

Determining the Factors Affecting Albumin Serum in Hemodialysis Patients Using Random Effects Model

Neda Gilani¹,
Anoshirvan Kazemnejad²,
Farid Zayeri³

¹ PhD Student in Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

² Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received May 18, 2015 Accepted August 25, 2015)

Abstract

Background and purpose: A low concentration of albumin is a predictor of mortality in end-stage renal disease. The aim of this study was to assess the factors influencing albumin serum amongst hemodialysis patients using random effects model.

Materials and methods: In a retrospective cohort study, 297 hemodialysis patients (137 women and 160 men, mean age: 58.3 ± 15.86 and 59.1 ± 17.80 years, respectively) were randomly selected from Shahid Beheshti Medical Center in Babol, Iran, during 2007- 2013. Data was collected from patients' files and blood serum albumin level was considered as a response variable. Explanatory variables included sex, age, education level, marital status, smoking history, cause of kidney disease, history of cardiovascular disease, and age at diagnosis. Random effects model was applied to investigate the factors influencing the level of blood albumin using R software.

Results: The highest levels of albumin were found in patients who were under dialysis due to diabetes (70.2%). The random effect model showed that weight ($P < 0.001$), age of diagnosis ($P = 0.012$), sex ($P < 0.001$), marital status ($P = 0.034$), and time trend ($P = 0.004$) had significant effects on serum albumin concentration.

Conclusion: According to this study, level of albumin serum was associated with individual characteristics such as weight, age of diagnosis, sex, marital status, and time trend. Applying random effects model could give more accurate estimates of the factors affecting the level of albumin, thereby, providing a better understanding of the state of disease.

Keywords: Random effects model, hemodialysis, albumin

تعیین عوامل موثر بر تغییرات آلبومین در بیماران همودیالیزی با استفاده از مدل اثرات تصادفی

ندا گیلانی^۱انوشیروان کاظم نژاد^۲فرید زایری^۳

چکیده

سابقه و هدف: غلظت پایین آلبومین ب یک پیش‌بینی کننده قابل اعتمادی در مرگ و میر مرحله نهایی بیماری کلیوی می‌باشد. لذا هدف از مطالعه حاضر به کارگیری مدل اثرات تصادفی در تعیین عوامل موثر بر تغییرات آلبومین بیماران همودیالیز شهید بهشتی بابل بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه همگروه تاریخی ۲۹۷ بیمار همودیالیزی (۱۳۷ نفر زن با میانگین سنی $58/3 \pm 15/86$ و ۱۶۰ نفر مرد با میانگین سنی $59/1 \pm 17/8$) بین سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۲ از مرکز درمانی شهید بهشتی بابل به روش نمونه‌گیری تصادفی انتخاب گردیدند. پس از جمع‌آوری اطلاعات از پرونده بیماران، متغیر سرم آلبومین خون به عنوان متغیر پاسخ و جنس، سن، وزن، تحصیلات، وضعیت تاهل، شغل، سابقه مصرف سیگار، علت بیماری کلیوی، سابقه بیماری‌های قلبی عروقی و سن تشخیص بیماری به عنوان متغیرهای حاضر در این مطالعه طولی در نظر گرفته شدند. جهت بررسی عوامل موثر بر سطح آلبومین خون بیماران، از مدل اثرات تصادفی و نرم افزار R استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیشترین میزان آلبومین در بیمارانی گزارش شد که به علت دیابت دیالیز می‌شدند ($70/2$ درصد) ب. همچنین با استفاده از مدل اثرات تصادفی، وزن ($p < 0/001$)، سن تشخیص بیماری ($p = 0/012$)، جنسیت ($p < 0/001$)، وضعیت تاهل ($p = 0/034$) و زمان تکرار ($p = 0/004$) با سطح سرم آلبومین رابطه معنی‌دار آماری داشتند.

