



CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

**KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA MALNUTRİSYON
İLE AMBULATUAR KAN BASINCI PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Hikmet TEKÇE

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT

Manisa, 2008

ÖNSÖZ

Nefroloji yan dal ihtisasım sürecince eğitimime çok büyük katkıda bulunan, zorlandığım her anda desteğini gördüğüm değerli bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT' a şükran ve minnetlerimi sunarım. Ege Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı' nda benden desteklerini esirgemeyen, değerli hocalarım Prof. Dr. Ali BAŞÇI, Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK, Prof. Dr. Ercan OK, Doç. Dr. Hüseyin TÖZ, Doç. Dr. Mehmet ÖZKAHYA, Doç. Dr. Soner DUMAN ve Doç. Dr. Gülay AŞÇI' ya çok teşekkür ederim.

Bu tezin yapılması sırasında fikirleri ile değerli katkılarda bulunan ve tezin her aşamasında fikir ve görüşlerinden yararlandığım sevgili hocam Prof. Dr. Seyhun KÜRŞAT' a gerçekten çok şey borçluyum. İhtisas sürem içerisinde benimle keyifli bir çalışma ortamını paylaşan kıymetli abim Uzm. Dr. Tamer ALICI' ya, tüm çalışmalarım boyunca yardımcım ve ortağım Uzm. Dr. Hülya BAHADIR ÇOLAK' a, Ege Üniversitesi Nefroloji bilim dalında beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma yardım ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Beni yetiştiren aileme; bilgeliği ve ışığı ile yolumu hep aydınlatan amcam Dr. Mustafa Tekçe' ye; en büyük destekçim ve yol arkadaşım olan, eşim Dr. Buket Tekçe' ye sonsuz şükran duygularıyla...

Hikmet TEKÇE

İÇİNDEKİLER

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1. Üremik malnutrisyon kavramı	2
2. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında beslenme parametreleri	5
3. Hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyon ve patogenezi; sodyum ve volüm kontrolünün önemi	8
4. Volüm yüklenmesi	10
5. Sodyum yüklenmesi	14
6. Diürenal kan basıncı değişikliklerinin etyopatogenezi	15
III. GEREÇ VE YÖNTEM	19
IV. BULGULAR	22
V. TARTIŞMA	30
VI. ÖZET	37
VII. İNGİLİZCE ÖZET	38
IX. KAYNAKLAR	39

GİRİŞ

Üremik hastalarda yetersiz protein ve enerji alımı, eşlik eden komorbid hastalıklar, metabolik ve hormonal bozukluklar, yetersiz diyaliz dozu ve katabolik sürecin artışı gibi nedenlere bağlı olarak gelişen malnutrisyon oldukça sık görülen bir problemdir. Malnutrisyon gerek tek başına, gerekse birlikte bulunduğu inflamasyonla birlikte kardiyovasküler mortaliteyi arttıran bağımsız, geleneksel olmayan bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar, uzun dönemli diyaliz tedavisine eşlik eden önemli komplikasyonlardır. Esansiyel hipertansiflerde gece-gündüz kan basıncı ortalamaları arasındaki farklılığın silinmesinin hedef organ hasarı ve kardiyovasküler parametrelerdeki kötüleşme ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra son yayınlarda diyaliz hasta popülasyonunda da non-dipper patern, hipertansif hedef organ hasarı ve özellikle sol ventrikül kitle indeksi artışı ile karakterize sol ventrikül hipertrofisi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında malnütrisyonun da sol ventrikül hipertrofisi gelişimini etkileyen bir etmen olduğu ve bu antitenin dikkatli volüm kontrolü ile geriletebileceğine dair bilgiler de mevcuttur. Bu durumda diyaliz hastalarında malnütrisyon derecesi ile 24 saatlik ambulatuar kan basıncı parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak ilginç olacaktır. Gündüz-gece kan basıncı farkının azalması ile malnütrisyon arasında bir ilişki olup olmadığı hususunda daha önce yapılmış çalışma yoktur. Malnutrisyon derecesinin ambulatuar kan basıncı varyasyonları ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışından sorumlu bu iki antite arasındaki ilişki sorgulanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Üremik malnutrisyon kavramı

Protein enerji malnutrisyonu (PEM), klasik olarak yetersiz besin alımına bağlı olarak ortaya çıkan zayıf beslenme durumu olarak tanımlanır (1). PEM, hemodiyaliz (HD) tedavisi görmekte olan hastalarda, fizyopatolojik olarak yetersiz protein ve enerji alımı, protein sentezinin inhibisyonu ve protein yıkılımının stimülasyonu gibi nedenlerle normal popülasyona oranla çok daha sık bir şekilde gözlenmektedir (2-5). Üremik malnutrisyon kavramı günümüzde HD hastalarında "suboptimal beslenme durumunun artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu" gerçeğini kanıtlayan pek çok sayıda çalışma ile, önemi giderek artan bir antite halini almıştır (6-10). Erişkin hemodiyaliz hastalarında üremik malnutrisyon değişik serilerde %15-89 arasında değişmektedir (11,12). Seriler arası ortaya çıkmış olan bu prevalans farkının nedeninin, beslenme durumunun tespitine yönelik yapılan kullanılan "biyokimyasal ve antropometrik ölçütler arasındaki farklılık" olduğu tahmin edilmektedir (11). Beslenme durumunun HD hasta popülasyonunda yaşam kalitesi, morbidite ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu pek çok çalışmada ortaya konulmuştur (13-16).

Alınan besinlerin hücre ve dokuların hem gelişimi ve hem de idamesi için gerekli substratlar oluşu dolayısıyla, protein ve enerji miktarındaki yetersizlikler PEM ile sonuçlanır. Üremik hastalarda uygulanan diyet reçetelerinde protein ve enerji alımının kısıtlanması, üreminin kendisine bağlı olarak ortaya çıkan tad alma anormallikleri ve üremiye sekonder anoreksi gibi

faktörler kronik böbrek yetmezliğinin her aşamasında bu problemin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (17).

Diyaliz hastaları genel popülasyonla kıyaslandığında daha düşük yaşam kalitesine, daha yüksek morbidite ve mortaliteye, daha fazla hospitalizasyon sıklığına sahiptirler (18,19). Her geçen gün diyaliz tedavilerindeki gelişmelere rağmen diyaliz hastalarında yıllık mortalite hızı hala %20 civarındadır (18). İyi gelişmiş endüstriyel ülkelerde, genel popülasyon söz konusu olduğunda PEM yaygın rastlanan bir klinik tablo değildir. Bu genel popülasyonda gereğinden fazla beslenme kardiyovasküler hastalıklar için artmış bir risk olarak değerlendirilmektedir. Buna zıt olarak diyaliz hastalarında ise “gereğinden az beslenme” kardiyovasküler olaylar için en yaygın risk faktörlerinden birisidir (20,21). Bu konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri ile diyaliz hastalarının klinik sonuçları arasındaki ters ve paradoksik ilişki, “reverse epidemiyoloji” (22-24) veya “paradoks risk faktörü” (25) olarak bilinmektedir. Gerçekten de diyaliz hastalarında aşırı beslenmenin göstergesi olan vücut-kitle indeksindeki (BMI) artış ve hiperkolesterolemi, genel popülasyonun aksine düzelmiş klinik sonuçların bir prediktörü olarak gösterilmektedir (20,26). Diyaliz hastalarındaki bu reverse epidemiyoloji fenomeninin altında yatan esas faktörün PEM ve inflamasyon -bağımsız olarak tek başına veya kombine olarak malnutrisyon inflamasyon kompleks sendrom (MICS (27,28)) veya (MIA (29)) şeklinde- olduğuna inanılmaktadır (23). Yapılan geniş popülasyonlu çalışmalarda malnutrisyon inflamasyon kompleks sendromun elementlerinin (PEM ve inflamasyon) diyaliz hastalarında ortaya çıkan kötü klinik sonuçlarda önemli katkısının olduğu gösterilmiştir (27).

Yapılan çalışmalar son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) henüz ulaşmamış kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda günlük olarak 0.6 gram/ kg/gün miktarındaki protein alımının, nötral nitrojen balansının idamesi için yeterli olduğunu göstermektedir (30). Stabil KBY hastalarında bu kısıtlamaya kompensatuar yanıt olarak aminoasitlerin oksidasyonunda ve

protein yıkılımında bir azalma ile birlikte protein sentezinde bir artış meydana gelir ve ancak bu sayede nötral nitrojen balansı idame ettirilir (31).

Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda diyetteki yeterli protein ve enerji alımına rağmen PEM prevalansının çok yüksek oluşu, üremik malnutrisyonun tek nedeninin “zayıf beslenme” olmadığını göstermektedir. Üremik malnutrisyonun oluşumundaki etyolojik faktörler Tablo 1’ de gösterilmektedir (32-36).

Tablo 1. Üremik malnutrisyonun oluşumundaki etyolojik faktörler.

Üremik malnutrisyon oluşumundaki etyolojik faktörler
1. Yetersiz protein ve enerji alımı <ul style="list-style-type: none">- Anoreksi (Üremik toksisite, tad duyu anormallikleri, kısıtlanmış diyetlerin hasta tarafından lezzetsiz bulunması, PD hastalarında glukozun kalorik etkisi ve abdominal rahatsızlık hissi, depresyon).- Sık hospitalizasyon- Çoklu ilaç tedavileri- Anormal gastrik boşalma- Diyetsetel önerileri anlamama.
2. Komorbit durumlar <ul style="list-style-type: none">- Diabetes Mellitus- Gastrointestinal hastalıklar- Kardiyovasküler hastalıklar- İnflamasyon (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu).
3. Metabolik ve hormonal anormallikler <ul style="list-style-type: none">- Metabolik asidoz- Anabolik hormonlara direnç (İnsülin, IGF-1, GH).
4. Yetersiz diyaliz dozu
5. Hemodiyaliz ile ilişkili katabolizma <ul style="list-style-type: none">- Aminoasit kaybı- Biyouyumsuzluk- İnflamasyon
6. İstirahatte artmış enerji harcaması
7. Sosyoekonomik şartlar, ve kültürel faktörler
PD: Periton Diyalizi IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 GH: Growth Hormon

2. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında beslenme parametreleri

SDBY hastalarında beslenme durumunun tespit edilmesi gerçekten de oldukça kritiktir, çünkü beslenme durumunun kesin ölçütleri ile klinik sonuçlar arasında yakından ilişki vardır. SDBY hastalarında bu tespit yapılmasında biyokimyasal tetkikler ve antropometrik indekslerin yanı sıra DEXA ve biyoimpedansmetre gibi daha sofistike testler de kullanılmaktadır.

Yapılan pek çok çalışma “serum albumin” düzeyinin beslenme durumunun kullanışlı bir indikatörü olduğunu göstermektedir (37-42). Beslenme durumundaki bozulmanın serum albumin seviyesindeki düşüklükle paralel seyrettiğine inanılmaktadır (37-40). “Hipoalbuminemi”, aynı zamanda SDBY hastalarında mortalite açısından güçlü bir prediktördür (43). Halihazırdaki mevcut biyokimyasal parametreler arasında özellikle albumin düşüklüğünün, ölümün en önemli prediktörü olarak ortaya çıkışı pek çok sayıda yaşam ve multi-variete analizlerle gösterilmiştir (44-49). Ancak serum albumini negatif bir akut faz reaktanıdır (50) ve dolayısıyla serum albumin düzeyinin düşük değerleri zayıf beslenme durumunun göstergesi olabileceği gibi, inflamasyonun da bir işareti olarak da ortaya çıkabilir (51,52). Bunun için bazı yazarlar hipoalbumineminin üremik malnutrisyon için nonspesifik bir marker olduğunu ve bundan dolayı beslenme durumunun değerlendirilmesinde tek başına yeterli olamayacağını vurgulamaktadır (50).

Serum albumin düzeyine ek olarak “serum prealbumin” ve “serum transferrin” düzeyi de SDBY hastalarının nutrisyonel durumunun biyokimyasal olarak belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu markerlerin nutrisyonel değişikliklere daha erken yanıt verdiği ve sonuçların daha kesin olduğu bilinmekteyse de her iki belirtecin de tıpkı albumin gibi inflamatuvar durumdan etkilenme olasılığı mevcuttur. Bunun yanı sıra prealbuminin böbrek tarafından atılması ve transferin düzeyinin demir metabolizması ile yakından ilişkili olması nedeniyle SDBY hastalarında genellikle albumin klinik olarak daha kullanışlı bir ölçüt olarak gösterilmektedir (53-55).

SDBY hastalarının beslenme durumunun tespitinde vücuttaki protein depolarının ölçülmesi de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında antropometrik ölçütler, DEXA ile vücut kitlesinin yağsız et oranının ölçümü ve biyoelektriksel impedans analizi gibi klinik kullanılabilirliği yüksek olan tetkiklerin yanı sıra total vücut nitrojeni gibi bugün için daha sofistike teknikler de vardır.

