

Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon ve Patogenezi; Sodyum ve Volüm Kontrolünün Önemi

The Pathogenesis of Hypertension in End Stage Renal Disease; the Importance of the Sodium and Volume Control

Hikmet Tekçe¹, Gülali Aktaş², Seyhun Kürşat³

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Özet

Hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında oldukça yaygın görülen bir klinik problemdir. Buna karşın bu hastaların etkin kan basıncı kontrolünden çoğu zaman uzak olmasının önemli bir sebebi, bu hasta grubunda hipertansiyon fizyopatolojisinin karmaşık, multifaktoriyel ve az anlaşılabilir olmasından kaynaklanmaktadır. Hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyonun patogenezi majör risk faktörlerinden ikisi, artmış ekstrasellüler volüm ve sodyum alımıdır. Buradan yola çıkarak terapötik hedefin anahtarları da bu etyopatogenez çerçevesinde belirlenmelidir. Bulgular SDBY hastalarında sodyum yüklenmesinin, volüm yüklenmesi ve hipertansiyonla paralel seyrettiğini düşündürmektedir. Bu durum sodyumun, hipertansiyon için kilit bir rol oynadığını ve tedavinin yönetiminde esas uğraşı alanının antihipertansif ilaç desteği değil, tuz kısıtlaması ve gereğinde ek ultrafiltrasyon desteğinin olması yönündeki mücadelenin merkezi rolünü düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Son dönem böbrek yetmezliği, hipervolemia, sodyum.

Abstract

Hypertension is a common clinical problem among patients with end stage renal failure. Because physiopathology of hypertension in these patients is multifactorial, complicated and less understood, effective blood pressure control usually cannot be achieved in this population. Major two risk factors in the pathogenesis of hypertension in patients receiving hemodialysis treatment are extracellular volume and dietary sodium intake. Therapeutic targets should be determined according to etiopathogenesis. There is increasing number of evidence indicating sodium intake in patients with end stage renal failure is related to volume overload and hypertension. Because sodium plays a key role in hypertension development among these population, salt restriction and additional ultrafiltration, if necessary, should be the mainstay of the antihypertensive treatment instead of antihypertensive drugs.

Keywords: End stage renal disease, hypervolemia, sodium.

Son dönem böbrek yetmezliğinde hipertansiyon

Hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında oldukça yaygın olarak görülen en önemli klinik problemlerden birisidir. Bu popülasyonda ölümlerin önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (% 50-70) ve hipertansiyon, kardiyovasküler komplikasyonlar için anlamlı bir risk faktörüdür (1). Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda, hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyon oranının % 70 ile % 90 arasında değiştiği bildirilmektedir (2).

1238 kronik hemodiyaliz hastası ile yapılan geniş bir kesitsel çalışmada, olguların diyaliz öncesi sistolik kan basıncı ortalaması 152 ± 25 mm Hg olarak saptanmıştır (3). JNC VII raporunda bildirilen normal değerler göz önünde bulundurulduğunda, bu hastaların %30' undan daha azında

normal kabul edilebilecek kan basıncı değerleri mevcuttur. Hipertansiyonun, son dönem böbrek yetmezliğinde artmış mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (4). Buna karşın bu hasta grubu, etkin kan basıncı kontrolünden çoğu zaman yoksundur ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hemodiyaliz hastalarının büyük çoğunluğunun maksimal antihipertansif tedavi almadığı bildirilmektedir (5). Foley ve arkadaşları, yaş, diyabet, iskemik kalp hastalığı, hemoglobin ve serum albümin düzeyi için ayarlama yapıldıktan sonra, bağımsız olarak ortalama arter basıncındaki artış ile sol ventrikül hipertrofi, iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği gelişimi arasındaki korelasyonu göstermişlerdir (6).