استنتاج: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ویژگی‌های فردی از قبیل وزن، سن تشخیص بیماری، وضعیت تاهل، جنسیت و زمان تکرار با سطح سرم آلبومین ارتباط داشته و استفاده از مدل رگرسیون طولی با اثرات تصادفی می‌تواند برآوردهای دقیقی از عوامل موثر بر سطح آلبومین و در نتیجه روند تشخیص بهبود یا پیشرفت بیماری به‌دست دهد.

واژه‌های کلیدی: مدل اثرات تصادفی، همودیالیز، آلبومین

مقدمه

کاهش برگشت‌ناپذیر عملکرد کلیه به حدی می‌رسد که موجب وابستگی دایمی بیمار به درمان جایگزینی کلیه می‌شود (۱، ۲). بروز کلی ESRD، ۲۴۲ مورد در هر

بیماری مزمن کلیه یکی از مشکلات سلامتی در دنیای امروز است. مرحله نهایی بیماری کلیوی (ESRD) End Stage Renal Disease، اختلالی است که در آن

E-mail: Kazem_an@modares.ac.ir

مؤلف مسئول: انوشیروان کاظم نژاد - تهران: دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی ۱، گروه آمار زیستی

۱. دانشجوی دکتری آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲. استاد، گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳. دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

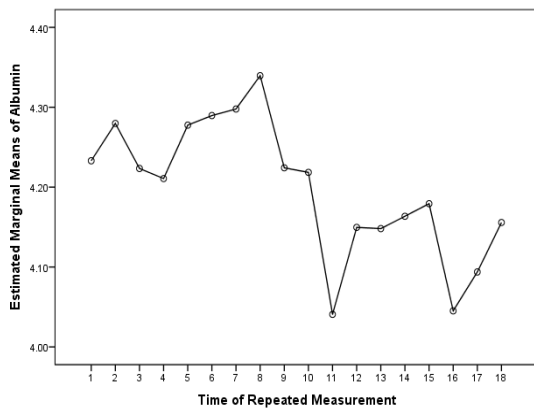
✉ تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۲/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۲/۲۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۶/۳

یک میلیون نفر جمعیت در سال گزارش شده است و سالیانه، تقریباً ۸ درصد به جمعیت افراد مبتلا به مرحله نهایی کلیوی افزوده می‌شود (۳). در مطالعه‌ای، رشد این بیماری در ایران، در حدود ۱۲ درصد در سال گزارش شده است (۴). در حالی که بر اساس نتایج مطالعه دیگر شیوع و میزان بروز نارسایی پیشرفته کلیوی در ایران به ترتیب ۳۵۷ و ۵۷ مورد در هر یک میلیون نفر جمعیت در طی یک سال برآورد گردیده است (۵). با وجود آمارهای مختلف، شیوع بالای این بیماری از یک سو و هزینه‌های ناشی از کنترل آن به نظام سلامت باعث شده است که تحقیقات زیادی در این زمینه انجام شود. امروزه همودیالیز متداول ترین روش درمانی است که در این گروه از بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد. بر اساس اطلاعات منتشره ایالات متحده، در حدود ۹۰ درصد از بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه تحت درمان با همودیالیز قرار دارند (۸-۶). طبق آمار ارائه شده، بیش از ۱۶ هزار بیمار دیالیزی در ایران وجود دارد (۹). در واقع همودیالیز فرآیندی است که در طی آن، سموم تجمع یافته در خون بیمار، از طریق غشاهای نیمه تراوایی از جنس سلولز، تصفیه شده و همراه با آب دفع می‌شود (۱۰-۱۲). نارسایی مزمن کلیوی بیماری شایع و مهم با پیش‌آگهی بد می‌باشد لذا مشخص نمودن عامل یا عواملی که بتواند پیشگویی کننده پیش‌آگهی یا مرگ و میر این بیماران باشد، همواره مد نظر محققین بوده است. تجزیه و تحلیل‌های بیوشیمیایی به طور روتین برای نظارت و رصد وضعیت‌های تغذیه‌ای بیماران کلیوی مورد استفاده قرار می‌گیرد. سرم آلومین یکی از مواردی است که برای بررسی وضعیت بیماران مبتلا به ESRD مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و دنبال کردن روند تغییرات سطح سرم آلومین می‌تواند در تشخیص روند پیشرفت بیماری و استفاده از درمان مناسب به منظور پیشگیری از خطرات احتمالی در آینده کمک بسزایی نماید. آلومین فراوان ترین پروتئین پلاسما با وزن مولکولی ۶۷ هزار دالتون است. نقش آلومین تنظیم فشار اسمزی خون و