“Subjective Global Assessment”; üremik malnutrisyon için klinik bir skorlama sistemi

Subjective Global Assessment (SGA) günümüzde pek çok nefroloji topluluğu tarafından üremik malnutrisyonun değerlendirilmesi esnasında dikkate alınması önerilen bir klinik skorlama sistemidir (56). Bu skorlama sistemi bireyin kilo değişiklikleri, gıda alımı, gastrointestinal semptomları ve fonksiyonel kapasitesinin hesaplanmasını içeren tamamıyla klinik bir inceleme yöntemidir. Temeli hastadan alınan anamnez ve fizik müyenedir. SGA aslında orijinal olarak gastrointestinal cerrahiye giren hastalarda zayıf beslenme durumunu tanımlamak için geliştirilmiş bir klinik yöntemdir (57); fakat sonraları kronik hastalara ve SDBY olan hastalara modifiye edilmiştir (58). SGA, HD ve periton diyalizi (PD) hastalarında malnutrisyonun prevalansını ölçmek için kullanıldığı gibi (59,60). Kanada-ABD periton diyalizi çalışma grubu raporlarında, PD hastalarında anormal olarak yüksek saptanan SGA skorunun artmış mortalitenin prediktörü olarak da kabul edilmiştir (61).

SGA renal yetmezlikli hastalarda beslenme durumunu belirlemek için hızlı olarak uygulanabilen, ileri düzeyde bir ekipmana ihtiyaç göstermeyen bir skorlama sistemidir ve hem araştırmalarda hem de klinik pratikte ABD’ de (62), İngiltere’ de (63), ve Avrupa’ da (64) uygulanması tüm kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Anormal SGA skoruna sahip hastalarda vücudun yağsız et kitlesinin antropometri ile (65), DEXA ile (66) veya biyoimpedans yöntemi (65) ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

SGA, subjektif bir klinik inceleme olduğu için, uygulamada standardizasyon, kılavuzlar ve deneyim çok önem arz etmektedir. Klinisyen, beslenme durumuna ait olan fonksiyonlardaki değişme ile buna ait olmayan fonksiyonel değişiklikler arasındaki farkı iyi ayırt edebilecek deneyime sahip olmalıdır (56). Yine benzer şekilde ödem varlığında kas zaafiyet bulgularının maskelenmesinden kaçınmak için ekstrasellüler volüm statusu mutlaka hesaba katılmalıdır (67). Tüm bu ayrıntıların yanı sıra SGA, genellikle tüm dünyada malnutrisyon incelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve KBY hem de SDBY süreçlerinde beslenme durumunun tespitinde, “klinik sonuçlarla ilişkili olmak üzere” objektif sonuçlar verdiği pek çok otorite tarafından kabul edilmektedir (56,58,68,69,70). The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines 2001 kılavuzunda SGA, non-invazif, hızlı, pahalı olmayan bir beslenme hesap yöntemi olarak önerilmektedir (71). The National Kidney Foundation her 6 ayda bir HD hastalarına SGA uygulanmasını ve bunun yanı sıra aylık olarak albumin ve mümkünse serum prealbumin, cilt kalınlıkları, ve kol ortası kas alanı, çevresi (MAMC) veya ölçümü (MAC) yapılmasını tavsiye etmektedir (71).

SGA' nın üremik malnutrisyonun tespiti için kullanılmasına dair sözü edilen olumlu yayınlar olduğu gibi birkaç olumsuz yayın da mevcuttur (72,73). Bunların temel olarak ortak noktası şunlardır;

1. SGA beslenme durumunun tespitinden ziyade sağlık durumunun bir ölçümüdür.
2. Beslenme durumu, vücut kompozisyonundan (-SGA ile tam doğru olarak değerlendirilemez-) önce kas performansını (-SGA ile değerlendirilebilir-) değiştirir.

Sonuç olarak; beslenme durumunun ayrıntılı olarak değerlendirilmesi tek bir parametre üzerinden değil, yukarıda belirtilen yöntemlerin klinik koşullarına uygun olarak kombine edilmesi ile mümkün olmaktadır.

3. Hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyon ve patogenezi; sodyum ve volüm kontrolünün önemi

Hipertansiyon kronik hemodiyaliz hastalarında görülen en önemli problemlerden birisidir. Bu popülasyonda ölümlerin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve hipertansiyon kardiyovasküler olaylar için anlamlı bir risk faktörüdür (74). Kronik hemodiyaliz hastalarında hipertansiyonun etyolojisinin anlaşılması, tedavinin optimize edilmesi ve hipertansiyona bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması için kritik bir öneme sahiptir. Hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyonun patogenezi multifaktoriyel olduğu halde, majör risk faktörlerinden ikisi, artmış ekstrasellüler volüm ve sodyum alımıdır. Ekstrasellüler volümün kontrol altında tutulması kan basıncının normal hale gelmesini sağlar, fakat bu normalizasyon ekstrasellüler volüm kontraksiyonundan geri kalmaktadır (lag fenomeni), bir ek süreye gereksinim duymaktadır (74). Sodyum yüklenmesi ekstrasellüler volüm artışına sebep olarak kan basıncında artışa yol açar, kardiyak outputta geçici olarak artışa sebep olur ve total periferik direnç artışına yol açar. Sodyum hipervolemiden bağımsız mekanizmalarla da hipertansif olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunabilir. Ekstrasellüler volümün ve diyetdeki tuz alımının agresif bir şekilde kontrol edilmesi kronik hemodiyaliz hastalarında kan basıncını normalize edebilir ve hipertansiyonla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların sebep olduğu morbiditeyi azaltabilir.

Hemodiyalize giren hastaların en yaygın özelliklerinden bir tanesi hipertansif olmalarıdır. Avrupa ve ABD' deki çeşitli serilerde hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyon oranı % 70 ile % 90 arasında bildirilmiştir (75). Yapılan cross-sectional bir çalışmada 1238 kronik hemodiyaliz hastasında diyalizden hemen önce ortalama sistolik kan basıncı 152.4 ± 25.0 mmHg olarak saptanmıştır ve JNC VII raporunda bildirilen normal değerler göz önünde tutulduğunda hastaların ancak %30'undan azında normal kabul

edilebilecek değerler vardır (76). Hipertansiyonun, artmış mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gerçeği bilindiği halde (77) kontrolsüz hipertansiyonu olan hemodiyaliz hastalarının büyük çoğunluğu maksimal medikal antihipertansif tedavi almamaktadır (78). Aslında, hemodiyaliz hastalarındaki ölüm sebeplerinin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıktır. ABD' de bu hastaların % 50' sinin ölümünden kardiyovasküler hastalık sorumludur. Foley ve ark. yaş, diyabet, hemoglobin, iskemik kalp hastalığı ve serum albümin düzeyi için ayarlama yapıldıktan sonra ortalama arter basıncında her 10 mmHg' lik artışın progresif konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, de novo iskemik kalp hastalığı ve de novo konjestif kalp yetmezliği gelişimi ile bağımsız olarak korelasyon göstermekte olduğunu göstermişlerdir (79).

Sonuç olarak, hipertansiyonun kontrol altına alınması hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansını azaltmak yolundaki en önemli adımdır. HD hastalarının sadece çok az bir kısmı yeterli kan basıncı kontrolüne sahiptir; bunun bir sebebi de hipertansiyonun patofizyolojisinin kompleks, multifaktoriyel ve az anlaşılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hipertansiyon gelişmesinden sorumlu olabilecek potansiyel risk faktörlerinden bazıları Tablo 2' de gösterilmiştir (74).

Tablo 2. Son dönem Böbrek Yetmezliği hastalarındaki hipertansiyon için patofizyolojik faktörler

Son Dönem Böbrek Yetmezliği hastalarındaki hipertansiyon için patofizyolojik faktörler

- Volüm yüklenmesi
 - Sodyum alımı / diyalizat sodyumu
 - Sempatik aşırı aktivite
 - Eritropoietin ile aneminin tedavi edilmesi
 - Sekonder hiperparatiroidizm
 - Genetik yatkınlık
 - Üremik toksinler (homosistein, dimetiltarjinin, endotelin-1)
 - Mevsimsel iklim değişiklikleri
 - Endojen dijital benzeri maddeler
 - Prostaglandinler/bradikininler
-

4. Volüm yüklenmesi

Diyaliz hastalarındaki hipertansiyonun patofizyolojisini izah etmeyi amaçlayan bir çalışmanın sonucunda Grekas ve ark., vakaların %90' ında sodyum ve volüm yükü tespit etmiş, geri kalan %10' luk grupta ise yüksek renin aktivitesi saptamışlardır (80). Bu bulguları doğrulamak üzere yapılan daha sonraki çalışmalarda, hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyonun patofizyolojisinde volüm yükünün rolüne dair, tartışmalı ve çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Blumberg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyonun, volüm yükünün düzeltilmesi ile kontrol altına alınabileceği gösterilmiştir (81). Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyonun

kontrol altına alınmasının güç olduğu bilinmektedir. Fakat yeterli diyaliz ve ultrafiltrasyon yapılmasıyla hastaların %80-90' ında normal kan basıncı değerleri elde edilebilir (82,83). Hemodiyaliz hastalarında kan basıncını bu metotla kontrol altına alma yöntemi Fransa Tassin' de uygulanmıştır. Burada yapılan çalışmada, hastalara uzun süreli, ultrafiltrasyon temposunun yavaş olduğu hemodiyaliz tedavisi uygulandı (haftada üç kez, sekizer saatlik diyalizler) ve hastaların diyet ile tuz alımı kısıtlandı. Başlangıçta hastaların % 89' u antihipertansif ilaçlarla tedavi edilirken 3 ay sonra hastaların sadece % 5' inde antihipertansif ilaç kullanma ihtiyacı vardı. Bu tedavi rejimini uygulayan hastalarda tedavinin 1. ayında ekstrasellüler sıvı volümü normal hale getirildiği halde, hastaların % 90' ında kan basıncı daha sonraki 8 ay boyunca düşmeye devam etmiştir. Gecikme fenomeni terimi (lag fenomen) ekstrasellüler sıvının hızlı bir şekilde normalizasyonu ile prediyaliz kan basıncında daha kademeli bir azalma arasındaki gecikmeyi tarif etmek için kullanılmıştır (82,84). Ek olarak, ilk aydan sonra, hastaların prediyaliz serum kreatinin düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu ise altta yatan anabolik durumu göstermektedir. Bu nedenle ilk aydan sonraki kuru ağırlık artışlarının ekstrasellüler volümdeki değişikliklerin iyi bir göstergesi olmadığına inanılmaktadır (82,85).

Uzun-yavaş hemodiyaliz diğer diyaliz merkezlerindeki hastalara da uygulanmış, iyi tolere edilmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Charra ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 3 ay sonra 90 hastanın 89'unun, 8 saatlik diyalizden 5 saatlik diyaliz seansına geçilmesine rağmen, artık antihipertansif medikasyona ihtiyaçları kalmadığı gösterilmiştir (86). Sağkalım oranlarının da şaşırtıcı bir şekilde konvansiyonel hemodiyaliz programında olanlardan çok daha iyi olduğu ifade edilmektedir (5 yıllık; %87, 10 yıllık %75, 15 yıllık; %55, 20 yıllık %43) (87).

Katzarski ve arkadaşları, bu hipotezleri test etmek amacıyla, Tassin grubundaki uzun hemodiyalize giren normotansif hastalarla, İsveç deki

merkezlerde kısa (3-5 saat) hemodiyalize giren normotansif ve hipertansif hastaları karşılaştırdı (88). Ekstrasellüler volüm (bioimpedans ile ölçüldü), inferior vena cava ölçümü (ultrasound ile ölçüldü) ve kan volümündeki değişiklikler, tüm vücut sıvı durumunu değerlendirmek amacıyla ölçüldü. İsveç' teki hipertansif hastalarda anlamlı olarak fazla ekstrasellüler volüm vardı ve inferior vena cava ölçümleri yüksekti. Bununla beraber bu vücut sıvı durumu ölçümleri açısından Tassin ve İsveç' teki normotansif hastalar arasında fark yoktu. İsveçli normotansifler diyaliz sırasında daha fazla kan volümü kaybına uğruyorlardı. Bu muhtemelen daha fazla ultrafiltrasyon oranının bir göstergesiydi. Tassin grubunda anlamlı olarak daha fazla olmasına rağmen, bütün hastalar yeterli düzeyde HD tedavisi aldı (Tassin grubunda $Kt/V = 1.93 \pm 0.43$, İsveç grubunda $Kt/V = 1.55-1.58 \pm 0.39$). Bu önemli çalışmanın gösterdiği sonuç; hemodiyaliz hastalarında ekstrasellüler volümün yeterli bir şekilde kontrol edilmesiyle (hemodiyaliz süresinden bağımsız olarak) normotansiyonun sağlanabildiği idi. Bu bulgu Velasquez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile de desteklenmiştir (89). Bu çalışmada konvansiyonel hemodiyaliz ile yeterli kan basıncı kontrolü yapılabildiği gösterilmiştir.

