

EMODIALISI NOTTURNA: UN TRATTAMENTO ALTERNATIVO PER UNA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA

L. Tartaglia¹, B. Infante¹, G. Stallone¹, P. Cirillo¹, M. Liuzzi¹, M. Ktena¹, M. Forcella², M. Querques², R. Perulli², D.A. Procaccini², L. Gesualdo¹

¹S.C. Nefrologia e Dialisi a direzione Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "OO.RR.", Foggia

²S.C. Nefrologia e Dialisi a direzione Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria "OO.RR.", Foggia

Nocturnal hemodialysis: an alternative treatment for a better quality of life

The interest of investigators in intensified dialysis regimens has been growing in recent years, especially since the HEMO Study Group showed that a higher dose of thrice-weekly hemodialysis fails to reduce mortality and morbidity but improves clinical outcomes. Alternative hemodialysis strategies including short daily hemodialysis (SDHD), long hemodialysis (LHD) and nocturnal daily hemodialysis (NDHD) have been developed in the hope to improve patients' outcomes. A growing number of investigators are studying patients on alternative dialysis regimens and most publications in this field have reported significant improvements in clinical outcomes including left ventricular hypertrophy, blood pressure control, anemia, calcium-phosphate metabolism, and fluid and electrolyte balance; all of these parameters can be considered as indirect signs of improvement in quality of life. However, the strength of these results is often limited by shortcomings in study design. Indeed, in most of these studies an adequate control group is missing, the patient groups are not properly matched, and the number of patients enrolled is small. Similarly, most studies have evaluated the effects of NDHD and/or nocturnal LHD on health-related quality of life (HRQoL) by questionnaire administration. Even though better results might be achieved with nocturnal hemodialysis, no conclusive data exist to prove statistically significant differences in HRQoL between conventional and intensive hemodialysis. In conclusion, all of these novel dialysis strategies offer reliable opportunities for uremic patients, but further trials are needed to determine whether alternative hemodialysis can reduce morbidity and mortality in this high-risk population of patients. (G Ital Nefrol 2008; 25: 702-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Nocturnal hemodialysis, Short daily hemodialysis, Quality of life, Cardiovascular risk

PAROLE CHIAVE:

Emodialisi notturna, Emodialisi quotidiana breve, Qualità della vita, Rischio cardiovascolare

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Loreto Gesualdo
S.C. Nefrologia e Dialisi a direzione Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria "OO.RR."
Viale Luigi Pinto, 1
71100 Foggia
e-mail: l.gesualdo@unifg.it

INTRODUZIONE

L'emodialisi è la terapia sostitutiva più comunemente utilizzata nei pazienti affetti da malattia renale terminale. L'età media dei pazienti emodializzati è in costante aumento e, nonostante il continuo aggiornamento e affinamento delle tecniche dialitiche, l'uremia comporta sempre più comorbidità soprattutto di carattere cardiovascolare.

Infatti, i soggetti emodializzati presentano un rischio di sviluppare eventi cardiovascolari da 10 a 20 volte più alto rispetto alla popolazione generale (1, 2). La

patogenesi della malattia cardiovascolare è di per sé complessa e prevede fattori di rischio tradizionali e non; tra questi ultimi il prodotto calcio x fosforo, l'iperomocisteinemia e l'ipertrofia ventricolare sinistra sembrano avere un ruolo specifico aggiuntivo nei pazienti in trattamento dialitico (2, 3).

Recentemente si è data molta importanza al concetto di "dose dialitica" inteso come Kt/V_{urea} e numerose evidenze hanno dimostrato che un progressivo incremento di questo valore comporta una minore incidenza di eventi cardiovascolari (4-6). Tra essi va sicuramente menzionato l'HEMO-Study, uno studio multicentrico

Internazionale condotto su una numerosa coorte di pazienti emodializzati, il quale ha dimostrato che l'aumento della dose dialitica in pazienti sottoposti a trattamento emodialitico trisettimanale della durata *standard* di 12 ore settimanali, non riduceva significativamente la mortalità e morbilità; tuttavia, questo studio poneva maggiore attenzione sulla possibilità di adottare nuove strategie dialitiche, incrementando la frequenza e/o la durata della seduta dialitica, in modo da migliorare significativamente gli *outcomes* dei pazienti emodializzati, quali l'ipertensione arteriosa, l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'anemia, il metabolismo calcio-fosforo e lo stato nutrizionale (7). Pertanto, sulla base di queste esperienze, alcuni gruppi hanno ideato e proposto schemi dialitici alternativi, modificando parametri come frequenza, durata, flusso sangue e tecnica dialitica.

