Contribution of subcutaneous fat accumulation to insulin resistance and atherosclerosis in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009 Nov;24(11):3474-80. PubMed PMID: 19535435.
79. Odamaki M, Furuya R, Ohkawa S, Yoneyama T, Nishikino M, Hishida A, et al. Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1999 Oct;14(10):2427-32. PubMed PMID: 10528668.
80. Ramos LF, Shintani A, Ikizler TA, Himmelfarb J. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008 Mar;19(3):593-9. PubMed PMID: 18256365. Pubmed Central PMCID: 2391046.



81. Cordeiro AC, Qureshi AR, Lindholm B, Amparo FC, Tito-Paladino-Filho A, Perini M, et al. Visceral fat and coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013 Nov;28 Suppl 4:iv152-9. PubMed PMID: 23832273.
82. Leal VO, Stockler-Pinto MB, Farage NE, Aranha LN, Fouque D, Anjos LA, et al. Handgrip strength and its dialysis determinants in hemodialysis patients. *Nutrition*. 2011 Nov-Dec;27(11-12):1125-9. PubMed PMID: 21454052.
83. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, Soher B, Sakkas GK, Kent-Braun JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney international*. 2003 Jan;63(1):291-7. PubMed PMID: 12472795.
84. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis*. 3rd ed ed. Philadelphia etc.: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. XVIII, 734 p. p.
85. Molfino A, Heymsfield SB, Zhu F, Kotanko P, Levin NW, Dwyer T, et al. Prealbumin is associated with visceral fat mass in patients receiving hemodialysis. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2013 Nov;23(6):406-10. PubMed PMID: 23623396.
86. Rao M, Sharma M, Juneja R, Jacob S, Jacob CK. Calculated nitrogen balance in hemodialysis patients: influence of protein intake. *Kidney international*. 2000 Jul;58(1):336-45. PubMed PMID: 10886580.
87. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovesdy CP, Mak RH, et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2011 Jul;7(7):369-84. PubMed PMID: 21629229. Pubmed Central PMCID: 3876473.
88. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nature clinical practice Nephrology*. 2007 Jul;3(7):383-92. PubMed PMID: 17592471.
89. Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD, Cockram DB, Dwyer JT, Kusek JW, et al. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002 Feb;39(2):245-56. PubMed PMID: 11840364.
90. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, et al. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney international*. 2004 Feb;65(2):597-605. PubMed PMID: 14717930.
91. Raj DS, Oladipo A, Lim VS. Amino Acid and protein kinetics in renal failure: an integrated approach. *Seminars in nephrology*. 2006 Mar;26(2):158-66. PubMed PMID: 16530607.
92. Raj DS, Welbourne T, Dominic EA, Waters D, Wolfe R, Ferrando A. Glutamine kinetics and protein turnover in end-stage renal disease. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2005 Jan;288(1):E37-46. PubMed PMID: 15265763.
93. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, dePascale E, Giordano G, Infantone L, et al. Increased albumin and fibrinogen synthesis in hemodialysis patients with normal nutritional status. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001 Feb;12(2):349-54. PubMed PMID: 11158225.
94. Kaysen GA, Schoenfeld PY. Albumin homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney international*. 1984 Jan;25(1):107-14. PubMed PMID: 6727122.
95. Raj DS, Dominic EA, Wolfe R, Shah VO, Bankhurst A, Zager PG, et al. Coordinated increase in albumin, fibrinogen, and muscle protein synthesis during hemodialysis: role of cytokines. *American*

journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2004 Apr;286(4):E658-64. PubMed PMID: 14722024.

96. Siewert E, Muller-Esterl W, Starr R, Heinrich PC, Schaper F. Different protein turnover of interleukin-6-type cytokine signalling components. *European journal of biochemistry / FEBS*. 1999 Oct 1;265(1):251-7. PubMed PMID: 10491180.

97. Raj DS, Boivin MA, Dominic EA, Boyd A, Roy PK, Rihani T, et al. Haemodialysis induces mitochondrial dysfunction and apoptosis. *European journal of clinical investigation*. 2007 Dec;37(12):971-7. PubMed PMID: 18036031.