Kronik hemodiyaliz hastalarındaki kan basıncında volüm durumunun önemi diğer bazı çalışmalarda da açık bir şekilde gösterilmiştir. Leypoldt ve arkadaşları, plazma volümü ve vücut ağırlığının azalması ile, prediyaliz ve post diyaliz sistolik kan basıncındaki azalma arasındaki korelasyonu ortaya çıkardı (90). Bu çalışmada aşağıdaki formül kullanılarak plazma volümündeki intradiyalitik azalmayı tahmin etmek için total plazma protein konsantrasyonu kullanıldı.

$$\Delta PV = (PV_{pre} - PV_{post}) / PV_{pre} = (TP_{post} - TP_{pre}) / TP_{post}$$

Burada PV =plazma volümü, TP =total plazma protein konsantrasyonu, tek havuz modeli ve vasküler alandan protein kaybı olmadığı kabul edilmiş (90). Bu çalışma Lins ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile

doğrulanmamıştır (91). Bu çalışmada, intradiyalitik sistolik kan basıncındaki düşmeyi göstermesi açısından, “intradiyalitik plazma volümü”, intradiyalitik vücut ağırlık kaybından daha doğru bir gösterge olarak bulunmuştur.

Rocco ve arkadaşları, HEMO çalışmasındaki base-line verileri kullanarak kronik hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyona yönelik risk faktörlerini incelediler ve sonuçta, kan basıncı ile diyaliz esnasında yapılan total ultrafiltrasyon volümü arasında lineer olmayan bir ilişki varlığını ortaya koydular (76). 2,5 kilogramdan fazla ultrafiltrasyon ihtiyacı olan hastalarda prediyalitik kan basınçları, daha az ultrafiltrasyon ihtiyacı olanlara göre daha yüksekti. Ek olarak 2,5 kilogramın altında total ultrafiltrasyon yapılan hastalarda daha fazla ultrafiltrasyon yapılanlara göre post diyaliz kan basınçları daha yüksekti (76). Bu gözlemler Grekas ve arkadaşlarının bulguları ile uyumaktadır. Bu çalışmada da aşırı volüm ve interdiyalitik kilo alımı prediyalitik ortalama kan basıncı ile korelasyon göstermektedir (80). Bu çalışmalar önemli bir kavrama dikkat çekmektedirler ki; hipertansiyon bir çok kronik hemodiyaliz hastasında volüm azalmasına cevap verdiği halde, kısa dönem (intradiyalitik ve interdiyalitik) kan basıncı değişiklikleri uzun dönem kan basıncı kontrolü için prediktif değildir (lag fenomeni). Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyonun patofizyolojisinde interdiyalitik kilo alımının rolü yapılan çalışmalara bağlı olarak farklılık gösterebilir. Hipertansif hemodiyaliz hastaları normotansif hastalarla karşılaştırıldığında eşit interdiyalitik kilo alımlarında daha fazla kan basıncı artışı oluşmaktadır (78). Rahman ve arkadaşları, hipertansif hastalarda progresif interdiyalitik kilo alımı ile diastolik kan basıncı arasındaki lineer artışa dikkati çekerken; interdiyalitik kilo alımının her bir kilogramı için prediyalitik diastolik kan basıncında yaklaşık 4.1 mm Hg’lık bir artış gösterdiğini saptamıştır (78). Konuyla ilgili otörler şu hususu belirtmektedir ki; bu bulguların muhtemel bir açıklaması, hipertansif siyah son dönem böbrek yetmezliği hastalarında beyaz olanlara göre daha fazla tuz duyarlılığı olması ve hipertansif çalışma grubunda siyah hastaların yüzdesinin daha fazla olması şeklindedir. Diğer bir açıklaması ise; hipertansif hastaların interdiyalitik periyot boyunca volüm artışlarına verdikleri

vazodilatatör cevap farklı olabilir. Bu açıklamayı destekleyen klinik kanıt şu gözleme dayandırılabilir; bazı diyaliz hastalarında aşırı kilo alımı ve ödeme karşı hipertansiyon gelişmez (75). Diyaliz hastalarında mevsimsel olarak, sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut ağırlığı ve interdiyalitik kilo alımlarında değişkenlik olduğu gösterilmiştir. Ortamın ısısının ve göreceli neminin de sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut ağırlığı ve interdiyalitik kilo alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). Bu çalışmalarda akut ve kronik volüm değişikliklerinin birbirinden farklı olduğu vurgulanmıştır. Çünkü kan basıncındaki değişimler, ekstrasellüler volüm değişikliklerinden günler-haftalar sonra ortaya çıkmaktadır.

5. Sodyum yüklenmesi

Sodyum yüklenmesinin Na / K ATP' az pompasını inhibe ettiği, bunun ise intrasellüler sodyum ve kalsiyum konsantrasyonunun artışına ve hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (93). Kempler daha 1940' larda hipertansiyon tedavisinin, sodyum kısıtlaması ile başarılı olacağını; meyve ve pirinç diyeti ile hastalarında ekstrasellüler sıvı volümünün azaldığını ve kan basıncının haftalar içerisinde düzeldiğini göstermiştir (94). Tassin deneyiminde de haftada 3 kez 8 saat hemodiyaliz, düşük diyalizat sodyumu ve sodyumdan kısıtlı diyetle 30 yıl boyunca tedavi edilen hemodiyaliz hastalarının %98,4' ünde kan basıncının normalleştiği gösterilmiştir (95). Antihipertansif kullanım ihtiyacı ortadan kalkmış, prognoz mükemmel hale gelmiştir. Özkahya ve arkadaşları ise diyaliz uzunluğunun değil, sodyum kısıtlamasının sol ventrikül hipertrofisini geriletmediğini ve antihipertansif kullanılmaksızın kan basıncını düzelttiğini gösterdiler; bunu haftada üç kez dörder saatlik diyalizler ile sağladılar (96). Blumberg ve arkadaşları, katı sodyum kısıtlaması ve agresif ultrafiltrasyon ile kan basıncı ve kardiyotorasik orandaki iyileşmenin 36 aya varan sürelerde gerçekleştiğini göstermişlerdir (81). Krautzing ve arkadaşları ise, diyaliz süresini uzatmaksızın diyalizat sodyum konsantrasyonunu azaltarak normotansiyon sağlamışlardır (97).

6. Diürnal kan basıncı değişikliklerinin etyopatogenezi

Bir çok diyaliz hastasında kan basıncındaki normal diurnal sirkadian ritim kaybolmuştur. Bu hastalarda nokturnal hipertansiyonla birliktelik görülür (98). Gündüz kan basınçları normal olan, fakat sirkadiyen kan basıncı ritimleri azalmış olan hastalar, hipertansiyonla ilişkili kardiyovasküler morbidite için hala risk altındadırlar. Gece kan basınçlarının sol ventrikül hipertrofisi ile korelasyon gösterdiği daha önceden bildirilmiştir (99). Chazot ve arkadaşları, Tassin grubundaki uzun diyaliz seansı ile diyalize giren hastalarda interdiyalitik periyot süresince optimal ekstrasellüler volüm kontrolü ve normal kan basıncı sağlanmasına rağmen (hemen hemen hiç antihipertansif ilaç kullanma ihtiyaçları yoktu), kan basıncındaki normal sirkadiyen değişim yani gece kan basıncında olması gereken fizyolojik düşüş sağlanamadığını rapor etmişlerdir (100).

Diürnal ritim değişiklerinin patogenezinde hipervoleminin rolüne ait birbiri ile çelişen bilgiler vardır. Bu alandaki problemlerden biri volüm durumunun ölçülmesi ve tanımlanmasındaki farklılıklardır (kuru ağırlık, vena kava inferior çapı, BNP (Brain Natriüretik Peptit) konsantrasyonları, biyoelektrik impedans, izotopik dilüsyon). Volümün rolüne karşı en önemli çalışmalardan birinde günlük hemodiyaliz ile sol ventrikül kitlesi, ekstrasellüler sıvı miktarı, kan basıncı, antihipertansif kullanımı, çok iyi düzeylere getirilmişken, diürnal ritim üzerine etki son derece kısıtlı kalmıştır (101). Narita ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada volüm ekspansiyonunun kan basıncının değişkenliğini azaltmada önemli bir faktör olduğu ortaya konmuştur (102). Bu çalışmada diyalizin yapılmasını takiben ilk gün gündüz ve gece kan basıncı arasında büyük bir farklılık bulunmamışken diyalizden sonraki ikinci günde gece / gündüz kan basıncı oranı yükselmiştir. Diürnal varyasyon şu şekilde sınıflandırılmıştır:

Dipper: Gece / gündüz kan basıncı oranı 0,8-0,9 olması.

Non-dipper: Gece / gündüz kan basıncı oranı 0,9-1,0 olması

Inverted-dipper (reverse dipper): Gece / gündüz kan basıncı oranı $> 1,0$ olması.

Bu çalışmada %75 olgu non-dipper olarak tespit edilmiştir. 49 olgunun 11'inde ise reverse dipper fenomeni bulunmuştur. Ultrafiltrasyon miktarı dipper olgularda reverse ve non-dipper olgulara göre çok daha azdı. Pre ve post hemodiyaliz renin aktiviteleri arasındaki fark reverse dipperda, dipper ve non-dipperlara göre daha yüksekti. Ayrıca diyaliz etkinliğinin (Kt/V) artması ile gece tansiyon düşüşü arasında anlamlı ilişki vardır. Ultrafiltrasyon, diyaliz öncesi ve diyaliz sonrası renin aktivite farkı ve diyaliz etkinliğinin, anormal diüurnal kan basıncı değişkenliği için bağımsız risk faktörleri olduğu ortaya konmuştur (102). Otonom sinir sisteminin bozukluklarının da diüurnal kan basıncı değişkenliği için bir risk faktörü olduğu tartışmalıdır. Üremide göreceli sempatik aktivite artışı dahil olmak üzere birçok nörohümorale anormallikle birliktelik vardır (103,104). Son 10 yılda uyku sırasında artmış sempatik aktivite için bir neden bulunmuştur: Obstrüktif uyku apnesi renal hastalarda sık görülüp, artmış sempatik aktivite, noktüurnal hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi ile birliktedir (105).

Ambulatuvar kan basıncı parametrelerinin son organ prognozu üzerine etkisinin araştırıldığı prospektif çalışma yok gibidir. Var olan çalışmaların olgu sayıları küçüktür ve son organ hasarını daha iyi değerlendirebilecek yöntemlere ihtiyaç vardır (örneğin kalp ve beyin manyetik rezonans görüntülemesi vs.) 41 stabil periton diyalizi hastasını ilgilendiren bir çalışmada sıvı durumu ile bağlantılı olmamak kaydıyla anormal kan basıncı değişkenliği, hastaların %68,4 ünde görülmüştür (104). Sol ventrikül kitlesi ile ofis sistolik ve diastolik basınçlarının değil de ambulatuvar ölçümlerin ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya benzer şekilde, bir çok çalışmada da ambulatuvar ölçümlerin ofis ölçümlerine göre sol ventrikül ekokardiografik parametrelerini daha iyi tahmin ettirdiği görülmüştür. Covic ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmada, anormal diüurnal kan basıncı değişkenliği mevcut olan 60 stabil hemodiyaliz hastasında ekokardiografi ölçümleri

değerlendirildi (106). 12 aylık izlem periyodunda ambulatuar kan basınçları üç kez ölçüldü ve iki kez eko incelemesi yapıldı. Bilinen herhangi bir başka risk faktörü olmaksızın, diüurnal ritm azalması olanlarda dilate sol ventrikül ve atrium görülme yüzdesi anlamlı olarak artmıştı. Anormal varyasyon gösteren gruptaki sol ventrikül end diastolik çapı $38,2 \pm 2,5$ mm/m² iken gece normal kan basıncı düşüşü gösteren alt grupta $30,6 \pm 3,3$ mm/m² olarak bulundu (106). Bu sonuçlar kan basıncından bağımsız olarak kan basıncı değişkenliğindeki anormalliğin hemodiyaliz hastalarındaki dilate kalp açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Ambulatuar kan basıncı parametrelerinin prognoz ve mortalite üzerine etkisinin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, ambulatuar kan basıncı ölçümleri ile saptanan diüurnal kan basıncı ritmlerinin hemodiyaliz hastalarında prognostik önemi olduğu ortaya konmuştur (107). 57 tedavi altındaki hipertansif hemodiyaliz hastasının alındığı çalışmada iki hemodiyaliz seansı arasında ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılmış ve ardından hastalar $34,4 \pm 20,4$ ay izlenmişlerdir. Kardiyovasküler olaylardan ölen 10 hastanın diğer hastalarla kıyaslandığında yaş, geçirilmiş kardiyovasküler olay, ambulatuar sistolik kan basıncı, ambulatuar nabız basıncı, total sigara yükü açısından anlamlı ölçüde yüksek değere sahip olduğu anlaşılmıştır. Buna karşın diastolik kan basınçları anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Olgular yaş, cinsiyet ve geçirilmiş kardiyovasküler olay açısından düzeltildiğinde Cox analizine göre kardiyovasküler mortalitenin prediktörü olarak, düşük diastolik kan basıncı, düşük ofis diastolik kan basıncı, yüksek 24 saatlik nabız basıncı ve artmış noktüurnal sistolik kan basıncı bulunmuştur (107). Bu çalışma yakın zamanda Manchang ve ark tarafından yapılan bir çalışma ile de doğrulanmıştır (108). 80 hemodiyaliz hastasının 24 saatlik kan basıncı ölçümünün yapıldığı bu çalışmada 24 hasta dipper, 56 hasta non-dipper olarak değerlendirilmiştir. 5,8 yıllık izlem süresi öncesinde koroner anjiyografi yapılmıştır. Sonlanım noktaları kardiyovasküler ölüm ve kardiyovasküler olaylara bağlı hospitalizasyondur. Dipper kan basıncı paternine sahip hastalar ile kıyaslandığında, non-dipperlerde koroner arter

darlığı ve sol ventrikül asinerjisi ile daha sık karşılaşılmıştır. Yine non-dipperlarda kardiyovasküler olayların 3,5 ve ölümlerin ise 9 kat fazla olduğu görülmüştür. Kümülatif kardiyovasküler olaysız geçen süre ve kardiyovasküler sağ kalım oranlarının non-dipperlarda daha düşük olduğu görülmüştür (108). Bu çalışmada saptanan en önemli sonuç kardiyovasküler ölümle ofis kan basıncı arasında ilişki saptanmamış olmasıdır.