İletişim Bilgisi / Correspondence

Yard. Doç. Dr. Hikmet Tekçe, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Bolu Telefon: 037425354656 E-posta: drteke@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: Haziran / June 25, 2012; Kabul tarihi / Accepted: Temmuz / July 16, 2012 Çıkar Çatışması / Conflict Of Interest: Yok /None



Sonuç olarak, hipertansiyonun kontrol altına alınması, hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansının azaltılması yolundaki en önemli adımlardan ve terapötik hedeflerden birisidir. Kronik hemodiyaliz hastalarında bu denli öneme sahip olan hipertansiyonun etyolojisinin anlaşılması, gerek tedavinin optimize edilmesi, gerekse hipertansiyona bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması için kritik bir öneme sahiptir.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hipertansiyonun patogenezi

SDBY hastalarının çok az bir kısmının yeterli kan basıncı kontrolüne sahip olmasının önemli bir sebebi, bu hasta grubunda hipertansiyonun fizyopatolojisinin kompleks, multifaktoriyel ve az anlaşılabilir olmasından kaynaklanmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hipertansiyon gelişmesinden sorumlu olabilecek potansiyel risk faktörleri Tablo 1’de sunulmuştur (1).

Tablo 1. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) hastalarında hipertansiyonun fizyopatolojisi.

Son Dönem Böbrek Yetmezliği hastalarındaki hipertansiyon için fizyopatolojik faktörler

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

Hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyonun patogenezi multifaktoriyel olduğu halde, bu majör risk faktörlerinden ikisi, artmış ekstrasellüler volüm ve sodyum alımıdır. Ekstrasellüler volümün kontrol altında tutulması kan basıncının normal hale gelmesini sağlar (1). Sodyum yüklenmesi ekstrasellüler volüm artışına sebep olarak kan basıncında artışa yol açar, kardiyak out-

putta geçici olarak artışa sebep olur ve total periferik direnç artışına yol açar. Sodyum hipervolemiden bağımsız mekanizmalarla da hipertansiyon 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.

Volüm yüklenmesi ile hipertansiyon arasındaki ilişki

Kronik hemodiyaliz hastalarındaki kan basıncı üzerine volüm durumunun etkisinin önemi pek çok çalışmada ele alınmıştır. Diyaliz hastalarındaki hipertansiyonun patofizyolojisini izah etmeyi amaçlayan bir çalışmanın sonucunda, vakaların %90’ında sodyum ve volüm yükü tespit etmiş, geri kalan %10’luk grupta ise yüksek renin aktivitesi saptanmıştır (7). Hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyonun patofizyolojisinde volüm yükünün rolüne dair tartışmalı ve çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Leypoldt ve arkadaşları, plazma volümü ve vücut ağırlığının azalması ile prediyaliz ve post diyaliz sistolik kan basıncındaki azalma arasındaki korelasyonu ortaya çıkarmışlardır (8). Lins ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada intradiyalitik sistolik kan basıncındaki düşmeyi göstermesi açısından, intradiyalitik plazma volümü, intradiyalitik vücut ağırlık kaybından daha doğru bir gösterge olarak bulunmuştur (9).

Rocco ve arkadaşları, HEMO çalışmasındaki baseline verileri kullanarak kronik hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyona yönelik risk faktörlerini incelemişlerdir. Sonuçta, kan basıncı ile diyaliz esnasında yapılan total ultrafiltrasyon volümü arasında lineer olmayan bir ilişkinin mevcudiyetini ortaya çıkarmışlardır (3). Bu çalışmada 2,5 kilogramdan fazla ultrafiltrasyon ihtiyacı olan hastalarda prediyaliz kan basınçları, bundan daha az ultrafiltrasyon ihtiyacı olanlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Ek olarak 2,5 kilogramın altında total ultrafiltrasyon yapılan hastalarda, bundan daha fazla ultrafiltrasyon yapılanlara göre post diyaliz kan basınçları daha yüksek olarak saptanmıştır (3). Bu gözlemler Grekas ve arkadaşlarının bulguları ile uyumaktadır (7). Bu çalışmada da aşırı volüm ve interdiyalitik kilo

alımı prediyalitik ortalama kan basıncı ile korelasyon göstermektedir.