حجم خون، انتقال مولکول‌های مختلف مانند هورمون‌ها، اسیدهای چرب، داروها، بیلی روبین و ویتامین‌ها می‌باشد (۱۵-۱۳). محدود نمودن استفاده از سرم آلومین به عنوان یک نشانگر تغذیه‌ای سازو کاری درونی جهت تنظیمات داخلی بدن است. در کوتاه مدت کمبود پروتئین میزان سنتز آلومین را کاهش می‌دهد (۱۶). در مطالعات با حجم نمونه بزرگ نشان داده شده است که غلظت پایین آلومین به عنوان یک پیش‌بینی کننده قابل اعتمادی در مرگ و میر بیماران ESRD می‌باشد (۲۳-۱۷). از طرفی طراحی و استفاده از مدل‌های آماری که بتواند برآورد دقیقی از وقوع حالات و واکنش‌های بیمار داشته باشد می‌تواند به پزشک در روند بهبود بیماری یا پیشگیری از پیشرفت بیماری نقش به‌سزایی داشته باشد. به همین منظور هدف از این مطالعه، تعیین عوامل موثر بر سطح آلومین بیماران همودیالیز مراجعه کننده به مرکز درمانی شهید بهشتی بابل با استفاده از مدل طولی با اثرات تصادفی بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع همگروه تاریخی بود و جامعه مورد مطالعه بیماران همودیالیزی بودند که در سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۲ به مرکز درمانی شهید بهشتی بابل مراجعه کرده‌اند. از این جامعه بر اساس مطالعه پیشین و همچنین با احتساب درصد ریزش، ۳۰۰ بیمار به روش نمونه‌گیری تصادفی انتخاب گردید (۲۴). معیارهای ورود بیماران به این مطالعه عبارت بودند از: سن بالای ۱۸ سال، دسترسی عروقی از نوع فیستول، عدم ابتلا به بیماری‌های روانی شناخته شده، نداشتن شرایط خاص مانند اعتیاد به مواد مخدر یا الکل (بر اساس خود اظهاری بیمار)، افرادی که به طور مرتب هفته‌ای دو الی سه بار دیالیز می‌شدند، کامل بودن پرونده بهداشتی بیماران و ثبت تمام موارد لازم در پرونده، مراجعه منظم جهت انجام دیالیز به مرکز. مراجعه نامنظم، عدم مراجعه به صورت دو دوره متوالی و یا بیش تر در نظر گرفته شد. پس از آن اطلاعات پرونده