Sonuç olarak, üremik hastalarda yetersiz protein ve enerji alımı, eşlik eden komorbid hastalıklar (diabetes mellitus, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem hastalıkları vs.), metabolik ve hormonal bozukluklar [metabolik asidoz, anabolik hormonlara (insülin, IGF-1, GH) direnç], yetersiz diyaliz dozu ve HD ile ilişkili katabolik sürecin artışı gibi nedenlere bağlı olarak gelişen malnutrisyon oldukça sık görülen bir problemdir. Malnutrisyon gerek tek başına, gerekse birlikte bulunduğu inflamasyonla birlikte kardiyovasküler mortaliteyi arttıran bağımsız, geleneksel olmayan bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar, uzun dönemli HD tedavisine eşlik eden önemli komplikasyonlardır. Esansiyel hipertansiflerde gece-gündüz kan basıncı ortalamaları arasındaki farklılığın silinmesinin hedef organ hasarı ve kardiyovasküler parametrelerdeki kötüleşme ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra son yayınlarda hemodiyaliz hasta popülasyonunda da non-dipper patern, hipertansif hedef organ hasarı ve özellikle sol ventrikül kitle indeksi artışı ile karakterize sol ventrikül hipertrofisi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. HD hastalarında da malnutrisyonun sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gelişimini etkileyen bir etmen olduğu ve LVH' nin dikkatli volüm kontrolü ile geriletelebildiğine dair bilgiler de mevcuttur. Bu durumda hemodiyaliz popülasyonunda malnutrisyon derecesi ile 24 saatlik ambulatuar kan basıncı parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak ilginç olacaktır. Gündüz-gece kan basıncı farkının azalması ile malnutrisyon arasında bir ilişki olup olmadığı hususunda daha önce yapılmış çalışma yoktur. Malnutrisyon derecesinin AKB varyasyonları ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışından sorumlu bu iki antite arasındaki ilişki sorgulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışma dizaynı ve hastalar

Bu çalışmada Celal Bayar Üniversitesi Nefroloji Departmanındaki 167 hasta cross-sectional olarak incelendi. Daha öncesinde kronik karaciğer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, malignite, miyokard infarktüsü tespit edilen, inceleme öncesi üç aylık dönemde akut bir hastalık geçiren ve bir yıldan daha kısa süreli HD süresi olan 15 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Bir hasta takip sürecinde serebrovasküler atak nedeniyle exitus olurken üç hasta da yapılan tetkikler sırasındaki teknik uyumsuzluk nedeniyle çalışmadan dışlandı. Sonuç olarak toplam 148 olgu çalışmaya alınarak sonuçları analiz edildi. Çalışmaya alınan tüm olgular haftada üç kez hemodiyalize girmektedir. hemodiyalizdeki kan akımı 250 ile 300 ml/dk ve diyalizat akımı 500 ml/dk olarak standardize edildi. Olguların tamamında bikarbonatlı diyaliz yöntemi uygulandı. Olguların primer böbrek hastalıkları takip eden şekilde idi: Kronik glomerulonefrit (n=39-%26), hipertansif nefroskleroz (n=32-%22), diabetik nefropati (n=27-%18), interstisyel nefrit (n=14-%10), diğer nedenler (n=19-%13), idiopatik (n=17-%11).

2. Malnutrisyonun değerlendirilmesi

Olguların, her biri 1 puan ile 5 puan arasında değerlendirilen; kilo değişiklikleri, diyetle gıda alımları, gastrointestinal semptomları, subkutan yağ doku ve kaslardaki zayıflama bulguları, komorbid hastalıklarının varlığı ve

şiddeti ile fonksiyonel kapasiteleri göz önünde bulundurularak total malnütrisyon skorları hesaplandı (Subjektif Global Assesment) (109).

Çalışmaya alınan tüm hastaların antropometrik özellikleri standart teknikler kullanılarak kaydedildi. Temel ölçütler olan boy uzunluğu ve kilo ölçümlerinden sonra, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi (body mass indeks = BMI) değerleri kaydedildi. Fistül amaçlı kullanılmayan non-dominant koldan "kol ortası çevresi" (mid-arm circumference = MAC) kaydedildi. Harpender cetveli kullanılarak triceps cilt kalınlığı (triceps skin-fold = TSF) ve biceps cilt kalınlığı (biceps skin-fold = BSF) ölçüldü. Bu parametrelerden yola çıkılarak türetilmiş bir değer olan "kol ortası kas çevresi" [mid-arm muscle circumference MAMC = MAC – (3.1415 x BSF)] formülü ile hesaplandı. Hastaların haftanın ikinci diyalizinde vasküler girişim öncesi temel hematolojik ve biyokimyasal parametreleri çalışılarak kaydedildi.

3. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu:

Çalışmaya alınan tüm olguların bir ambulatuvar kan basıncı monitörü (Cardio Navigator, Tracker 2 NIBP, Raynaulds Medical Ltd, Hertford, England UK) kullanılarak, iki HD seansı arasındaki günde (hafta ortası seansından önceki gün) ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) uygulandı. Gündüz (08⁰⁰-20⁰⁰ arası süreç) kan basıncı ölçümleri her 20 dakikada bir, gece (20⁰⁰-08⁰⁰ arası süreç) kan basıncı ölçümleri her 30 dakikada bir yapıldı. Monitörizasyon sırasında olguların fizik aktivitelerinde herhangi bir kısıtlama yapılmadı ve günlük aktivitelerini devam ettirmelerine müsaade edildi. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu sonrası tüm olguların gündüz ve gece sistolik-diastolik kan basıncı ortalamaları ve 24 saatlik sistolik-diastolik kan basıncı ortalamaları hesaplandı. Gece / gündüz kan basıncı ortalaması 0,8-0,9 olanlar dipper, 0,9-1,0 arasında olanlar non-dipper, >1,0 olanlar ise reverse-dipper olarak gruplandırıldı (110). Gündüz sistolik ve diastolik kan basıncı standart sapmaları (DSBP_{sd} ve DDBP_{sd}) ve

gece sistolik ve diastolik kan basıncı standart sapmaları ($NSBP_{sd}$ ve $NDBP_{sd}$) hesaplandı. Her bir hastanın kesitsel bir zaman dilimi içerisinde ölçülen sistolik veya diastolik kan basınçlarının standart sapmasının, o zaman diliminde ölçülen sistolik veya diastolik kan basınçlarının ortalamasına oranı, o zaman dilimi için kan basıncı variabilitesi (BPV) olarak kabul edildi. 18 olgu kontrol amacıyla farklı günlerde ancak gene hafta ortası diyalizden bir gün önce olmak kaydı ile ikinci kez değerlendirildi ve tüm hastalar yine aynı AKBM kategorilerinde sınıflandırıldı. Olguların çalışma boyunca kullanmış oldukları ilaçlarda (diüretikler, kalsiyum kanal antagonistleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri vs..) herhangi bir değişiklik yapılmadı.

4. İstatistiksel Analiz

Olguların tüm analizleri SPSS 11.0 istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Olguların malnutrisyon indeksleri ile klinik ve ambulator kan basıncı ölçütleri arasındaki ilişkinin araştırılmasında hem bivariate Pearson Korelasyon testi hem de stepwise multiple regresyon analizi kullanıldı. Ambulator kan basıncı subgrupları arasındaki farklılığı analiz etmek için dağılımı homojen olan parametrelerde One-way ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri, dağılımı non-homojen olanlarda Wilcoxon test kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanan parametrelerde istatistiksel farklılığı oluşturan grubun tespiti için Mann-Whitney test kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için $p < 0.05$ değerinin altı anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada 77'si erkek (% 52) 71'i kadın (% 48) olmak üzere toplam 148 hastanın sonuçları değerlendirildi. Olguların ortalama yaşları 58 ± 15 yıl, ortalama hemodiyalize giriş süreleri 31 ± 16 ay olarak tespit edildi. 148 hasta ambulator kan basıncı monitörizasyonu sonuçlarına göre dipper (n=53), non-dipper (n=49) ve reverse-dipper (n=46) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Olguların ortalama malnutrisyon skorları 19 ± 6 puan olarak değerlendirildi.

1. Subgrupların klinik ölçütler açısından farklılık analizi

Dipper (D) ambulator kan basıncı paternine sahip olguların ortalama malnutrisyon skoru 16.2 ± 6.5 puan olarak hesaplanırken, non-dipper (ND) paternlilerin skoru 20.1 ± 5.4 puan, reverse-dipper (RD) paternli olguların skoru 24.9 ± 5.6 puan olarak tespit edildi. Ambulator kan basıncı subgrupları arasında, malnutrisyon skoru açısından gözlenen bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı (Kruskal-Wallis test, $p=0.007$). Malnutrisyon derecesi açısından bu farklılığı hangi grubun oluşturduğuna dair, ikili Mann-Whitney testleri uygulandı. Dipper olgular, non-dipper ve reverse-dipper olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük malnutrisyon skorlarına sahipti [($p=0.013$) ve ($p=0.003$)]. Sözü edilen bu önermenin tersi de doğrudu, yani reverse-dipper olgular, dipper olgulardan daha yüksek malnutrisyon skor ortalamalarına sahip oldukları gibi non-dipper olgulardan da istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek malnutrisyon skoru değerlerine sahipti [($p=0.03$) ve ($p=0.021$)].

Olguların ve ambulatuvar kan basıncı subgruplarının demografik özellikleri, antropometrik ölçütleri, hematolojik / biyokimyasal parametreleri **Tablo 1'** de gösterilmiştir. Olguların sözü edilen klinik göstergeleri ile malnutrisyon indeksi arasındaki bivariete ve multivariete ilişkiler de aynı tabloda sunulmuştur.

Çalışmadaki subgrupların karakteristikleri incelendiğinde "triceps cilt kalınlığı, hemoglobin ve lenfosit düzeyi" dipper grubunda, non-dipper ve reverse-dipper grubundakilerden anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanırken; kardiyotorasik indeks, dipper grubunda diğerlerinden düşük olarak tespit edildi. Serum albumin seviyesi reverse-dipper grubunda, dipper ve non-dipper paterne sahip hastalara oranla istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük olarak tespit edildi. Sözü edilen bu parametreler dışındaki diğer ölçütler açısından ambulatuvar kan basıncı subgrupları arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu sonuçları ve bunların ortalamaları ile malnutrition skoru arasındaki bivariete ve multivariete ilişkiler **Tablo 2'** de özetlenmiştir.

2. Malnutrisyon indeksi ile klinik belirteçler arasındaki ilişkiler

Olguların malnutrisyon skorları ile yaş, gece sistolik kan basıncı ortalaması, gece ortalama arteriyel kan basıncı, 24 saatlik ortalama arter basıncı, gece sistolik kan basıncı değişkenliği ve standart sapması arasında bivariete istatistiksel analizlerde doğru orantısal bir ilişki gözlenirken; triceps cilt kalınlığı, kol ortası çevresi, kol ortası kas çevresi, total lenfosit sayısı ve albumin düzeyleri arasında ters orantısal bir ilişki gözlendi (Bkz. Tablo 1 ve 2).

Sonuçlar multivariete analizlerle değerlendirildiğinde ise, bivariete analizlerde gözlenen malnutrisyon skoru ile yaş arasındaki doğru orantılı, kol ortası çevresi ve total lenfosit sayısı ile ters orantılı ilişkinin ortadan kalktığı;

buna karşın kardiyotorasik indeks, gece diastolik kan basıncı ortalaması, 24 saatlik sistolik kan basıncı ortalaması parametrelerinde ise bivariete analizlerde gözlenmeyen bir doğru orantısal ilişkinin ortaya çıktığı gözlemlendi. Saptanmış olan diğer bivariete bağıntılar, multivaryans analiz sözkonusu olduğunda da benzer istatistiksel geçerliliği sürdürdü.

3. Serum albumin düzeyinin klinik ölçütlerle ilişkisi:

Yapılan analizlerde serum albumin düzeyi ile hemodiyaliz süresi arasında ters orantısal bir ilişki vardı; albumin düzeyi, hemodiyaliz süresinin artışı ile düşüş göstermekteydi ($p=0.042$ $r=-0.205$).