Bu çalışmalar önemli bir antiteye dikkat çekmektedirler ki; hipertansiyon, bir çok kronik hemodiyaliz hastasında volüm azalmasına cevap verdiği halde, kısa dönem (intradiyalitik ve interdiyalyetik) kan basıncı değişiklikleri uzun dönem kan basıncı kontrolü için prediktif değildir (lag fenomeni). Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyonun patofizyolojisinde interdiyalyetik kilo alımının rolü, bazı çalışmalarda farklılık arz etmektedir. Hipertansif hemodiyaliz hastaları normotansif hastalarla karşılaştırıldığında eşit interdiyalyetik kilo alımlarında daha fazla kan basıncı artışı oluşmaktadır (5). Rahman ve arkadaşları, hipertansif hastalarda progresif interdiyalyetik kilo alımı ile diastolik kan basıncı arasındaki lineer artışa dikkati çekerken; interdiyalyetik kilo alımının her bir kilogramı için prediyalitik diastolik kan basıncında yaklaşık 4.1 mm Hg'lık bir artış gösterdiğini saptamıştır (5). Konuyla ilgili yazarların bu hususta ilgili muhtemel 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 açıklama ise; hipertansif hastaların, interdiyalyetik periyot boyunca volüm artışlarına verdikleri vazodilatör cevap farkı olabilir. Bu açıklamayı destekleyen klinik kanıt, şu klinik gözleme dayandırılabilir; bazı diyaliz hastalarında aşırı kilo alımı ve ödeme karşı hipertansiyon gelişmemektedir (2). Diyaliz hastalarında mevsimsel olarak, sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut ağırlığı ve interdiyalyetik kilo alımlarında değişkenlik olduğu gösterilmiştir. Ortamın ısısının ve göreceli neminin de sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut ağırlığı ve interdiyalyetik kilo alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Bu çalışmalarda akut ve kronik volüm değişikliklerinin birbirinden farklı olduğu vurgulanmıştır. Çünkü kan basıncındaki değişimler, ekstrasellüler volüm değişikliklerinden günler-haftalar sonra ortaya çıkmaktadır.

SDBY hastalarında hipertansiyon, ultrafiltrasyon ile kontrol altına alınabilir mi?

Blumberg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarındaki hipertansiyonun, volüm yükünün düzeltilmesi ile kontrol altına alınabileceği gösterilmiştir (11). Hemodiyaliz

hastalarında hipertansiyonun kontrol altına alınmasının güç olduğu bilinmektedir. Fakat yeterli diyaliz ve ultrafiltrasyon yapılmasıyla hastaların %80-90' ında normal kan basıncı değerleri elde edilebileceği bildirilmiştir (12,13).

Hemodiyaliz hastalarında kan basıncını bu metotla kontrol altına alma yöntemi ilk olarak Fransa Tassin' de uygulanmıştır. Burada, hastalara uzun süreli, ultrafiltrasyon temposunun yavaş olduğu hemodiyaliz tedavileri verilmiş (haftada üç kez ve sekiz saat) ve hastaların diyet ile tuz alımı sıkı bir şekilde kısıtlanmıştır. Başlangıçta hastaların % 89' u antihipertansif ilaçlarla tedavi edilirken, 3 ay sonra hastaların sadece % 5' inde antihipertansif ilaç kullanma ihtiyacı ortaya çıkmıştır. 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 (12,14). Ek olarak, ilk aydan sonra, hastaların prediyaliz serum kreatinin düzeylerinde artış gözlenmiştir. Bu ise altta yatan anabolik durumun yansıması olarak yorumlanmıştır. Bu nedenle ilk aydan sonraki kuru ağırlık artışlarının ekstrasellüler volümdeki değişikliklerin iyi bir göstergesi olmadığına inanılmaktadır (12,15).

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 (16). 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) (17). 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 karşılaştırdılar (18). Ekstrasellüler volüm (bioimpedans ile ölçüldü), inferior vena cava ölçümü (ultrasound ile ölçüldü) ve kan volümündeki değişiklikler, tüm vücut sıvı durumunu de-

ğerlendirmek 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 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 konvansiyonel hemodiyaliz ile yeterli kan basıncı kontrolü yapılabildiğine dair sonuçlar ile de desteklenmiştir (19).