SCHEMI DIALITICI ALTERNATIVI

Il trattamento extracorporeo convenzionale (*Standard Hemodialysis*, SHD) è impostato secondo un ritmo trisettimanale, la durata della singola seduta è di 4 ore e prevede l'utilizzo di filtri con membrane *High-Flux*, con flusso sangue (QB) di 300-400 mL/h e flusso dialisato (QD) di 500-700 mL/h.

Gli schemi dialitici alternativi documentati in letteratura sono fondamentalmente tre (Tab. I). Essi differiscono tra loro in base alla frequenza e alla durata della singola seduta, l'impostazione di alcuni parametri come il QB e il QD e l'utilizzo di filtri di superficie variabile, con membrane *High-Flux* o *Low-Flux*.

Il trattamento proposto dal gruppo Francese di Charra è il più semplice in quanto rispetto alla SHD aumenta la durata della singola seduta lasciandone invariata la frequenza. Infatti, la "*Long Hemodialysis*" (LHD) prevede tre trattamenti settimanali della durata complessiva di 24 ore, un QB di 200-250 mL/min e un QD di 300-500 mL/min (8-10).

Un altro schema è stato proposto dal gruppo Italiano di Buoncristiani, che, al contrario della LHD, aumenta la frequenza delle sedute dialitiche e ne riduce la durata (11-13). La "*Short Daily Hemodialysis*" (SDHD) prevede, infatti, sei trattamenti settimanali brevi della dura-

ta di due ore, per 12 ore complessive, utilizzando filtri ad alta superficie con membrane *High-Flux* ed alti flussi (QB 400-500 mL/min e QD 600-700 mL/min). L'utilizzo di questo approccio giornaliero ridurrebbe significativamente il peso corporeo e la variazione dei fluidi plasmatici nel periodo interdialitico, quindi la UF oraria si ridurrebbe a vantaggio di un più efficace equilibrio idro-elettrolitico intradialitico.

Infine, la "*Nocturnal Daily Hemodialysis*" (NDHD), proposta dal gruppo Canadese di Pierratos (14), prevede sei trattamenti emodialitici notturni settimanali, a domicilio del paziente, della durata di 8 ore, con valori di QB e QD simili a quelli suggeriti per la LHD. L'utilizzo di questo schema dialitico porterebbe notevoli vantaggi che si traducono in un miglior controllo della pressione arteriosa, riduzione del prodotto $Ca^{++} \times P^+$, migliore *clearance* delle piccole e medie molecole, come le tossine uremiche e la β_2 -microglobulina.

OUTCOMES

L'entusiasmo per queste nuove strategie dialitiche nasce dall'affermazione che tali trattamenti alternativi alla SHD potessero migliorare gli *outcomes* dei pazienti, come dimostrato dal *London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study* (15). Tale *trial* prospettico non randomizzato di 18 mesi ha messo a confronto il trattamento convenzionale con la dialisi giornaliera. Sono stati presi in considerazione gli effetti sulla riduzione dei sintomi intradialitici, sulla pressione arteriosa, sull'incremento ponderale interdialitico, sulla distribuzione dell'acqua totale corporea e sui livelli di omocisteina. I risultati ottenuti dal *London Study* sono molto incoraggianti e in letteratura sono reperibili diversi studi con l'intento di dimostrare i vantaggi delle terapie quotidiane e/o lunghe. In particolare, come riportato da Chan et al. (16, 17), il passaggio alla NDHD comportava una significativa riduzione dell'indice di massa ventricolare sinistra e, a lungo termine, un netto miglioramento dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Tale effetto, probabilmente, è dovuto ad un'aumentata sensibilità dei barocettori vascolari, con relativa induzione di un miglior controllo pressorio. In questo studio sono stati arruolati 41 pazienti suddivisi in due gruppi omo-