Malnutrisyon skoru ile negatif korelasyonu Tablo 1' de gösterilmiş olan serum albumin düzeyleri ile ambulatuar kan basıncı ölçütleri arasındaki ilişki araştırıldı (Pearson korelasyon test). Sonuçta albumin seviyesi ile gece sistolik kan basıncı ($p=0.005$, $r=-0.283$) ve gece ortalama arteriyel kan basıncı ($p=0.04$, $r=-0.207$) arasında negatif bir bağıntı saptandı. Serum albumin düzeyinin diğer ambulatuar kan basıncı parametreleri ile pozitif veya negatif korelasyonu tespit edilmedi.

Serum albumin seviyeleri ile gece ortalama sistolik kan basıncı / gündüz ortalama sistolik kan basıncı oranı, gece ortalama diastolik kan basıncı / gündüz ortalama diastolik kan basıncı oranı ve gece ortalama kan basıncı / gündüz ortalama kan basıncı oranı arasında negatif korelasyon katsayılı bir bağıntı mevcuttu (sırasıyla $p=0.016$ ve $r=0.361$, $p=0.027$ ve $r=0.322$, $p=0.012$ ve $r=0.412$).

Serum albumin düzeyi ile literatürde nutrisyon durumunu belirlemek için kullanılan antropometrik indeksler arasındaki korelasyon da araştırıldı (Pearson korelasyon test). Buna göre, olguların vücut kilosu ($p=0.002$, $r=0.3$), vücut-kitle indeksi ($p=0.006$, $r=0.262$), kol ortası çevresi ($p=0.002$, $r=0.3$), kol

ortası kas çevresi ($p=0.004$, $r=0.283$) ile albumin düzeyleri arasında doğru orantı saptandı. Serum albumininin diğer antropometrik indekslerle (boy, biceps ve triceps cilt kalınlıkları) ilişkisi saptanmadı ($p>0.05$).

4. Antropometrik indekslerin ambulatuar kan basıncı ölçütleri ile ilişkisi

Kol ortası kas çevresi ve triceps cilt kalınlıkları ile gece sistolik kan basıncı arasında negatif bağıntısı olan bir ilişki sözkonusuydu ($p=0.03$, $r=-0.271$ ve $p=0.04$, $r=-0.245$). Olguların diğer antropometrik indeksleri (vücut kiloları, boyları, vücut-kitle indeksleri, biceps cilt kalınlığı ve kol ortası çevresi) ile ambulatuar kan basıncı ölçütleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson korelasyon test, $p>0.05$).

Malnutrisyon skoru ile ilişkisi saptanan kol ortası çevresi, kol ortası kas çevresi, triceps cilt kalınlığı, total lenfosit sayısı ile gece / gündüz sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı parametreleri arasında anlamlı bir bağıntı saptanmadı ($p>0.05$).

5. İlk başvuruda değerlendirilen malnutrisyon skoru durumunun ambulatuar kan basıncı paternleri ile ilişkisi

Olgular ilk başvurularındaki malnutrisyon skoru 21 ve üzerinde olanlar (yüksek malnutrisyon skoru) ve 21'in altında olanlar (düşük malnutrisyon skoru) olarak 2 gruba ayrıldı. Bu ayırım sonrası her bir olgunun gündüz ortalama arteriyel kan basıncı değerinden, gece ortalama arteriyel kan basıncı değeri çıkartılarak "gün içi ortalama arteriyel basınç farkı" hesaplandı. Malnutrisyon skorunun yüksek olması ile gün içi ortalama arteriyel basınç farkı arasında istatistiksel olarak ters orantılı bir ilişki saptandı (Spearman korelasyon test, $p=0.016$, $r=-0.241$), gündüz-gece kan basıncı farkının azalması malnutrisyon skorunun yüksek oluşu ile orantılıydı.

Olguların tümü için yapılan istatistiksel korelasyon testlerinde, gece ortalama sistolik kan basıncı / gündüz ortalama sistolik kan basıncı oranı ve gece ortalama diastolik kan basıncı / gündüz ortalama diastolik kan basıncı oranı ile malnutrisyon indeks arasında istatistiksel olarak güçlü bir bağıntı mevcuttu ($p < 0.001$, $r = 0.415$ ve $p = 0.002$, $r = 0.403$).

Sonuçta yüksek malnutrisyon skoruna sahip 67 olgunun 13 tanesi dipper, 23'ü non-dipper, 31'i reverse dipper iken; düşük malnutrisyon skoruna sahip 81 olgunun 40'ı dipper, 26'sı non dipper ve 15'i reverse-dipper paterne sahipti. Dipper ambulatuvar kan basıncı paterni açısından bakıldığında, düşük malnutrisyon skorlu olgularda, yüksek malnutrisyon skorlulara oranla istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla sayıda dipper patern saptandı (Kolmogorov-Smirnov test, $p = 0.023$). Yüksek malnutrisyon skorlu hasta grubunda en sık reverse-diper ambulatuvar kan basıncı paterni gözlemlendi ve reverse-dipper patern, bu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde dipper paternli olgulardan fazla idi (Kolmogorov-Smirnov test, $p = 0.01$). Ayrıca yüksek skora sahip olguların gece sistolik, gece ortalama ve 24 saatlik ortalama kan basınçları ortalamaları, düşük skorlu hastalarinkinden anlamlı ölçüde daha yüksekti. (bkz. Tablo 3). Gece / gündüz ortalama sistolik ve ortalama kan basıncı oranı 1' in üzerinde olan hastalarda malnutrisyon skorunun da istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (Fischer kesin ki-kare test, $p = 0.001$ ve $p = 0.023$).

Tablo 1: Olguların / subgrupların karakteristikleri, subgruplar arası farklılık analizi ve klinik belirteçlerin malnutrisyon skoruyla ilişkisi.

	Subgrupların karakteristikleri ve gruplararası farklılık analizleri				Olguların karakteristikleri ve malnutrisyon ile bivariete ve multivariete ilişkisi				
	Dipper (n=53)	Non Dipper (n=49)	Reverse Dipper (n=46)	ANOVA p	Ort. ± SS	Bivariete (Pearson) korelasyon analizi		Multipl (logistic) regresyon analizi	
						p	r	p	Odds ratio (%95 CI)
Yaş (yıl)	59 ± 18	56 ± 16	60 ± 12	>0.05	58 ± 15	p<0.01	r=0.26	p>0.05	1.21 (0.73-3.14)
HD süresi (ay)	28 ± 12	32 ± 21	31 ± 24	>0.05	31 ± 16	p>0.05	r=0.09	p>0.05	1.29 (0.97-1.48)
Boy (cm)	161 ± 8	164 ± 9	163 ± 11	>0.05	163 ± 9	p>0.05	r=-0.08	p>0.05	0.89 (0.39-2.02)
Kilo (kg)	64 ± 14	63 ± 12	67 ± 13	>0.05	66 ± 13	p>0.05	r=-0.01	p>0.05	0.99 (0.98-1.09)
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 4.0	23.4 ± 4.7	24.7 ± 4.5	>0.05	23.8 ± 5	p>0.05	r=-0.08	p>0.05	0.94 (0.84-1.06)
BSF (cm)	0.39 ± 0.16	0.38 ± 0.18	0.41 ± 0.15	>0.05	0.38 ± 0.18	p>0.05	r=-0.09	p>0.05	0.69 (0.29-1.63)
TSF (cm)	1.02 ± 0.4*	0.67 ± 0.36	0.63 ± 0.32	<0.001	0.73 ± 0.38	p<0.01	r=-0.36	p=0.034	0.47 (0.25-0.90)
MAC (cm)	26.7 ± 3.38	25.7 ± 3.27	26.1 ± 3.1	>0.05	26 ± 3.2	p=0.04	r=-0.21	p>0.05	0.55 (0.22-1.39)
MAMC (cm)	23.4 ± 2.9	23.6 ± 3.2	23.1 ± 2.8	>0.05	22.4 ± 3	p=0.03	r=-0.31	p=0.01	0.39 (0.19-0.82)
Hemoglobin (gr/dl)	11.6 ± 1.3*	10.8 ± 1.5	10.9 ± 1.7	0.024	11.1 ± 9.3	p>0.05	r=-0.177	p>0.05	0.94 (0.84-1.06)
Lenfosit (10 ³ /µl)	1.687 ± 749*	1.229 ± 811	1.060 ± 506	0.016	1320 ± 746	p<0.01	r=-0.299	p>0.05	0.87 (0.61-1.79)
Üre (mg/dl)	162 ± 60	155 ± 76	159 ± 57	>0.05 ⁺	158 ± 68	p>0.05	r=-0.149	p>0.05	0.73 (0.52-2.13)
Kreatinin (mg/dl)	6.4 ± 3.0	6.5 ± 2.7	5.9 ± 2.8	>0.05 ⁺	6.2 ± 2.8	p>0.05	r=-0.151	p>0.05	0.79(0.44-1.92)
Albumin (gr/L)	3.4 ± 0.6	3.3 ± 0.7	3.0 ± 0.5*	0.020	3.2 ± 0.7	p<0.01	r=-0.291	p<0.001	0.43 (0.19-0.77)
T.protein (gr/L)	6.4 ± 0.9	6.4 ± 0.8	6.1 ± 0.7	>0.05	6.4 ± 0.82	p>0.05	r=-0.186	p>0.05	0.64 (0.51-1.84)
Kolesterol (mg/dl)	196 ± 71	171 ± 47	159 ± 37	>0.05 ⁺	172 ± 51	p>0.05	r=-0.114	p>0.05	0.91 (0.62-3.12)
Trigliserid (mg/dl)	178 ± 105	187 ± 68	162 ± 64	>0.05 ⁺	156 ± 77	p>0.05	r=-0.127	p>0.05	0.88 (0.59-2.87)
UIBC (µg/dl)	178 ± 68	173 ± 62	192 ± 66	>0.05 ⁺	189 ± 64	p>0.05	r=-0.138	p>0.05	0.98 (0.60-3.44)
Tr.saturasyonu (%)	33 ± 14	28 ± 17	26 ± 13	>0.05 ⁺	27 ± 15	p>0.05	r=0.016	p>0.05	1.15 (0.49-3.23)
Ferritin (ng/ml)	609 ± 548	556 ± 322	588 ± 601	>0.05 ⁺	524 ± 487	p>0.05	r=-0.073	p>0.05	0.94 (0.54-2.64)
KTİ	0.47 ± 0.07*	0.54 ± 0.08	0.55 ± 0.07	0.009	0.52 ± 0.08	p>0.05	r=0.175	p=0.039	1.82 (1.23-3.52)

*: İstatistiksel olarak farklılığı oluşturan subgrup (Mann-Whitney test)
+ : Wilcoxon test (Dağılım aralığı yüksek olan-non homojen gruplarda uygulandı).

Not: **BMI:** vücut kitle indeksi, **BSF:** Biceps cilt kalınlığı, **TSF:** Triceps cilt kalınlığı, **MAC:** Kol ortası çevresi, **MAMC:** Kol ortası kas çevresi, **Tr:** Transferin, **KTİ:** Kardiyotorasik indeks.

Tablo 2. Olguların ve subgrupların 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu sonuçları ve bunların ortalamalarının malnutrition skoru ile bivariete ve multivariete ilişkileri.

	Subgrupların karakteristikleri				Ambulatuvar kan basıncı parametreleri ile malnutrisyon arasındaki bivariete ve multivariete ilişkisi			
	Dipper (n=53)	Non Dipper (n=49)	Reverse Dipper (n=46)	Ortalama ± SS	Bivariete (Pearson) korelasyon analizi		Multipl (logistic) regresyon analizi	
					P	r	P	Odds ratio (%95 CI)
Gündüz ortalama sistolik kan basıncı (mm Hg)	121 ± 12	132 ± 23*	122 ± 18	127 ± 20	p>0.05	r=0.163	>0.05	1.19 (0.84-1.46)
Gündüz ortalama diastolik kan basıncı (mm Hg)	67 ± 12	73 ± 18	68 ± 14	70 ± 17	p>0.05	r=0.167	>0.05	1.06 (0.47-2.18)
Gündüz arteriyel kan basıncı ortalaması (mm Hg)	89 ± 11	94 ± 19	87 ± 14	91 ± 16	p>0.05	r=0.123	>0.05	1.21 (0.67-1.94)
Gece ortalama sistolik kan basıncı (mm Hg)	107 ± 12	129 ± 22	141 ± 25*	129 ± 25	p=0.011	r=0.254	<0.001	2.14 (1.34-4.36)
Gece ortalama diastolik kan basıncı (mm Hg)	60 ± 10	71 ± 17	82 ± 17	72 ± 18	p>0.05	r=0.186	0.025	1.69 (1.22-3.82)
Gece arteriyel kan basıncı ortalaması (mm Hg)	76 ± 7	89 ± 18	98 ± 18	89 ± 18	p=0.027	r=0.222	0.01	1.92 (0.92-3.79)
24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı (mm Hg)	116 ± 11	132 ± 23	129 ± 21	128 ± 21	p=0.08	r=0.173	0.036	1.47 (0.88-2.14)
24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı (mm Hg)	64 ± 12	73 ± 18	81 ± 28	74 ± 21	p=0.06	r=0.186	0.067	1.03 (0.59-1.73)
24 saatlik arteriyel kan basıncı ortalaması (mm Hg)	82 ± 8	92 ± 18	101 ± 21	93 ± 19	p=0.033	r=0.214	<0.001	1.81 (1.24-3.95)
Gündüz sistolik kan basıncı standart sapması (mm Hg)	16.5 ±	12.9 ± 4.3	11.9 ± 4.1	12.9 ± 4.0	p>0.05	r=0.102	>0.05	1.23 (0.68-2.12)
Gündüz diastolik kan basıncı standart sapması (mm Hg)	7.6 ±	8.6 ± 2.2	8.1 ± 4.0	8.4 ± 2.6	p>0.05	r=0.089	>0.05	1.14 (0.81-2.64)
Gece sistolik kan basıncı standart sapması (mm Hg)	12.6 ±	10.3 ± 3.6	9.1 ± 1.4	10.1 ± 3.1	p<0.001	r=0.348	0.022	1.71 (1.02-4.11)
Gece diastolik kan basıncı standart sapması (mm Hg)	8.5 ±	6.6 ± 2.5	6.8 ± 2.7	6.8 ± 2.4	p>0.05	r=0.156	>0.05	1.19 (0.79-1.67)
Gündüz sistolik kan basıncı variabilitesi	12.8 ±	9.5 ± 3.3	9.8 ± 2.9	9.8 ± 3.0	p>0.05	r=0.142	>0.05	1.28 (0.60-2.14)
Gündüz diastolik kan basıncı variabilitesi	11.2 ±	11.5 ± 3.5	12.2 ± 6.6	11.7 ± 4.2	p>0.05	r=0.045	>0.05	1.15 (0.54-2.63)
Gece sistolik kan basıncı variabilitesi	11.3 ±	7.5 ± 1.8	7.4 ± 2.4	7.7 ± 2.1	p<0.001	r=0.405	0.01	2.03 (1.54-4.23)
Gece diastolik kan basıncı variabilitesi	13.9 ±	8.8 ± 2.5	9.3 ± 3.6	9.4 ± 2.9	p>0.05	r=0.186	>0.05	1.12 (1.03-2.02)