نمودار شماره ۱: برآورد میانگین سرم آلبومین ثبت شده در ۱۸ بار اندازه‌گیری

دیالیز می‌شدند و کم‌ترین میانگین به‌دست آمده آلبومین مربوط به بیمارانی بود که به علت کیست‌های کلیوی (4 ± 0.4) دیالیز می‌شدند. هم‌چنین بیش‌ترین میزان آلبومین در بیمارانی مشاهده شد که به علت دیابت ($70/2$ درصد) تحت دیالیز قرار می‌گرفتند. برای تعیین اثر عوامل ژنتیکی و محیطی بر تغییرات آلبومین ابتدا با استفاده از مدل خطی، عوامل ارگانیک تعیین شدند. طبق نتایج وزن ($p=0.038$)، جنس ($p=0.004$)، سن تشخیص بیماری ($p=0.024$) و وضعیت تاهل ($p=0.047$) با سطح سرم آلبومین رابطه معنی‌دار آماری داشتند. از طرفی بین علت دیالیز ($p=0.304$)، داشتن بیماری قلبی عروقی ($p=0.125$) و سیگاری بودن ($p=0.713$) با سطح سرم آلبومین رابطه معنی‌دار آماری مشاهده نشد. برای تعیین اثر عوامل فردی مربوط به هر بیمار در سرم آلبومین، یک جزء تصادفی به مدل افزوده شد. نمودار شماره ۲ روند سیر بیماری ۲۰ بیمار تصادفی را نشان می‌دهد. بر این اساس اهمیت اضافه نمودن اثر فردی و روند زمانی تصادفی، به دلیل عرض از مبداء و شیب متفاوت بیمارانی کاملاً قابل توجه است. تحلیل نهایی تنها با حضور هم‌زمان متغیرهای تاثیرگذار به همراه شیب و عرض از مبدا تصادفی انجام پذیرفت. نتایج حاصل از برازش این مدل و برآورد نسبت بخت هر یک از عوامل در جدول شماره ۱ آورده شده است. بر این

بیماران واجد شرایط برای انجام تحلیل آماری، وارد بانک اطلاعاتی شد. متغیر سرم آلبومین خون به عنوان متغیر پاسخ در این مطالعه طولی در نظر گرفته شده و مقادیر آن ۱۸ بار با فواصل زمانی چهار ماهه در طول سال‌های پیگیری از پرونده افراد استخراج شد. هم‌چنین جنس، سن، وزن، تحصیلات، وضعیت تاهل، شغل، سابقه مصرف سیگار، علت بیماری کلیوی، سابقه بیماری‌های قلبی عروقی و سن تشخیص بیماری به عنوان متغیرهای حاضر در این مطالعه در نظر گرفته شدند.

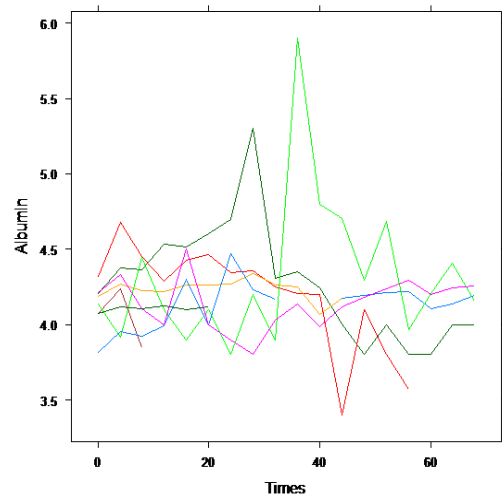
از طرفی با توجه به ماهیت طولی داده‌ها و برقرار نبودن شرط استقلال داده‌ها از مدل اثرات تصادفی جهت بررسی عوامل موثر بر سطح آلبومین خون بیمارانی استفاده شد. در مدل اثرات تصادفی، فرض همبستگی در میان پاسخ‌های تکرار شده به وسیله ضرایب رگرسیونی متفاوت در آزمودنی‌های مختلف نشان داده می‌شود. این تفاوت‌ها به دلیل عوامل اندازه‌گیری نشده‌ای است که معمولاً ناشی از عوامل طبیعی و ژنتیکی هستند. جهت انجام تحلیل‌های لازم روی داده‌ها از نرم‌افزار R ورژن ۳.۲.۰ استفاده گردید.