SDBY' de sodyum yükünün hipertansiyona etkisi

Normalde diyetle alınan sodyumun % 100' e yakını gastrointestinal yolla tama yakın absorbe olur (20). Diyetle sodyum alımı arttığı zaman susama ve antidiüretik hormon feedback sistemleri aktive olur ve böylece plazma sodyum konsantrasyonu ve osmolalitesi sabit tutulmaya çalışılır. Sodyum yüklenmesinin, Na / K ATP' az pompasını inhibe ettiği, bunun ise intrasellüler sodyum ve kalsiyum konsantrasyonunun artmasına ve hipertansiyona yol açtığı bildirilmiştir (21).

Genel popülasyonda diyetteki tuz alımı ile kan basıncı seviyeleri arasındaki ilişki açıktır (22). Kempner 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 (23). Ayrıca hipertansif hastalarda düşük sodyumlu diyetle kan basıncının düşürülebileceği değişik çalışmalarda ortaya konulmuştur (24,25). Diyetle sıkı tuz kısıtlaması, dirençli hipertansiyonlu hastalarda kan basıncının etkili bir şekilde düşürülmesinde etkilidir ve diyetteki sodyum aşırılığı, tedaviye rezistan kontrolsüz HT gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (26).

Diyaliz hastalarında diyetteki sodyum kısıtlamasının etkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tassin deneyiminde haftada 3 kez 8 saat hemodiyaliz, düşük diyalizat sodyumu ve sodyumdan kısıtlı diyetle tedavi edilen hemodiyaliz hastalarının %98,4' ünde kan basıncının normalleştiği gösterilmiştir (27). Antihipertansif kullanım ihtiyacı ortadan kalkmış, ve hasta sağ kalımları belirgin düzeyde iyileşmiştir. Özkahya ve arkadaşları ise diyaliz uzunluğunun değil, sodyum kısıtlamasının sol ventrikül hipertrofisini geriletmediğini, antihipertansif kullanılmaksızın kan basıncını düzelttiğini bildirmişler ve bunu haftada üç kez dörder saatlik diyalizler ile sağlamışlardır (28). Yapılan diğer bir çalışmada, sıkı sodyum kısıtlaması ve agresif ultrafiltrasyon ile kan basıncı ve kardiyotorasik orandaki iyileşmenin 36 aya varan sürelerde gerçekleştiği bildirilmektedir (11). Krautzing ve arkadaşları, diyaliz süresini uzatmaksızın diyalizat sodyum konsantrasyonunu azaltarak normotansiyon sağlamışlardır (29).

Hipertansif hemodiyaliz hastalarının izlendiği bir çalışmada, sodyum kısıtlaması ile birlikte, gerektiğinde ek ultrafiltrasyon seansları ile sıkı volüm kontrolü uygulamasından sonraki 8-60 ay boyunca hastalar değerlendirilmişlerdir (30). Çalışmanın sonunda, başlangıçta antihipertansif tedavi gerekliliği olan 67 hastanın, sadece 3 tanesinde bu gereksinim devam ederken, hemen tüm hastalarda etkin kan basıncı düşüşü sağlanmıştır (30). Başka bir çalışmada aynı araştırmacılar, sodyum kısıtlaması ile sıkı volüm kontrolü uygulanan 190 hasta (merkez A) ile kan basıncı kontrolü dominant olarak antihipertansif tedavi vasıtasıyla sağlanan 204 hastayı (merkez B) karşılaştırmışlardır (31). Hasta karakteristikleri açısından diyetteki sodyum alımı dışında iki merkez arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Merkez A' daki hastalar merkez B' dekilerle karşılaştırıldığında, belirgin ölçüde daha az antihipertansif ilaç kullanımlarına rağmen, eş değer kan basıncı kontrolüne sahip oldukları saptanmıştır (126/75' e karşılık 126/76 mm Hg). Sol ventrikül kitlesini de içeren kardiyak ölçütler, sodyum kısıtlaması ile uzun dönem sıkı volüm kontrolü uygulanan merkez A' daki hastalarda daha iyi bulunmuş ve sol ventrikül hipertrofisi bulgularında belirgin düzelme kaydedilmiştir. ,