Tablo 3. Malnutrisyon skorları 21 puan üzerinde ve altında olan olguların ambulatuvar kan basıncı ölçütlerinin karşılaştırılması.

	Yüksek skor (21 ve üzeri)	Düşük skor (21'in altı)	P değeri
Gündüz ortalama sistolik kan basıncı (mm Hg)	131 ± 23	127 ± 18	p>0.05
Gündüz ortalama diastolik kan basıncı (mm Hg)	73 ± 18	68 ± 14	p>0.05
Gündüz arteriyal kan basıncı ortalaması (mm Hg)	92 ± 19	90 ± 16	p>0.05
Gece ortalama sistolik kan basıncı (mm Hg)	136 ± 27	121 ± 22	P=0.015, r=0.287
Gece ortalama diastolik kan basıncı (mm Hg)	75 ± 19	69 ± 16	p>0.05
Gece arteriyal kan basıncı ortalaması (mm Hg)	96 ± 20	79 ± 15	P<0.01, r=0.367
24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı (mm Hg)	131 ± 23	126 ± 19	p>0.05
24 saatlik ortalama diastolik kan basıncı (mm Hg)	77 ± 26	71 ± 15	p>0.05
24 saatlik arteriyal kan basıncı ortalaması (mm Hg)	97 ± 21	86 ± 16	P=0.022, r=0.236

TARTIŞMA

Hipertansiyon kronik hemodiyaliz hastalarında yaygın olarak gözlenen bir klinik problemdir (111–113). Bu hasta grubunda kan basıncı kontrolü sıklıkla suboptimaldir (114,115) ve bu durum hemodiyaliz hasta popülasyonunda artmış kardiyovasküler morbiditeye önemli oranda katkıda bulunmaktadır (116). Konvansiyonel yöntemde hangi zamanda ölçülen kan basıncının hipertansiyonun yükünü en iyi şekilde gösterdiği ve kardiyovasküler sonuçlar ile en iyi korelasyonu yansıttığı açık değildir (117). Konvansiyonel kan basıncı ölçümündeki bu zorluk ve tam standardizasyonun sağlanamaması hemodiyaliz popülasyonunda hipertansiyonun yönetiminde ve değerlendirilmesinde ve eşlik edebilen kardiyovasküler risklerin belirlenmesinde ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun kullanılmasını gündeme getirmiştir (118). 24–48 saatlik sürelerde aralıklı ölçümlerle yapılan ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, hipertansiyon yükünün en iyi şekilde hesap edilmesinde ve kan basıncının diüurnal varyasyonu hakkında bilgi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (119). Hemodiyaliz hastalarında ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun karakteristikleri daha önceki birkaç çalışmada rapor edilmiştir (120,121). Birçok diyaliz hastasında kan basıncının sirkadiyen gündüz-gece ritmi kaybolmuştur. Normal kişilerde görülen gece kan basıncındaki % 15-20' lik azalma, bu hastalarda görülmez (non-dipper). Bu durum hastaların 24 saat boyunca yüksek kan basıncı düzeylerine maruz kaldığını ve normalden daha fazla hedef-organ hasarına maruz kaldığını düşündürür. Gerçekten de bu mantıksal hipotezi test etmek için bazı çalışmalarda ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu sonuçları ile sol ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişki araştırılmıştır (122–125) ve son

raporlar noktürnal kan basıncının hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler sonuçların bağımsız bir prediktörü olabileceğini göstermektedir (126,127). Amar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada non-dipper kan basıncı paternine sahip hastalarda kardiyovasküler sağkalımın, dipper kan basıncı paternli hastalara oranla daha kötü olduğu rapor edilmiş, ayrıca artmış 24 saatlik nabız basıncı ve noktürnal sistolik kan basıncının kardiyovasküler mortalite ile önemli oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir (128). Bu çalışmada non-dipping patern ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olmasına rağmen Liu ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları 80 hastanın 3 yıllık takibini ortaya koyan bir çalışmada non-dipping fenomeninin hemodiyaliz hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ve artmış koroner arter stenozu prevalansı ile yakından ilişkili olduğu istatistiksel olarak ortaya konulmuştur (129). Bu çalışmada 56 non-dipper hastada, 24 dipper olguya oranla kardiyovasküler olayların 3,5 kat; kardiyovasküler ölümlerin ise 9 kat daha yüksek sıklıkta olduğu kaydedilmiştir. Bu çalışmaların ışığında hemodiyaliz hastalarında 24 saatlik ambulator kan basıncı monitörizasyonundaki non-dipping fenomeninin kardiyovasküler prognoz açısından faydalı ve iyi bir prediktör oluşundan söz edilebilir. Liu ve ark 'nın çalışmasında normalde olması gereken gece sistolik ve/veya diastolik kan basıncının yeterince düşmemesi, kardiyovasküler sonuçlardaki kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca ilginç bir şekilde diüurnal sistolik kan basıncındaki, 24 saatlik kan basıncındaki ve gündüz nabız basıncındaki artışlardan herhangi birisinin de, kardiyovasküler prognozdaki kötüleşme ile ilişkili bulunduğu sonucu bildirilmiştir. Bu sonuçlar (hemodiyaliz hastalarında kan basıncı ve mortalite arasındaki ilişki) "U curvesinin varlığı" ile açıklanmıştır (130).

Diyaliz hasta popülasyonunda gece-gündüz sirkadiyen ritmin kaybolmasının nedenine yönelik bazı hipotezler öne sürülmüştür. Non-dippingin muhtemel mekanizması hakkında, otonomik disfonksiyonun esansiyel hipertansiyonlu hastalarda non-dipping fenomeninin gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (131). Esansiyel hipertansiflerde parasempatik aktivitedeki azalma ve sempatik fonksiyonlardaki artışın non-

dipping fenomeninin oluşununa katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (131,132). hemodiyaliz hastalarında da otonomik fonksiyonlardaki bozulma daha önce birkaç araştırmacı tarafından ifade edilmekle birlikte (133, 134), Liu ve arkadaşlarının çalışması (129) bu hasta popülasyonunda non-dipping fenomeni ile otonomik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyması açısından da önemlidir. Zoccali ve arkadaşlarının çalışmaları da son dönem böbrek yetmezliği hastalarında ortaya çıkan nokturnal hipoksemi ile ilişkili olarak kardiyovasküler sistemin otonomik kontrolündeki değişikliklere sekonder olarak fizyolojik gündüz-gece kan basıncı farkının azaldığını rapor etmektedir (135,136). Diyaliz hastalarında otonomik disfonksiyonun yeterli hemodiyaliz tedavisi ile ($Kt/V > 1.2$) (137) ve renal transplantasyon (138) ile düzeldiğine dair çalışmalar mevcuttur ve bu veriler yeterli bir hemodiyaliz veya başarılı bir renal transplantasyon ile yaşamı tehdit edici etkileri olan kardiyovasküler atakları önleyebilmenin mümkün olabileceğini göstermektedir.

Hipervolemi sirkadiyen kan basıncı ritminin bozulmasında suçlanan diğer bir faktördür. Hemodiyaliz hasta popülasyonunda noktürnal hipertansiyon ve gece-gündüz kan basıncı farkının azalmasının volümle bağlantılı olduğu düşünülmektedir.(139,140). Kürşat ve arkadaşlarının çalışmasında kontrollü UF ile reverse dipper durumun non-dipper ve hatta azınlıkta kalmak kaydı ile dipper duruma dönüşebildiğinin gösterilmiştir, ayrıca bu çalışmada gece kan basıncı parametrelerindeki düzelleme miyokardiyal fonksiyonlardaki iyileşme ile yakından ilişkili bulunmuştur (141). Sözü edilen bu çalışma gece hipertansiyonundan, volüm fazlalığının sorumlu olduğu düşüncesini desteklemektedir. Gerçekten de diyaliz hastalarında antihipertansif ilaçlarla noktürnal hipertansiyonun düzeltilememesinin nedeni hipervolemi olabilir. Bu kanı, non-dipper esansiyel hipertansif hastalarda sodyum kısıtlamasının, sirkadiyen ritmi düzelttiğini gösteren bir çalışma ile desteklenmektedir (142). Bu çalışmada non-dipper hasta oranının çok sıkı volüm kontrolü uygulananlarda daha az olduğu da vurgulanmaktadır.

Normotansif bireylerde ve hipertansif hastaların kan basıncı varyabilitesindeki değişiklikler ilk olarak tariflendiğinde büyük bir ilgi uyandırmıştır (Bevan ve ark., 1969; Pickering ve ark., 1995). Tozawa ve arkadaşları, son dönem böbrek yetmezliği hastalarındaki kan basıncı varyabilitesindeki artışın kardiyovasküler hastalıklar için kötü prognozla ilişkili bir risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir (143). 24 saatlik kan basıncı varyabilitesinin kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu (144) ve uç organ hasarı ile ilişkili olabileceği (145) belirtilmektedir. Yüksek kan basıncı variabilitesine sahip olan hastalarda düşük kan basıncı variabilitesine sahip hastalara oranla karşılaştırıldığında daha çok kardiyovasküler olay gözlemlendiği Verdecchia ve arkadaşlarının çalışmasında rapor edilmiştir (146). Hemodiyaliz hastalarında kan basıncı variabilitesindeki artışın oluşturduğu mortalite artışı hipervolemi ile açıklanabilmesi olasıdır. Kürşat ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kan basıncı varyabilitesindeki artış, kötü volüm kontrolünün göstergesi olan ultrafiltrasyon miktarındaki artış ve interdiyalitik kilo artışı ile ilişkili bulunmuştur (147).

Oliveira ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada (148) düşük proteinli diyetle (%6) malnutre bırakılan ve normal proteinli diyetle (%15) beslenip malnutrisyonu olmayan (kontrol grubu) ratlardaki ortalama arter basıncı (MAP), ortalama arter basıncı varyabilitesi (VMAP), kalp hızı (HR) ve kalp hızı varyabilitesi (VHR) araştırılmıştır. Sonuçta bazal MAP değerlerinin (LP 122 ± 2 mm Hg vs. NP 113 ± 1 mm Hg) ve VMAP'nin (LP 12.8 ± 1.5 mm Hg vs. NP 9 ± 1 mm Hg) malnutre ratlarda kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Malnutrisyonlu gruptaki benzer şekildeki artışlar HR ve VHR üzerinde de gözlenmiştir. [HR (LP 429 ± 8 bpm vs. NP 381 ± 7 bpm) ve VHR (LP 67.6 ± 8.3 bpm vs. NP 44.4 ± 4.9 bpm)]. Bu çalışma Fisher'in ratları üzerinde düşük proteinli diyet ve malnutrisyonun bazal MAP ve VMAP ile ilişkisini göstermesi açısından önemlidir. Iannetti E ve arkadaşlarının 73 kronik hemodiyaliz hastasını ilgilendiren çalışmalarında diyalizin hemen öncesinde elde edilen kan basıncı değerleri ile bioimpedansmetre ile saptanan lean mass/fat mass oranı arasında güçlü bir

ters ilişki saptanmıştır (149). Bu da kas kitlesi azalımı, yağ kitlesi artımı ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmadır. Benzer şekilde Salahuddeen AK ve arkadaşları 1010 kronik hemodiyaliz hastasında univariate ve multivariate analizler kullanılarak kan basıncı ile vücut-kitle indeksi arasındaki ilişkiyi incelemiştir (150). Genel sağlıklı popülasyonun aksine kan basıncı ile vücut-kitle indeksi arasında olumlu bir ilişki saptanamamış, sistolik hipertansiyon prevalansı underweight popülasyonda, normal weight ve overweight popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Daha da önemli olarak vücut-kitle indeksi ile serum pre-albümin ve serum kreatinin konsantrasyonu gibi nutrisyonel indeksler arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Ancak sonuçlar diyaliz işlemi ile ilişkili kan basıncı ölçümleri ile sınırlı olduğu için 24 saatlik kan basıncı parametrelerine ait bir genellemede bulunmak olanaksızdır.