98. Raj DS, Dominic EA, Pai A, Osman F, Morgan M, Pickett G, et al. Skeletal muscle, cytokines, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Kidney international*. 2005 Nov;68(5):2338-44. PubMed PMID: 16221238.

99. Raj DS, Moseley P, Dominic EA, Onime A, Tzamaloukas AH, Boyd A, et al. Interleukin-6 modulates hepatic and muscle protein synthesis during hemodialysis. *Kidney international*. 2008 May;73(9):1054-61. PubMed PMID: 18288103.

100. Price SR, England BK, Bailey JL, Van Vreede K, Mitch WE. Acidosis and glucocorticoids concomitantly increase ubiquitin and proteasome subunit mRNAs in rat muscle. *The American journal of physiology*. 1994 Oct;267(4 Pt 1):C955-60. PubMed PMID: 7943291.

101. Raff H, Trivedi H. Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocrine connections*. 2013 Mar 1;2(1):23-31. PubMed PMID: 23781315. Pubmed Central PMCID: 3680964.

102. Letizia C, Mazzaferro S, De Ciocchis A, Cerci S, Morabito S, Cinotti GA, et al. Effects of haemodialysis session on plasma beta-endorphin, ACTH and cortisol in patients with end-stage renal disease. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1996 Oct;30(5):399-402. PubMed PMID: 8936630.

103. Ginn HE, Frost A, Lacy WW. Nitrogen balance in hemodialysis patients. *The American journal of clinical nutrition*. 1968 May;21(5):385-93. PubMed PMID: 5649456.

104. Tepper T, van der Hem GK, Tuma GJ, Arisz L, Donker AJ. Loss of amino acids during hemodialysis: quantitative and qualitative investigations. *Clinical nephrology*. 1978 Jul;10(1):16-20. PubMed PMID: 699394.

105. Marcén R MdRR, Teruel JL y cols. Malnutrición proteica y pérdidas de aminoácidos durante la hemodiálisis. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 1985;5:51-5.

106. Kopple JD, Swendseid ME, Shinaberger JH, Umezawa CY. The free and bound amino acids removed by hemodialysis. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*. 1973;19:309-13. PubMed PMID: 4722748.

107. Navarro JF, Mora C, Leon C, Martin-Del Rio R, Macia ML, Gallego E, et al. Amino acid losses during hemodialysis with polyacrylonitrile membranes: effect of intradialytic amino acid supplementation on plasma amino acid concentrations and nutritional variables in nondiabetic patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2000 Mar;71(3):765-73. PubMed PMID: 10702171.

108. Gutierrez A, Bergstrom J, Alvestrand A. Protein catabolism in sham-hemodialysis: the effect of different membranes. *Clinical nephrology*. 1992 Jul;38(1):20-9. PubMed PMID: 1499165.

109. Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker TF, 3rd. The effect of membrane biocompatibility on plasma beta 2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1996 Mar;7(3):472-8. PubMed PMID: 8704114.