Sözü edilen tüm bu çalışmalar, SDBY hastalarında sodyum yüklenmesinin, volüm yüklenmesi ve

hipertansiyonla paralel seyrettiğini düşündürmektedir. Bu durum sodyumun, hipertansiyon için kilit bir rol oynadığını ve tedavinin yönetiminde esas uğraşı alanının antihipertansif ilaç

desteği değil, tuz kısıtlaması ve gereğinde ek ultrafiltrasyon desteğinin olması yönündeki mücadelenin merkezi rolünü düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jimmy W, Tariq S, Allen R.N. Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. *Seminars in Dialysis* 2000; 17: 260–264.
2. Salem M. Hypertension in the hemodialysis population? High time for answers. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 592–594.
3. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, Benz R, Cheung AKI, HEMO Study Group. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001; 21: 280–288.
4. Horl M, Horl W. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 227–244.
5. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E, Ogunidipe A, Weigel K, Smith MC. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 498–506.
6. Foley RN, Parfrey PS, Hartnett 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.
7. Grekas D, Bacharaki D, Goutzaridis N, Kasimatis E, Tourkantonis A. Hypertension in chronic hemodialysis patients: current view on pathophysiology and treatment. *Clin Nephrol* 2000; 3: 164–168.
8. Leypoldt JK, Cheung AK, Delmez JA, Gassman JJ, Levin NW, Lewis JA, Lewis JL, Rocco MV. Relationship between volume status and blood pressure during chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 266–275.
9. Lins LE, Hedenborg G, Jacobson SH, Samuelson K, Tedner B, Zetterholm UB, Ljungqvist O. Blood pressure reduction during hemodialysis correlated to intradialytic changes in plasma volume. *Clin Nephrol* 1992; 37: 308–313.
10. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Morita O, Yoshi S, Fukiyama K. Seasonal blood pressure and body weight variation in patients on chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 1999; 19: 660–667.
11. Blumberg A, Nelp WD, Hegstrom RM, Scribner BH. Extracellular volume in patients with chronic renal disease treated for hypertension by sodium restriction. *Lancet* 1967; 2: 69–73.
12. Amico M, Locatelli F. Hypertension in dialysis: pathophysiology and treatment. *J Nephrol* 2002; 15: 438–445.
13. Scribner BH. A personalized history of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 511–519.
14. 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.
15. Ruffman K, Mandelbaum A, Bommer J, Schmidli M, Ritz E. Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 5: 426–431,1990
16. Charra B. Control of blood pressure in long slow hemodialysis. *Blood Purif* 1994; 28: 252–258.
17. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286–1291.
18. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, Nisell J, Divino Filho JC, Leypoldt JK, Leunissen KM, Laurent G, Bergström J. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 369–375.
19. Velasquez MT, von Albertini B, Lew SQ, Mishkin GJ, Bosch JP. Equal levels of blood pressure control in ESRD patients receiving high-efficiency hemodialysis and conventional hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 618–623.
20. Guyton AC, Hall JE: *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Saunders, 2000.
21. Hamlyn JM, Hamilton BP, Manunta P: Endogenous ouabain, sodium balance and blood pressure: a review and a hypothesis. *J Hypertens* 1996; 14: 151–167.
22. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 h urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; 297: 319–328.
23. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1945; 8: 545–577.
24. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1590–1597.
25. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10.
26. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54: 475–481.
27. Charra B, Chazot C, Jean G, Laurent G. Long, slow dialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 24: 391–396.
28. Ozkahya M, Toz H, Ozerkan F, Duman S, Ok E, Basci A, Mees EJ. Impact of volume control on left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *J Nephrol* 2002; 12: 655–660.
29. Krautzig S, Janssen U, Koch KM, Granolleras C, Shaldon S. Dietary salt restriction and reduction of dialysate sodium to control hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 552–553.
30. Ozkahya M, Toz H, Unsal A, Ozerkan F, Asci G, Gurgun C, Akcicek F, Mees EJ. Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 218–221.
31. Kayikcioglu M, Tumuklu M, Ozkahya M, Ozdogan O, Asci G, Duman S, Toz H, Can LH, Basci A, Ok E. The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 956–96.