TABELLA I - PARAMETRI DIALITICI NEGLI SCHEMI ALTERNATIVI PROPOSTI

Tipo di trattamento	Durata seduta	Frequenza	QB	QD
SHD	4 h	3 giorni/settimana	300-400 mL/h	500-700 mL/h
SDHD	2 h	6 giorni/settimana	400-500 mL/h	600-700 mL/h
LHD	8 h	3 giorni/settimana	200-250 mL/h	300-500 mL/h
NDHD	8 h	6 giorni/settimana	200-300 mL/h	300-500 mL/h

geneamente distribuiti per età: 28 in NDHD e 13 in SHD, seguiti al *follow-up* per 3 anni (18). Al tempo 0, 7 pazienti su 28 in NDHD e 5 pazienti su 13 in SHD presentavano una normale massa ventricolare sinistra. Dopo il passaggio in NDHD in 20 pazienti su 28 era evidente già al primo anno di *follow-up* una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Tra gli *outcomes* valutati in questo studio è stata presa in considerazione anche l'anemia, mostrando un significativo incremento dei valori di emoglobina (Hb), e una conseguente riduzione della dose di eritropoietina; inoltre, è stato documentato che, sebbene non vi sia una significativa riduzione del volume extracellulare, il passaggio ad un trattamento giornaliero ne comporta minori fluttuazioni interdialitiche (18).

Risultati sovrapponibili sono stati pubblicati anche da altri Autori, ponendo altresì l'accento su come la dialisi quotidiana si avvicini ad un sistema di purificazione simile ad una normale funzionalità renale. Infatti, mentre i pazienti in emodialisi convenzionale presentano un notevole incremento ponderale, coloro che sono trattati con schema dialitico giornaliero, sia esso SDHD che NDHD, manifestano minori fluttuazioni interdialitiche del volume extracellulare. In uno studio condotto da Nesrallah et al. (19) sono stati arruolati 21 pazienti sottoposti a SHD per una durata media di 18 mesi. Di questi, 11 hanno effettuato il passaggio alla SDHD e 12 alla NDHD. I dati dello studio sono stati confrontati con quelli ottenuti dagli stessi pazienti nell'ultima settimana di SHD, prima del passaggio al trattamento alternativo, e con quelli dei pazienti in trattamento convenzionale arruolati nel *London Study Group* (15). I tre gruppi sono stati omogeneamente distribuiti per età, sesso e comorbidità. Significative riduzioni della pressione arteriosa media si evidenziavano già dopo 6 mesi dall'inizio dello studio per i pazienti in SDHD e dopo 9 mesi per quelli in NDHD.

Un altro parametro valutato, in quanto favorente l'insorgenza di eventi cardiovascolari, è stato l'iperomocisteinemia (20); essa infatti rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente nella popolazione generale e ancor di più nei pazienti con malattia renale cronica (21, 22). L'omocisteina ha un effetto protrombotico, aumenta la produzione di collagene e riduce la disponibilità dell'ossido nitrico (23, 24). Nello studio di Nesrallah (19) si è visto che i livelli sierici di omocisteina erano più alti nel gruppo di controllo (2.6 mg/L), sia rispetto al gruppo SDHD (2.16 mg/L) che rispetto al gruppo in trattamento notturno giornaliero (1.59 mg/L).

Un altro vantaggio di queste metodiche dialitiche alternative riguarda il controllo dell'anemia, sebbene i dati pubblicati siano contrastanti. Negli studi clinici condotti da Pierratos et al. (25, 26) non si evidenziavano significativi incrementi dei valori di Hb nei

pazienti in NDHD, mentre la dose di eritropoietina risultava ridotta al termine del periodo di osservazione. In contrasto con i dati ottenuti da Pierratos et al., nello studio condotto da Rao et al. (27) non si evidenzia nei pazienti sottoposti a trattamento giornaliero un significativo miglioramento dell'anemia e della riduzione del dosaggio di eritropoietina somministrata. In questo studio della durata di 18 mesi sono stati arruolati 23 pazienti, 11 in SDHD, 12 in notturna LHD. I due gruppi sono stati confrontati con uno di controllo di 22 pazienti in trattamento convenzionale trisettimanale. Entrambi i gruppi oggetto di studio mostravano un lieve incremento dei valori di Hb negli ultimi mesi di osservazione, rispetto al Tempo 0, mentre nel gruppo controllo non si osservavano variazioni significative. La dose di eritropoietina risultava invece ridotta sia nel gruppo sottoposto a trattamento giornaliero che in quello di controllo, negli ultimi mesi dello studio, sebbene la riduzione non era statisticamente significativa. Al contrario, il gruppo in LHD mostrava una tendenza, seppur non statisticamente significativa, all'aumento del dosaggio di eritropoietina (27).