110. Traut M, Haufe CC, Eismann U, Deppisch RM, Stein G, Wolf G. Increased binding of beta-2-microglobulin to blood cells in dialysis patients treated with high-flux dialyzers compared with low-flux membranes contributed to reduced beta-2-microglobulin concentrations. Results of a cross-over study. *Blood purification*. 2007;25(5-6):432-40. PubMed PMID: 17957097.
111. Merello Godino JI, Rentero R, Orlandini G, Marcelli D, Ronco C. Results from EuCliD (European Clinical Dialysis Database): impact of shifting treatment modality. *The International journal of artificial organs*. 2002 Nov;25(11):1049-60. PubMed PMID: 12487392.
112. Schoels M, Jahn B, Hug F, Deppisch R, Ritz E, Hansch GM. Stimulation of mononuclear cells by contact with cuprophan membranes: further increase of beta 2-microglobulin synthesis by activated late complement components. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1993 Apr;21(4):394-9. PubMed PMID: 8465819.
113. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, Pedrini L, Agliata S, Lucchi L, et al. Effect of high-flux dialysis on the anaemia of haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000 Sep;15(9):1399-409. PubMed PMID: 10978398.
114. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney international*. 2006 Jun;69(11):2087-93. PubMed PMID: 16641921.
115. Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, Bekers O, Menheere P, Hover L, et al. Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005 Jun;20(6):1155-63. PubMed PMID: 15784639.
116. Ding F, Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Michelsen A, et al. Online hemodiafiltration versus acetate-free biofiltration: a prospective crossover study. *Artificial organs*. 2002 Feb;26(2):169-80. PubMed PMID: 11879247.
117. Schiff H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *European journal of medical research*. 2007 Jan 31;12(1):26-33. PubMed PMID: 17363355.
118. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Asproni E, Ledebio I, Cossu M, et al. Predilution haemofiltration--the Second Sardinian Multicentre Study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001 Jun;16(6):1207-13. PubMed PMID: 11390722.
119. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15 Suppl 1:43-8. PubMed PMID: 10737166.
120. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Giungi S, Panocchia N, Rossi Fanelli F, et al. Switch from bicarbonate hemodialysis to hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate (HFR): effects on nutritional status, microinflammation, and beta-microglobulin. *Artificial organs*. 2005 Mar;29(3):259-63. PubMed PMID: 15725229.
121. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood purification*. 2002;20(4):357-63. PubMed PMID: 12169845.
122. Fehrman-Ekholm I, Lotsander A, Logan K, Dunge D, Odar-Cederlof I, Kallner A. Concentrations of vitamin C, vitamin B12 and folic acid in patients treated with hemodialysis and on-line

- hemodiafiltration or hemofiltration. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2008;42(1):74-80. PubMed PMID: 18210337.
123. Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2009 Aug;90(2):407-14. PubMed PMID: 19535427. Pubmed Central PMCID: 2709314.
124. Herselman M, Esau N, Kruger JM, Labadarios D, Moosa MR. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition*. 2010 Jan;26(1):10-32. PubMed PMID: 20005464.
125. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S. Changes in the clinical condition of haemodialysis patients. *Journal of nephrology*. 1999 Jul-Aug;12 Suppl 2:S82-91. PubMed PMID: 10688406.
126. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Kronenberg F, Anker SD, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients. *Seminars in nephrology*. 2006 Mar;26(2):118-33. PubMed PMID: 16530605.
127. Chmielewski M, Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Berglund L, et al. Temporal discrepancies in the association between the apoB/apoA-I ratio and mortality in incident dialysis patients. *Journal of internal medicine*. 2009 Jun;265(6):708-16. PubMed PMID: 19298498.
128. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2154-69. PubMed PMID: 14581387.
129. Navab KD, Elboudwarej O, Gharif M, Yu J, Hama SY, Safarpour S, et al. Chronic inflammatory disorders and accelerated atherosclerosis: chronic kidney disease. *Current pharmaceutical design*. 2011;17(1):17-20. PubMed PMID: 21222643.
130. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international*. 1999 May;55(5):1899-911. PubMed PMID: 10231453.
131. Drechsler C, Grootendorst DC, Pilz S, Tomaschitz A, Krane V, Dekker F, et al. Wasting and sudden cardiac death in hemodialysis patients: a post hoc analysis of 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011 Oct;58(4):599-607. PubMed PMID: 21820222.
132. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Jr., et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005 Apr;16(4):1115-25. PubMed PMID: 15728786.
133. Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chan IH, Lui SF, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*. 2008 Jun;87(6):1631-8. PubMed PMID: 18541550.
134. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney international*. 2007 Jan;71(1):31-8. PubMed PMID: 17091124.

135. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, et al. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney international*. 1999 Jun;55(6):2169-77. PubMed PMID: 10354266.
136. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008 Jan;11(1):7-12. PubMed PMID: 18090651.
137. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, Mao SS, Gao YL, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008 Jul;3(4):1144-51. PubMed PMID: 18417740. Pubmed Central PMCID: 2440286.
138. Cuppari L, Garcia-Lopes MG. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2009 Jan;19(1):38-43. PubMed PMID: 19121769.
139. N'Gankam V, Uehlinger D, Dick B, Frey BM, Frey FJ. Increased cortisol metabolites and reduced activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients on hemodialysis. *Kidney international*. 2002 May;61(5):1859-66. PubMed PMID: 11967038.
140. Funder JW. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension*. 2009 Feb;53(2):286-90. PubMed PMID: 19139379.
141. Marklund N, Peltonen M, Nilsson TK, Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. *Journal of internal medicine*. 2004 Jul;256(1):15-21. PubMed PMID: 15189361.
142. Rotman-Pikielny P, Roash V, Chen O, Limor R, Stern N, Gur HG. Serum cortisol levels in patients admitted to the department of medicine: Prognostic correlations and effects of age, infection, and comorbidity. *The American journal of the medical sciences*. 2006 Aug;332(2):61-7. PubMed PMID: 16909051.
143. Schoorlemmer RM, Peeters GM, van Schoor NM, Lips P. Relationships between cortisol level, mortality and chronic diseases in older persons. *Clinical endocrinology*. 2009 Dec;71(6):779-86. PubMed PMID: 19226268.
144. Vogelzangs N, Beekman AT, Milaneschi Y, Bandinelli S, Ferrucci L, Penninx BW. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010 Nov;95(11):4959-64. PubMed PMID: 20739384. Pubmed Central PMCID: 2968721.
145. Ivic MA, Micic M, Stefanovic V. [Diurnal rhythm of cortisol and aldosterone plasma levels in patients with chronic renal insufficiency]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 1996 May-Jun;124(5-6):115-9. PubMed PMID: 9102829. Ispitivanje dnevnog ritma nivoa kortizola i aldosterona u plazmi bolesnika s hronicnom insuficijencijom bubrega.
146. Drechsler C, Ritz E, Tomaschitz A, Pilz S, Schonfeld S, Blouin K, et al. Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients. *European heart journal*. 2013 Feb;34(8):578-87. PubMed PMID: 23211232. Pubmed Central PMCID: 3578266.
147. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006 May;17(5):1453-9. PubMed PMID: 16597682.
148. Ejerblad E, Forede CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006 Jun;17(6):1695-702. PubMed PMID: 16641153.
149. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP, Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, et al. A composite score of protein-energy nutritional status predicts mortality in haemodialysis

patients no better than its individual components. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011 Jun;26(6):1962-7. PubMed PMID: 20947533.

150. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 Aug;80(2):299-307. PubMed PMID: 15277149.

151. Marcen R, Teruel JL, de la Cal MA, Gamez C. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Spanish Cooperative Study of Nutrition in Hemodialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997 Nov;12(11):2324-31. PubMed PMID: 9394319.

152. Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clinical chemistry*. 2006 Dec;52(12):2281-5. PubMed PMID: 17068165.

153. Espinosa Cuevas MA, Navarrete Rodriguez G, Villeda Martinez ME, Atilano Carsi X, Miranda Alatraste P, Tostado Gutierrez T, et al. Body fluid volume and nutritional status in hemodialysis: vector bioelectric impedance analysis. *Clinical nephrology*. 2010 Apr;73(4):300-8. PubMed PMID: 20353738.

154. Piccoli A, Pillon L, Favaro E. Asymmetry of the total body water prediction bias using the impedance index. *Nutrition*. 1997 May;13(5):438-41. PubMed PMID: 9225336.

155. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Muller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *The American journal of clinical nutrition*. 2007 Jan;85(1):80-9. PubMed PMID: 17209181.

156. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC, et al. Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013 Jul;28(7):1936-45. PubMed PMID: 23045431. Pubmed Central PMCID: 3707522.

157. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International journal of obesity*. 2010 May;34(5):791-9. PubMed PMID: 20125098.

158. Heimbürger O, Qureshi AR, Blaner WS, Berglund L, Stenvinkel P. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000 Dec;36(6):1213-25. PubMed PMID: 11096047.

159. Kamimura MA, Avesani CM, Cendoroglo M, Canziani ME, Draibe SA, Cuppari L. Comparison of skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of body fat in patients on long-term haemodialysis therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003 Jan;18(1):101-5. PubMed PMID: 12480966.

160. Hoogeveen EK, Halbesma N, Rothman KJ, Stijnen T, van Dijk S, Dekker FW, et al. Obesity and mortality risk among younger dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012 Feb;7(2):280-8. PubMed PMID: 22223612. Pubmed Central PMCID: 3280032.

161. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003 Sep;14(9):2366-72. PubMed PMID: 12937315.

162. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2009 Jan;75(1):88-95. PubMed PMID: 18843258.
163. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, Tam P, Memmos DE, Katopodis KP, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clinical nephrology*. 2006 Oct;66(4):247-55. PubMed PMID: 17063991.
164. Ewers B, Gasbjerg A, Moelgaard C, Frederiksen AM, Marckmann P. Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. *The American journal of clinical nutrition*. 2008 Feb;87(2):431-7. PubMed PMID: 18258635.
165. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney international*. 2007 Oct;72(8):1004-13. PubMed PMID: 17687259.
166. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008 Nov;23(11):3670-6. PubMed PMID: 18579534.
167. Carrero JJ. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2009 Jan;19(1):10-5. PubMed PMID: 19121763.
168. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201. PubMed PMID: 14520607.
169. Cannata-Andia JB, Gomez Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002 Nov;17(11):1875-8. PubMed PMID: 12401838.
170. Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2005 Jul-Aug;25(4):362-6. PubMed PMID: 16022093.
171. Chen H, McCoy LF, Schleicher RL, Pfeiffer CM. Measurement of 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) and 25-hydroxyvitamin D2 (25OHD2) in human serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its comparison to a radioimmunoassay method. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2008 May;391(1-2):6-12. PubMed PMID: 18279671.
172. White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2000 Oct;11(8):320-7. PubMed PMID: 10996527.
173. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney international*. 2003 May;63(5):1934-43. PubMed PMID: 12675874.
174. Gil C, Lucas C, Possante C, Jorge C, Gomes F, Candeias M, et al. On-line haemodiafiltration decreases serum TNFalpha levels in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003 Feb;18(2):447-8. PubMed PMID: 12543911.

175. Van Tellingen A, Grooteman MP, Bartels PC, Van Limbeek J, Van Guldener C, Wee PM, et al. Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2001 Jan;59(1):342-7. PubMed PMID: 11135089.
176. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nube MJ, et al. Effect of increased convective clearance by on-line hemodiafiltration on all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients - the Dutch CONvective TRANsport STudy (CONTRAST): rationale and design of a randomised controlled trial [ISRCTN38365125]. *Current controlled trials in cardiovascular medicine*. 2005 May 20;6(1):8. PubMed PMID: 15907201. Pubmed Central PMCID: 1156925.
177. Mandolfo S, Borlandelli S, Imbasciati E. Leptin and beta2-microglobulin kinetics with three different dialysis modalities. *The International journal of artificial organs*. 2006 Oct;29(10):949-55. PubMed PMID: 17211816.
178. Wolf M, Betancourt J, Chang Y, Shah A, Teng M, Tamez H, et al. Impact of activated vitamin D and race on survival among hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008 Jul;19(7):1379-88. PubMed PMID: 18400938. Pubmed Central PMCID: 2440300.
179. Port FK. Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney international*. 1994 Dec;46(6):1728-37. PubMed PMID: 7700033.
180. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001 Jun;16(6):1120-9. PubMed PMID: 11390709.
181. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatric nephrology*. 2012 Jul;27(7):1059-66. PubMed PMID: 21744056.
182. Small GR, Hadoke PW, Sharif I, Dover AR, Armour D, Kenyon CJ, et al. Preventing local regeneration of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enhances angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005 Aug 23;102(34):12165-70. PubMed PMID: 16093320. Pubmed Central PMCID: 1189304.
183. Hautanen A, Raikonen K, Adlercreutz H. Associations between pituitary-adrenocortical function and abdominal obesity, hyperinsulinaemia and dyslipidaemia in normotensive males. *Journal of internal medicine*. 1997 Jun;241(6):451-61. PubMed PMID: 10497620.
184. Walker BR, Phillips DI, Noon JP, Panarelli M, Andrew R, Edwards HV, et al. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 1998 Apr;31(4):891-5. PubMed PMID: 9535410.
185. Filipovsky J, Ducimetiere P, Eschwege E, Richard JL, Rosselin G, Claude JR. The relationship of blood pressure with glucose, insulin, heart rate, free fatty acids and plasma cortisol levels according to degree of obesity in middle-aged men. *Journal of hypertension*. 1996 Feb;14(2):229-35. PubMed PMID: 8728301.
186. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *The New England journal of medicine*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. PubMed PMID: 10471456.
187. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21. PubMed PMID: 12668699.