یافته‌ها

۱۳۷ نفر ($46/1$ درصد) از افراد مورد مطالعه را زنان تشکیل می‌دادند. میانگین (\pm انحراف معیار) سنی بیماران همودیالیزی و سن شروع دیالیز به ترتیب برابر با $58/7 \pm 16/8$ و $53/2 \pm 17/1$ بود. هم‌چنین میانگین سنی بیماران زن $58/3 \pm 15/86$ و بیماران مرد $59/1 \pm 17/8$ سال بود. میانگین سن شروع دیالیز زنان و مردان به ترتیب $52/7 \pm 16/1$ و $53/2 \pm 18/1$ سال بوده است. در طی این مطالعه شش ساله متغیر طولی آلبومین سالانه سه بار و در مجموع ۱۸ بار اندازه‌گیری گردید. نمودار روند میانگین سطوح آلبومین اندازه‌گیری شده در طول مطالعه نشان دهنده تصادفی بودن این روند است (نمودار شماره ۱).

بیش‌ترین میانگین سطح آلبومین اندازه‌گیری شده مربوط به بیمارانی بود که به علت فشار خون ($4/3 \pm 0/8$)

اساس وزن ($p < 0/001$)، سن تشخیص بیماری ($p = 0/012$)، جنسیت ($p < 0/001$)، وضعیت تاهل ($p = 0/034$) و زمان تکرار ($p = 0/004$) با سطح سرم آلبومین رابطه معنی دار آماری داشتند.



نمودار شماره ۲: خط سیر سرم آلبومین نمونه تصادفی از بیماران تحت دیالیز

جدول شماره ۱: برآورد ضرایب رگرسیونی و ضرایب اطمینان عوامل موثر بر سطح سرم آلبومین

متغیر	ضریب رگرسیون	خطای استاندارد	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	سطح معنی داری
وزن	۰/۵۶۳	۰/۰۰۸	(۰/۳۸۲، ۰/۷۱۴)	< ۰/۰۰۱
سن تشخیص بیماری	-۰/۰۲۲	۰/۰۰۶	(-۰/۵۳۲، ۰-۰/۳۵۷)	۰/۰۱۲
جنس				
زن	طبقه مرجع			
مرد	۰/۵۴۷	۰/۰۹۷	(۰/۰۳۵۷، ۰/۵۳۲)	< ۰/۰۰۱
وضعیت تاهل				
متاهل	۰/۰۲۱	۰/۰۰۵	(۰/۰۰۹، ۰/۰۳۹)	۰/۰۳۴
زمان تکرار (بر حسب ماه)	-۰/۰۴۵	۰/۰۰۷	(-۰/۰۶۱، ۰-۰/۰۲۹)	۰/۰۰۴

بحث

در این مطالعه برای بررسی تغییرات آلبومین، داده‌ها به صورت طولی اندازه گیری شده و هر بیمار در طول مطالعه چندین بار مورد اندازه گیری قرار گرفت. ویژگی مهم این نوع داده‌ها همبستگی مشاهدات یک بیمار در طول زمان بود که استفاده از مدل‌های آماری معمولی (مانند رگرسیون خطی) را ناممکن می‌ساخت. از سوی دیگر با معلوم بودن عوامل شناخته شده موثر بر تغییرات