Bu çalışmanın sonuçları reverse-dipper ambulator kan basıncı paternine sahip hastaların non-dipper kan basıncı paternine sahip hastalardan ve non-dipper kan basıncı paternine sahip hastaların da dipper kan basıncı paternine sahip hastalardan daha yüksek malnutrisyon skoruna sahip olduklarını göstermektedir. Birebir ilişkinin araştırıldığı bivariete analizlerde SGA ile değerlendirilmiş olan malnutrisyon indeksi ile yaş, gece sistolik kan basıncı, gece ortalama kan basıncı ve 24 saatlik ortalama arteriyel kan basıncı, gece sistolik kan basıncı standart sapması ve değişkenliği arasında doğru orantısal bir ilişki saptanırken; biceps ve triceps cilt kalınlığı, kol ortası çevresi, total lenfosit sayısı ve albumin düzeyleri arasında ters orantısal bir ilişki gözlemlendi. Sonuçlar multivaryans olarak değerlendirildiğinde ise yaş, kol ortası çevresi ve total lenfosit sayısının malnutrisyon skoru ile ilişkisinin zayıfladığı; kardiyotorasik oran, gece diastolik kan basıncı ortalaması, 24 saatlik sistolik kan basıncı ortalaması parametrelerinde ise bivariete analizlerde gözlenmeyen bir ilişkinin ortaya çıktığı gözlemlendi. Multivaryans analizlerin sonuçları pek çok değişkenin olduğu günlük hayatı daha iyi yansıttığı için daha güvenilir olarak kabul edilmiştir. Her iki bağıntı analizinde de ortak olarak gözlenen, malnutrisyon indeks ile triceps cilt kalınlığı, kol

ortası kas çevresi ve albumin arasında negatif, gece sistolik kan basıncı, gece ortalama kan basıncı, ve 24 saatlik ortalama arterial kan basıncı, gece sistolik kan basıncı standart sapması ve değişkenliği arasında pozitif bir korelasyonun olduğu idi. Albumin düzeyleri ile gece sistolik ve gece ortalama kan basıncı arasında ters orantı saptandı. Yüksek malnutrisyon skoruna sahip olgularda non-dipper ve reverse-dipper kan basıncı paterninin sık olarak gözlenmesi ve bu gruptaki hastaların gece sistolik, gece ortalama ve 24 saatlik ortalama kan basınçları ortalamalarının düşük skorlu hastalarından anlamlı ölçüde daha yüksek olması diğer bir dikkat çekici sonuçtu.

Hemodiyaliz hastalarında malnutrisyonun, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi arttırdığı iyi bilinen bir gerçek olmasına karşın, ambulatuar kan basıncı parametreleri ile ilişkisi literatürden izleyebildiğimiz kadarıyla daha önce ele alınmamıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, hikayesinde volüm yüklenmesi olan olguların anlamlı düzeyde protein ve enerji alımının azalmış olduğuna dikkatimizi çekmektedir ve bu da malnutrisyonun volüm yüklenmesi ile ilişkili olabileceğinin ipucunu vermektedir (151). Dahası Cheng LT ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bioimpedansmetre ile izlenen 28 periton diyaliz hastasından volüm fazlalığının 9 aylık izlem süresi içinde istikrarlı bir şekilde giderildiği hastaların SGA ile izlendiği kadarı ile nutrisyon durumlarında düzelme, sıvı yüklenmesinin devam ettiği hastalarda ise nutrisyonel durumun progresif bir kötüleşme sürecine girdiği saptanmıştır (152).

Tüm bunlarla birleştirildiğinde bu çalışma, daha önceden kanıtlanmış olan malnutrisyon, inflamasyon ve ateroskleroz arasındaki kuvvetli halkalar zincirinin parçalarından birinin de hipervolemi olabileceği sonucuna akla getirmektedir. Zira sonuçlar, nutrisyon durumunun bozulması ile hipervolemi ile ilişkili ambulatuar kan basıncı parametrelerindeki bozulmanın paralel seyrettiğini göstermektedir. Bu da malnütrisyon derecesi arttıkça volüm dengesinin de artan derecelerde bozulabileceğini düşündürmektedir. Volüm

fazlalığı, kronik hemodiyaliz hastalarında malnütrisyonun neden olduğu artmış kardiyovasküler morbidite-mortalite ilişkisini açıklayan bir mekanizma olabilir. Bununla birlikte çalışmamızın sonuçlarına dayanarak volüm fazlalığı ile malnütrisyon derecesi arasındaki güçlü ilişkide bu iki parametrenin hangisinin neden hangisinin sonuç olduğunu tam olarak ortaya koymak olanaklı değildir. Bu konuyu aydınlatmak için daha fazla olgu sayılı, daha ileri biyokimyasal markerlerin kullanıldığı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile birlikte sempatik aşırı aktivitenin ambulatuar kan basıncı parametreleri üzerine etkilerinin de kapsama alındığı, prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı malnutrisyonun derecesi ile yetersiz volüm kontrolünün göstergeleri olan ambulatuar kan basıncı (AKB) paternleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada 148 kronik hemodiyaliz hastası kesitsel olarak incelendi. Olguların malnutrition skorları Subjective Global Assessment yöntemi ile hesaplandı. Her biri 1 puan ile 5 puan arasında değerlendirilen hastaların; kilo değişiklikleri, diyetle gıda alımları, gastrointestinal semptomları, subkutan yağ doku ve kaslardaki zayıflama bulguları, komorbit hastalıklarının varlığı ve şiddeti ile fonksiyonel kapasiteleri göz önünde bulundurularak total malnütrisyon skorları hesaplandı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda AKB monitörizasyonu uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı 58 ± 15 yıl, ortalama hemodiyalize giriş süreleri 31 ± 16 yıl, ortalama malnutrisyon skorları 19 ± 6 puandı. En yüksek malnutrisyon skoru ve en düşük albumin düzeyleri revers-dipper paterni olanlarda gözlemlendi. Bivariate ve multivariate analizlerde malnutrisyon indeksi ile gece sistolik kan basıncı ortalaması, gece ortalama kan basıncı, 24 saatlik ortalama arterial kan basıncı, gece sistolik kan basıncı değişkenliği arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi. Diğer taraftan malnutrisyon indeksi ile triceps cilt kalınlığı, kol ortası kas çevresi ve albumin düzeyleri arasında negatif bir bağıntı saptandı.

Tartışma: Hemodiyaliz hastalarında malnutrisyonun kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi arttırdığı iyi bilinen bir gerçek olmasına karşın, malnutrisyonun AKB parametreleriyle ilişkisi literatürlerden izlediğimiz kadarıyla daha önce ele alınmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları nutrisyon durumunun bozulması ile hipervolemi ile ilişkili AKB parametrelerindeki bozulmanın paralel seyrettiğini göstermektedir. Bu da malnütrisyon derecesi arttıkça volüm dengesinin de artan derecelerde bozulabileceğini düşündürmektedir. Sonuçta bu konuyu aydınlatmak için daha fazla olgu sayılı, daha ileri biyokimyasal markerlerin kullanıldığı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile birlikte sempatik aşırı aktivitenin AKB ölçütleri üzerine etkilerinin de kapsama alındığı, prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

ABSTRACT

Background: The aim of this study is to investigate the relationship between the degree of malnutrition and inadequate volume control evidenced by ambulatory blood pressure (ABP) patterns.

Methods: In this study 148 chronic hemodialysis patients were investigated in a cross-sectional manner. Malnutrition score was calculated using Subjective Global Assessment. Each case was evaluated in terms of the weight change, dietary intake, gastrointestinal symptoms, the presence and severity of comorbidities, functional capacity, signs of muscle wasting, decreased fat stores or loss of subcutaneous fat. Scores of 1 to 5 was given to each category according to the severity of the symptoms and physical examination findings. ABP monitorization was performed in all patients.

Results: The mean age of the patients was 58 ± 15 years, their mean dialysis duration 31 ± 16 months. The mean malnutrition score was 19 ± 6 points. The highest malnutrition score and lowest albumine levels were observed to be present in reverse-dipper pattern. A positive correlation between malnutrition index and mean night systolic blood pressure, mean night arterial blood pressure, mean 24 hours arterial blood pressure, night systolic blood pressure variability has been found in the bivariate and multivariate analysis. On the other hand a negative correlation between malnutrition index and triceps skin-fold, mid-arm muscle circumference, albumine levels has been found.

Conclusion: Although it is a well-known fact that malnutrition is a strong risk factor for increased cardiovascular mortality and morbidity in hemodialysis patients, again there is not any study in the literature elucidating the possible relation between malnutrition and ABP parameters. The results of our study show that the progressive worsening in the nutritional status follows a parallel course along with the deterioration in ABP parameters concerning hypervolemia. This in turn suggests that increasing degrees of malnutrition are associated with more profound derangements in the volume status. In conclusion, further prospective studies with larger sample size, more sophisticated biochemical parameters, incorporating the effects of the renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic overactivity on the ABP parameters are urgently needed.

KAYNAKLAR

1. Sardesai VM: Fundamentals of nutrition. In: Dekker M (ed). Introduction to Clinical Nutrition. New York: Sardesai, 1998: 1–13
2. Mitch WE. Uremia and the control of protein metabolism. *Nephron* 1988; 49: 89–93
3. Bergstrom J. Nutrition and adequacy of dialysis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1993; 43 (4): 261–267
4. Lazarus JM. Nutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 99–105
5. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125–137
6. Acchiardo SR, Moore LW, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 24(16): 199–203
7. 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: 458–482
8. Lowrie EG, Lew NL. Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationships among them and to death risk. *Sem Nephrol* 1992; 12: 276–283
9. Churchill DN, Taylor W, Cook RJ, LaPlante P, Barre P, Cartier P, Fay WP, Goldstein MB, Jindal K, Mandin H, McKenzie JK, Muirhead N, Parfrey PS, Posen GA, Slaughter D, Ulan RA, Werb R. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 214–234
10. Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, Burrell D, Michel M–A, Collier J, Avram MM. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1613–1622
11. Lorenzo V, Martin M, Rufino M, et al: High prevalence of overweight in a stable Spanish hemodialysis population: A cross sectional study. *J Ren Nutr* 2003;13: 52–59.
12. Fernandez-Reyes MJ, Alvarez-Ude F, Sanchez R, et al: Inflammation and malnutrition as predictors of mortality in patients on hemodialysis. *J Nephrol* 2002; 15: 136–143,
13. Avram M, Sreedhara R, Fein P, et al: Survival on hemodialysis and peritoneal dialysis over 12 years with emphasis on nutritional parameters. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(2): 77–80.
14. Combe C, Chauveau P, Laville M, et al: Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1610 French patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(2): 81–88.

15. Dwyer J, Larive B, Leung J, et al: Nutritional status affects quality of life in Hemodialysis (HEMO) Study patients at baseline. *J Ren Nutr* 2002; 12: 213–223.
16. Kopple J: Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 1002–1009.
17. Kopple JD: National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 7: 66–70.
18. USRD 2001 Annual Data Report; Atlas of End Stage Renal Diseases in the United States. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.
19. Nicolucci A, Procaccini DA: Why do we need outcomes research in end stage renal disease? *J Nephrol* 2000; 13: 401–404.
20. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, et al: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560–1567.
21. Mehrotra R, Kopple JD: Nutritional management of maintenance dialysis patients: Why aren't we doing better? *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 343–379.
22. Coresh J, Longenecker JC, Miller ER, et al: Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 24–30.
23. Ritz E: Why are lipids not predictive of cardiovascular death in the dialysis patient? *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 9–12.
24. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al: Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793–808.
25. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK: Risk factor paradox in hemodialysis: Better nutrition as a partial explanation. *ASAIO J* 2001; 47: 74–81.
26. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM: Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1891–1897.
27. Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, et al: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 864–881.
28. Kalantar-Zadeh K, McAllister C, Lehn R, et al: Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on erythropoietin hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 761–773.
29. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953–960.
30. Borah MF, Schoenfeld PY, Gotch FA, Sargent JA, Wolfson M, Humphreys MH: Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int* 1978; 14: 491–500.
31. Price SR, Mitch WE: Metabolic acidosis and uremic toxicity: protein and amino acid metabolism. *Semin Nephrol* 1994; 14: 232–237.
32. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, et al: Relationship between interdialytic weight gain, body weight and nutrition in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 363–368.