188. Nagata K, Obata K, Xu J, Ichihara S, Noda A, Kimata H, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension*. 2006 Apr;47(4):656-64. PubMed PMID: 16505208.
189. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*. 2003 Oct 14;108(15):1831-8. PubMed PMID: 14517164.
190. Funder JW. RALES, EPHEBUS and redox. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005 Feb;93(2-5):121-5. PubMed PMID: 15860254.
191. Li JM, Gall NP, Grieve DJ, Chen M, Shah AM. Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. *Hypertension*. 2002 Oct;40(4):477-84. PubMed PMID: 12364350.
192. Heiniger CD, Kostadinova RM, Rochat MK, Serra A, Ferrari P, Dick B, et al. Hypoxia causes down-regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 by induction of Egr-1. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003 May;17(8):917-9. PubMed PMID: 12626438.
193. Pelissier MA, Muller C, Hill M, Morfin R. Protection against dextran sodium sulfate-induced colitis by dehydroepiandrosterone and 7alpha-hydroxy-dehydroepiandrosterone in the rat. *Steroids*. 2006 Mar;71(3):240-8. PubMed PMID: 16371229.
194. Rickard AJ, Young MJ. Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease. *Journal of molecular endocrinology*. 2009 Jun;42(6):449-59. PubMed PMID: 19158233.
195. Krug AW, Allenhofer L, Monticone R, Spinetti G, Gekle M, Wang M, et al. Elevated mineralocorticoid receptor activity in aged rat vascular smooth muscle cells promotes a proinflammatory phenotype via extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase and epidermal growth factor receptor-dependent pathways. *Hypertension*. 2010 Jun;55(6):1476-83. PubMed PMID: 20421514. Pubmed Central PMCID: 2883813.
196. Jaffe IZ, Tintut Y, Newfell BG, Demer LL, Mendelsohn ME. Mineralocorticoid receptor activation promotes vascular cell calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007 Apr;27(4):799-805. PubMed PMID: 17234727.
197. Straub RH, Vogl D, Gross V, Lang B, Scholmerich J, Andus T. Association of humoral markers of inflammation and dehydroepiandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 1998 Nov;93(11):2197-202. PubMed PMID: 9820396.
198. Meuwese CL, Stenvinkel P, Dekker FW, Carrero JJ. Monitoring of inflammation in patients on dialysis: forewarned is forearmed. *Nature reviews Nephrology*. 2011 Mar;7(3):166-76. PubMed PMID: 21358695.
199. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Seminars in dialysis*. 2010 Sep-Oct;23(5):498-509. PubMed PMID: 21039875.
200. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000 Mar;35(3):469-76. PubMed PMID: 10692273.
201. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *The New England journal of medicine*. 1988 Jun 9;318(23):1481-6. PubMed PMID: 2835680.

- 
202. Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*. 1987 Oct 23;238(4826):522-4. PubMed PMID: 2821621.
203. Perlstein RS, Whitnall MH, Abrams JS, Mougey EH, Neta R. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology*. 1993 Mar;132(3):946-52. PubMed PMID: 8382602.
204. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1993 Dec;77(6):1690-4. PubMed PMID: 8263159.
205. Funder JW. Is aldosterone bad for the heart? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2004 May-Jun;15(4):139-42. PubMed PMID: 15109610.
206. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamamoto T, Fujii M, et al. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circulation Heart failure*. 2009 Nov;2(6):608-15. PubMed PMID: 19919986.
207. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2013 Mar;23(2):77-90. PubMed PMID: 23428357.
208. Friedl KE, Moore RJ, Hoyt RW, Marchitelli LJ, Martinez-Lopez LE, Askew EW. Endocrine markers of semistarvation in healthy lean men in a multistressor environment. *Journal of applied physiology*. 2000 May;88(5):1820-30. PubMed PMID: 10797147.