Il metabolismo calcio-fosforo è stato un altro parametro clinico preso in considerazione da vari Autori. La maggior parte dei dati pubblicati in letteratura mostrano i vantaggi che la NDHD apporta sul metabolismo calcio-fosforo. In uno studio condotto da Achinger et al. (28) sono stati studiati 77 pazienti omogeneamente distribuiti per età, sesso e comorbidità, 51 dei quali ricevevano il trattamento convenzionale e 26 erano sottoposti a SDHD. Già al sesto mese di un *follow-up* medio di 12 era evidente una riduzione della fosforemia nei pazienti in SDHD (4.61 ± 0.6 mg/dL rispetto a 6.3 ± 2.57 mg/dL del Tempo 0), che, al termine dello studio, ne risultava ulteriormente ridotta (4 ± 1.19 mg/dL). Risultati analoghi sono stati descritti in uno studio comparativo tra NDHD e SHD in cui il passaggio alla NDHD ha apportato un significativo decremento della fosforemia, aumento della calcemia e una concomitante riduzione dei livelli di paratormone (29). Anche Lockridge et al. (30) hanno riportato che la NDHD apportava sensibili miglioramenti del metabolismo calcio-fosforo, già dopo 3 mesi dallo *switch*, comportando in alcuni pazienti la sospensione della terapia con chelanti del fosforo.

QUALITÀ DELLA VITA

La malattia renale terminale può avere un impatto notevole sulla Qualità della Vita legata alla Salute (QdV-S), soprattutto nei pazienti in trattamento emodialitico periodico.

Sono stati condotti diversi studi che hanno confrontato gli effetti del trattamento emodialitico *standard* e dell'e-

modialisi notturna sulla *Health Related Quality of Life* (HRQoL), valutata mediante la somministrazione di questionari quali, ad esempio, il *Sickness Impact Profile* (SIP), il *Short Form 36* (SF-36) e il *Time Trade-off* (31, 32).

I dati pubblicati in letteratura sono discordanti e i metodi utilizzati necessitano di una coorte elevata di pazienti per poter essere validati. Pur tenendo conto di queste limitazioni, le evidenze a disposizione tenderebbero a favorire i trattamenti dialitici alternativi.

Un interessante studio ha valutato i costi e la HRQoL tra pazienti in SHD e NDHD domiciliare e i relativi costi dei trattamenti, rilevando un minor costo ed una migliore qualità della vita per la NDHD (33). Risultati contrastanti sono stati pubblicati da Heidenheim et al. (34) nel *London Study*. In tale studio venivano confrontati due gruppi di pazienti (SDHD/LHD e SHD) e sebbene si evidenziasse un iniziale miglioramento della qualità della vita, in seguito al passaggio ad un trattamento dialitico alternativo, al termine del *trial* i punteggi dei due questionari somministrati non raggiungevano differenze statisticamente significative.

L'ESPERIENZA DI FOGGIA

Presso il centro dialitico di Foggia viene effettuato il trattamento emodialitico *standard* della durata di 4 ore e la emodialisi lunga notturna di 8 ore. Entrambi i trattamenti seguono un ritmo trisettimanale, ma differiscono fra loro per l'impostazione di alcuni parametri quali QB, QD e concentrazione del dialisato. Gli accessi vascolari per emodialisi sono rappresentati sia da fistole artero-venose che da cateteri venosi centrali. Ai pazienti portatori di fistola, durante il trattamento notturno, viene applicata una particolare fasciatura per evitare la dislocazione degli aghi; il medico e il personale infermieristico sono presenti durante l'intera durata della seduta.