33. Kopple JD: Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *J Nutr* 1999; 129: 247–251.
34. Lim V, Flanigan M: Protein intake in patients with renal failure: Comments on the current NFK-DOQI Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Semin Dial* 2001; 14: 150–152.
35. Bupim LB, İkizler TA. Uremic Malnutrition: New insights into an old problem. *Seminars in Dialysis* 2003; 16 (3): 224–232.
36. Rutledge C, McMahon LP: Relationship between dialysis and nutritional adequacy in hemodialysis patients. *Nephrology* 2000; 5: 27–32.
37. Kaysen GA, Levin NW: Why measure serum albumin levels? *J Ren Nutr* 2002; 12: 148–150.
38. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW: Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 2240–2249.
39. Kaysen GA, Stevenson FT, Depner TA: Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 658–668.
40. Anderson CF, Wochos DN: The utility of serum albumin values in the nutritional assessment of hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 181–184.
41. Reinhardt GF, Myscofski JW, Wilkens DB, Dobrin PB, Mangan JE, Jr., Stannard RT: Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4: 357–359.
42. Apeltgren KN, Rombeau JL, Twomey PL, Miller RA: Comparison of nutritional indices and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982; 10: 305–307.
43. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL, Liu Y: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients. In: Friedman EA (ed). *Death on Hemodialysis*. Amsterdam: Kluwer Academic, 1994: 121–141.
44. 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: 458–482.
45. Lowrie EG, Lew NL. Commonly measured laboratory variables in hemodialysis patients: relationships among them and to death risk. *Sem Nephrol* 1992; 12: 276–283.
46. Churchill DN, Taylor W, Cook RJ, LaPlante P, Barre P, Cartier P, Fay WP, Goldstein MB, Jindal K, Mandin H, McKenzie JK, Muirhead N, Parfrey PS, Posen GA, Slaughter D, Ulan RA, Werb R. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 214–234.
47. Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus M. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 1993; 329: 1001–1006.
48. Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, Burrell D, Michel M–A, Collier J, Avram MM. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1613–1622.

49. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 115–119.
50. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, et al: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945–1951.
51. Kaysen GA, Rathore V, Shearer GC, Depner TA. Mechanism of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995; 48: 510–516.
52. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1329–1341.
53. Neyra NR, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA: Serum transferrin and serum prealbumin are early predictors of serum albumin in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10: 184–190.
54. Chertow GM, Ackert K, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG: Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 2512–2517.
55. Holland DC, Meers C, Lawlor ME, Lam M: Serial prealbumin levels as predictors of outcomes in a retrospective cohort of peritoneal and hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2001; 11: 129–138.
56. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN: What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8-13.
57. Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, et al: Predicting nutrition- associated complications for patients undergoing gastrointestinal surgery. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 440–446.
58. Enia G, Sicuso C, Alati G, et al: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1094–1098.
59. Kawaguchi Y, Sugino N, Arai J, et al: Nutritional assessment of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Jpn J Nephrol* 1993; 35: 843–851.
60. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, et al: Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 462–471.
61. Canada–USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198–207.
62. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (2): 1-140,
63. Treatment of Adults and Children With Renal Failure Standards Document (ed 3). London, England, Royal College of Physicians of London/Renal Association, 2002
64. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, et al: Nutritional status in dialysis patients: A European consensus. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 563–572.

65. Jones CH, Newstead CG, Will EJ, et al: Assessment of nutritional status in CAPD patients: Serum albumin is not a useful measure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1406–1413.
66. 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.
67. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C: Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1094–1098.
68. Cooper BA, Bartlett LH, Aslani A, Allen BJ, Ibels LS, Pollock CA: Validity of subjective global assessment as a nutritional marker in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 126–132.
69. Hirsch S, de Obaldia N, Petermann M, Covacevic S, Burmeister R, Llorens P, Iturriaga H, Bunout D: Nutritional status of surgical patients and the relationship of nutrition to postoperative outcome. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 21–24.
70. Cianciaruso B, Brunori G, Kopple JD, Traverso G, Panarello G, Enia G, Strippoli P, De Vecchi A, Querques M, Viglino G, et al.: Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 475–486.
71. Kopple J: National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(2): 66–70.
72. Jeejeebhoy KN: How should we monitor nutritional support: structure or function? *New Horiz* 2: 131–138, 1994.
73. Jeejeebhoy KN, Detsky AS, Baker JP: Assessment of nutritional status. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 193–196.
74. Jimmy W, Tariq S, Allen R.N: Role of Sodium and Volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Seminars in Dialysis* 2000; 17 (4): 260–264.
75. Salem M: Hypertension in the hemodialysis population? High time for answers. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (3): 592–594.
76. Rocco M, Yan G, Heyka R, et al, HEMO Study Group: Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001; 21: 280–288.
77. Horl M, Horl W: Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2): 227–244.
78. Rahman M, Dixit A, Donley V, et al: Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (3): 498–506.
79. Foley RN, Parfrey PS, Hartnett JD et al: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379–1385.
80. Grekas D, Bacharaki D, Goutzaridis N et al: Hypertension in chronic hemodialysis patients: current view on pathophysiology and treatment. *Clin Nephrol* 2000; 3: 164–168.

81. Blumberg A, Nelp WD, Hegstrom RM et al: Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet* 1967; 2: 69–73.
82. Amico M, Locatelli F: Hypertension in dialysis: pathophysiology and treatment. *J Nephrol* 2002; 15: 438–445.
83. Scribner BH: A personalized history of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 511–519.
84. Chazot C, Bergstrom J, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients: the importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 720–724.
85. Ruffman K, Mandelbaum A, Bommer J et al: Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 5: 426–431, 1990
86. Charra B: Control of blood pressure in long slow hemodialysis. *Blood Purif* 1994; 28: 252–258.
87. Charra B, Calemard E, Ruffet M et al: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286–1291.
88. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ et al: Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 369–375.
89. Velasquez M, von Albertini B, Lew S et al: Equal levels of blood pressure control in ESRD patients receiving high-efficiency hemodialysis and conventional hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 618–623.
90. Leyboldt J, Cheung A, Delmez JA et al: Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61:266–275.
91. Lins LE, Hedenborg G, Jacobson SH et al: Blood pressure reduction during hemodialysis correlated to intradialytic changes in plasma volume. *Clin Nephrol* 1992; 37: 308–313.
92. Tozawa M, Iseki K, Iseki C et al: Seasonal blood pressure and body weight variation in patients on chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 1999; 19: 660–667.
93. Hamlyn JM, Hamilton BP, Manunta P: Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a review and a hypothesis. *J Hypertens* 1996; 14(2): 151–167.
94. Kempner W: Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1945; 8: 545–577.
95. Charra B, Chazot C, Jean G et al: Long, slow dialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 24: 391–396.
96. Ozkahya M, Toz H, Ozankan F et al: Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2002; 12: 655–660.
97. Krautzing S, Janssen U, Koch KM et al: Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 552–553.
98. Mailloux L, Haley W: Hypertension in ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5): 705–719.

99. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536.
100. Chazot C, Charra B, Laurent G, Didier C, Vo Van C, Terrat JC, Callememard E, Vanel T, Ruffet M: Interdialysis blood pressure control by long hemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 831–837.
101. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G et al: Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371–376.
102. Narita I, Okada M, Omori S, Nagai M, Sawanaka N, Kondo D, Goto S, Shimada H, Shimotori T, Arakawa M, Gejyo F: The circadian blood pressure rhythm in non-diabetic hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2001; 24(2): 111–117.
103. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD et al: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912–1918.
104. Vita G, Princi P, Savica V et al: Uremic autonomic dysfunction evaluated by pattern recognition analysis. *Clin Nephrol* 1991; 36: 290–293.
105. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G et al: Nocturnal hypoxaemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1078–1084.
106. Covic A, Goldsmith DJ, Covic M: Reduced blood pressure diurnal variability as a risk factor for progressive left ventricular dilatation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 617–623.
107. Amar J, Vernier I, Rossignol E et al: Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2485–2491.
108. Liu M, Takahashi H, Morita Y et al: Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 563–569.
109. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (7): 1732–8.
110. Narita I, Okada M, Omori S, Nagai M, Sawanaka N, Kondo D, Goto S, Shimada H, Shimotori T, Arakawa M, Gejyo F. The circadian blood pressure rhythm in non-diabetic hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2001, 24 (2): 111–7.
111. Rahman M, Smith MC. Hypertension in hemodialysis patients. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 496–502.
112. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 498–506.

113. Zager P. Hypertension in the hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 400–404.
114. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291–297.
115. Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 461–468.
116. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379–1385.
117. Agarwal R. Assessment of blood pressure in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2002; 15: 299–304.
118. Townsend RR, Ford V. Ambulatory blood pressure monitoring: coming of age in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2279–2287.
119. Covic A, Goldsmith D. Ambulatory blood pressure monitoring: an essential tool for blood pressure assessment in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1737–1741.
120. Santos SF, Mendes RB, Santos CA, Dorigo D, Peixoto AJ. Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003; 23: 96–105.
121. Agarwal R, Lewis RR. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1982–1989.
122. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cottini E, Giaccone G, et al. Prediction of left ventricular geometry by clinic, pre-dialysis and 24-h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients: CREED investigators. *J Hypertens* 1999; 17: 1751–1758.
123. Erturk S, Ertug AE, Ates K, Duman N, Aslan SM, Nergisoglu G, et al. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2050–2054.
124. Fagugli RM, Quintaliani G, Pasini P, Ciao G, Cicconi B, Pasticci F, et al. Blunted nocturnal blood pressure decrease and left-ventricular mass in hypertensive hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 79–85.
125. Conion PJ, Walshe JJ, Heinle SK, Minda S, Krucoff M, Schwab SJ. Pre-dialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular mass in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2658–2663.
126. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ, et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2485–2491.
127. Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 563–569.

128. Amar J, Vernier I, Rossignol E et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2485–2491.
129. Manchang Liu, Hiroshi Takahashi, Yoshiki Morita, Shoichi Maruyama, Masashi Mizuno, Yukio Yuzawa, Midoriko Watanabe, Takano Toriyama, Hirohisa Kawahara and Seiichi Matsuo. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 563–569.
130. Zager P, Nikolic J, Brown R et al. ‘U’ curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney Int* 1998; 54: 561–569
131. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808–814.
132. Nakano Y, Oshima T, Ozono R et al. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympathovagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auto Neurosci* 2001; 14: 181–186.
133. Steinberg A, Mars R, Goldman D, Percy RF. Effect of end-stage renal disease on decreased heart rate variability. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1156–1158.
134. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Yajima I, Higashi T, Iwasaka T. Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 602–606.
135. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G et al. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1078–1084.
136. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G et al. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxemia and to concentric hypertrophy and remodeling in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 70–77.
137. Laaksonen S, Voipio-Pulkki L, Erkinjuntti M, Asola M, Falck B. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? *J Intern Med* 2000; 248: 21–26.
138. Yildiz A, Sever MS, Demirel S et al. Improvement of uremic autonomic dysfunction after renal transplantation: a heart rate variability study. *Nephron* 1998; 80: 57–60.
139. Narita I, Okada M, Omori S, Nagai M, Sawanaka N, Kondo D, Goro S, Shimada H, Shimotori T, Arakawa M, Gejyo F. The circadian blood pressure rhythm in non-diabetic hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2001; 24: 111–117.
140. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371–376.

141. Kursat S, Aysel S, Alici T, Tezcan UK. Blood pressure and ejection fraction changes due to ultrafiltration in hemodialysis. *J Nephrol* 2006; 19 (1): 84–90.
142. Fujü T, Uzu T, Nishimura M et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in non-dipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 29–35.
143. Masahiko Tozawa, Kunitoshi Iseki, Shinichiro Yoshi and Koshiro Fukiyama. Blood pressure variability as an adverse prognostic risk factor in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1976–1981.
144. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Ablini F, Mancia G, Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133–1137.
145. Roman MJ, PickeringTG, Schwartz JE, Pini R, et al 2001. Relation of blood pressure variability to carotid atherosclerosis and carotid artery and left ventricular hypertrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1507–1511.
146. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Rebaldi G, Porcellati C: Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996; 1: 3–11.
147. Kürsat S, Özgür B, Alici T. Effect of ultrafiltration on blood pressure variability in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* 2003; 59 (4): 289–292.
148. Oliveira EL, Cardoso LM, Pedrosa ML, Silva ME, Dun NJ, Colombari E, Moraes MF, Chianca DA Jr. A low protein diet causes an increase in the basal levels and variability of mean arterial pressure and heart rate in Fisher rats. *Nutr Neurosci*. 2004; 7(4): 201–5.
149. Iannetti E, Carpinteri G, Trovato GM. Arterial hypertension in chronic kidney failure: a volume-dependent pathology or a disease due to malnutrition? *G Ital Cardiol*. 1999; 29(3): 284–90.
150. Salahudeen AK, Fleischmann EH, Bower JD, Hall JE. Underweight rather than overweight is associated with higher prevalence of hypertension: BP vs BMI in haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(2): 427–32.
151. Angela Yee-Moon Wang, John Sanderson, Mandy Man-Mei Sea, Mei Wang, Christopher Wai-Kei Lam, Philip Kam-Tao Li, Siu-Fai Lui and Jean Woo. Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 834–41.
152. Cheng LT, Tang W, Wang T. Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(5): 891–902.