آلبومین این بیماران امکان پیش‌بینی سطح آلبومین به‌طور دقیق وجود نداشت، زیرا مقاومت بیمار، اثر عوامل ژنتیکی، محیطی و خانوادگی بر بروز این تغییرات موثر بودند. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیش‌ترین میزان آلبومین در بیمارانی با علت دیالیزی دیابت (۷۰/۲) درصد) بود. وزن، جنس، سن تشخیص بیماری، وضعیت تاهل با سطح سرم آلبومین رابطه معنی دار آماری داشتند. مطابق جدول شماره ۱ با افزایش وزن، میزان سرم آلبومین افزایش و همراه با افزایش سن میزان سرم آلبومین کاهش می‌یابد. این یافته با مطالعه Miyake و همکاران (۲۰۱۱) و Gom و همکاران (۲۰۰۷)، هم‌خوانی دارد و این کاهش در مردان بیش‌تر از زنان مشاهده شده است (۲۶،۲۵). هم‌چنین در افرادی مبتلا به بیماری کبدی کاهش بسیار شدیدی در میزان آلبومین مشاهده شد (۲۷). از طرفی بین علت دیالیز، داشتن بیماری قلبی عروقی و سیگاری بودن با سطح سرم آلبومین در پژوهش حاضر رابطه معنی دار آماری مشاهده نشد. هر چند در برخی از مطالعات ارتباطات غیر مستقیمی بین سرم آلبومین، پروتئین واکنشگر C و بیماری‌های قلبی عروقی برقرار شده است (۲۸). آلبومین یک پروتئین مهم با فعالیت اکسیداتیو در پلاسما است و همانند یک سیستم دفاعی در مقابل استرس اکسیداتیوها عمل می‌کند. هنگامی که یک التهاب یا سوء تغذیه منجر به کاهش سطح سرم آلبومین در بیماران کلیوی می‌شود، این سطح حمایتی دچار نقصان شده یا از بین می‌رود (۲۹). مدل رگرسیون طولی با اثرات تصادفی یکی از روش‌های آماری برای تحلیل داده‌های طولی است که علاوه بر در نظر گرفتن همبستگی میان مشاهدات، ویژگی‌های فردی را نیز وارد مدل نموده و برآوردهای دقیق‌تری از عوامل موثر بر سطح آلبومین به‌دست می‌دهد. بر اساس یافته‌ها و تحلیل‌های صورت گرفته به نظر می‌رسد که وزن و جنس از جمله عوامل تأثیر گذار بر سطح سرم آلبومین می‌باشند. در همین راستا خان و همکاران (۲۰۰۱) در مطالعه خود اختلاف قابل توجهی در میزان مرگ‌ومیر کلی و هم‌چنین

شرط استقلال داده‌ها از مدل اثرات تصادفی جهت بررسی عوامل موثر بر سطح آلبومین خون بیماران استفاده شد. برای تعیین اثر عوامل ژنتیکی و محیطی بر تغییرات آلبومین ابتدا با استفاده از مدل خطی، عوامل ارگانیک تعیین شدند. تحلیل نهایی تنها با حضور هم‌زمان متغیرهای تاثیرگذار به همراه شیب و عرض از مبدا تصادفی انجام پذیرفت. نتایج نهایی نشان داد که وزن، جنس، سن تشخیص بیماری، وضعیت تاهل با سطح سرم آلبومین رابطه معنی دار داشتند. از طرفی بین علت دیالیز، داشتن بیماری قلبی عروقی و سیگاری بودن با سطح سرم آلبومین رابطه معنی داری مشاهده نشد. از این رو به نظر می‌رسد علاوه بر آزمایشات بیوشیمیایی توجه به سایر ویژگی‌های بیمار به ویژه عواملی که تاثیر بیش تری بر روی وضعیت بیمار دارند نیز دارای اهمیت می‌باشد.

سپاسگزاری

در پایان از کلیه بیماران شرکت کننده در مطالعه و همکاری صمیمانه پرسنل محترم بیمارستان شهید بهشتی بابل قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Foley RN, Sexton D, Reule S, Solid C, Chen S-C, Collins A. End-Stage Renal Disease Attributed to Acute Tubular Necrosis in the United States, 2001-2010. *Am J Nephrol* 2015; 41(1): 1-6.
2. Brunner LS, Smeltzer SCC, Bare BG, Hinkle JL, Cheever KH. *Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing*: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
3. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed, Vol 2, e book: McGraw Hill Professional; 2012.
4. Aghighi M, Heidary Rouchi A, Zamyadi M, Mahdavi-Mazdeh M, Rajolani H, Ahrabi S, et al. Dialysis in Iran. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2(1): 11-15.
5. Hassanzadeh J, Hashiani AA, Rajaeefard A, Salahi H, Khedmati E, Kakaei F, et al. Long-term survival of living donor renal transplants: A single center study. *Indian J Nephrology* 2010; 20(4): 179-184.
6. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, Network AKD. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299(7): 793-805.

7. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8(1): 117.
8. Jablonski A. The multidimensional characteristics of symptoms reported by patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2007; 34(1): 29-37.
9. Hernandez GT, Nasri H. World Kidney Day 2014: increasing awareness of chronic kidney disease and aging. *Journal of Renal Injury Prevention* 2014; 3(1): 3.
10. Coulliette AD, Arduino MJ. Hemodialysis and Water Quality. *Semin Dial*; 2013; 26(4): 427-438.
11. Ward RA. Avoiding toxicity from water-borne contaminants in hemodialysis: new challenges in an era of increased demand for water. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18(3): 207-13.
12. Gheissari A, Kelishadi R, Roomizadeh P, Abedini A, Haghjooy-Javanmard S, Abtahi S-H, et al. Chronic kidney disease stages 3-5 in Iranian children: Need for a school-based screening strategy: The CASPIAN-III study. *Int J Prev Med* 2013; 4(1): 95-101.
13. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*: Elsevier Health Sciences; 2012.
14. Christian GD, Dasgupta P, Schug K. *Analytical chemistry, 7th ed*, Wiley E-Text, 2014.
15. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Molecular aspects of medicine. Molecular Aspects Med* 2012; 33(3): 209-290.
16. Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárány P, Lindholm B, Qureshi AR. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; CJN. 10251011.
17. Wilson FP, Yang W, Feldman HI. Predictors of death and dialysis in severe AKI: the UPHS-AKI cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(4): 527-37.
18. Bashardoust B, Gavami M, Maleki N, Doustkami H, Habibzadeh S. Mortality and Nutritional Status in Patients Undergoing Hemodialysis. *Shiraz E Medical Journal* 2015; 16(2): e20076.
19. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(5): 458-482.
20. Held PJ, Port FK, Turenne MN, Gaylin DS, Hamburger RJ, Wolfe RA. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney Int* 1994; 45(4): 1163-1169.
21. Lordan S, Ross RP, Stanton C. Marine bioactives as functional food ingredients: potential to reduce the incidence of chronic diseases. *Mar Drugs* 2011; 9(6): 1056-1100.
22. Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(3): 314-320.
23. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008; 582(13): 1783-1787.
24. Jafari F, Hashemi N, Reisi M. The effect of diet training on variations in blood pressure, weight, and some biochemical factors in hemodialysis patients: a clinical trial. *Journal of Clinical Nursing and Midwifery* 2015; 3(4): 13-19.

25. Miyake M, Ogawa Y, Yoshida Y, Imaki M. Seven-year large cohort study for the association of serum albumin level and aging among community dwelling elderly. *Journal of Analytical Bio-Science* 2011; 34(4): 281-286.
26. Gom I, Fukushima H, Shiraki M, Miwa Y, Ando T, Takai K, et al. Relationship between serum albumin level and aging in community-dwelling self-supported elderly population. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; 53(1): 37-42.
27. Giovannini I, Chiarla C, Giuliante F, Vellone M, Ardito F, Nuzzo G. The relationship between albumin, other plasma proteins and variables, and age in the acute phase response after liver resection in man. *Amino Acids* 2006; 31(4): 463-469.
28. Menon V, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J kidney Dis* 2003; 42(1): 44-52.
29. Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E, Kane JC, Pupim L, Morrow J, et al. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J kidney Dis* 2003; 42(2): 286-294.
30. Khan IA, Wattanasuwan N, Mehta NJ, Tun A, Singh N, Singh HK, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I in ambulatory patients with chronic renal failure undergoing long-term hemodialysis: a two-year outcome analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(4): 991-998.
31. Amirkhani M, Nouhi E, Jamshidi H. The Comparative Survey of Life Quality in Renal Transplant Recipients, Peritoneal Dialysis, and Hemodialysis Patients in Kerman in the Year 2013. *Journal of Fasa University of Medical Sciences (JFUMS)* 2014; 4(1): 126-133.
32. 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(5): 1945-1951.