L'aumentata morbilità e mortalità, nonché una peggiore qualità della vita dei pazienti uremici, dipendono spesso da una scarsa efficienza emodialitica. È stato valutato se l'applicazione di un programma di emodialisi lunga notturna possa migliorare i parametri di efficienza dialitica e, di conseguenza, ridurre le comorbidità e migliorare la qualità della vita.

PAZIENTI E METODI

Sono stati studiati 60 pazienti suddivisi in 2 gruppi omogeneamente distribuiti per età anagrafica ed età dialitica; 20 in emodialisi notturna (gruppo I) e 40 in trattamento emodialitico *standard* (gruppo II); la durata media del *follow-up* è stata di 12 mesi. Sono stati valutati: efficienza dialitica (Kt/v, URR, nPCR); stato

TABELLA II - CONFRONTO DEI PARAMETRI DI EFFICIENZA DIALITICA E DELLO STATO NUTRIZIONALE TRA I DUE GRUPPI

	Gruppo I	Gruppo II
Età media (anni)	54.3 ± 12	60.5 ± 15.4
Età dialitica (mesi)	25 ± 4	31 ± 7
Kt/v	1.6 ± 0.6	1.2 ± 0.3
URR	70.6 ± 10.6	63 ± 10
nPCR	1.5 ± 0.5	1.1 ± 0.3
Albuminemia	3.6 ± 0.1	3.4 ± 0.3

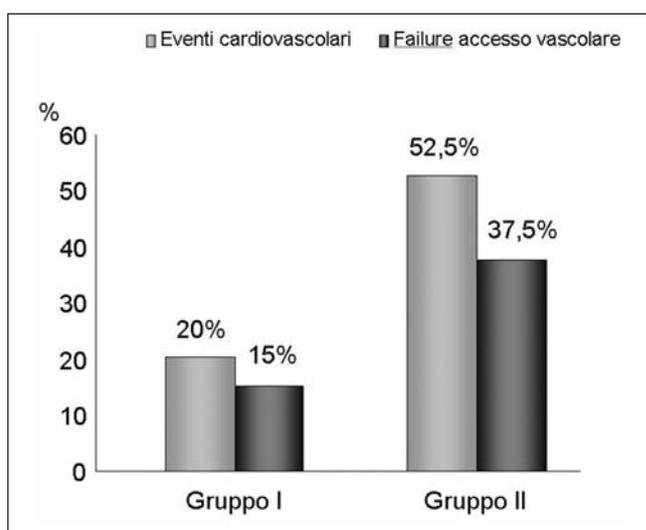


Fig. 1 - Incidenza degli eventi cardiovascolari e del failure dell'accesso vascolare tra i due gruppi.

nutrizionale (Albuminemia); *failure* dell'accesso vascolare per emodialisi, eventi cerebro-cardiovascolari, quali cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco congestizio, ictus ischemico-emorragico e arteriopatia obliterante degli arti inferiori.

RISULTATI

I pazienti del gruppo I avevano un'età anagrafica media di 54.3±12 anni, età dialitica di 25±4 mesi, vs un'età media del gruppo II pari a 60.5±15.4 e un'età dialitica di 31±7 mesi (Tab. II). Gli indici di efficienza dialitica e lo stato nutrizionale del gruppo I mostravano una migliore qualità di trattamento rispetto al gruppo II, con livelli di Kt/v pari a 1.6±0.6 vs 1.2±0.3, URR di 70.6±10.6 vs 63±10, nPCR di 1.5±0.5 vs 1.1±0.3 e albuminemia di 3.6±0.1 vs 3.4±0.3. Nessuna differenza tra i due gruppi raggiungeva la

significatività statistica.

Gli eventi cardiovascolari, invece, mostravano una percentuale di distribuzione pari al 20% (4 pz) nel gruppo I vs 52.5% (21 pz) nel gruppo II ($p=0.002$). La percentuale di failure dell'accesso vascolare nei pazienti del gruppo I era significativamente ridotta rispetto al gruppo II, 15% (3 pz) vs 37.5% (15 pz) ($p=0.001$) (Fig. 1).

A conforto di quanto evidenziato dai diversi studi pubblicati in letteratura, questa analisi, pur tenendo conto delle limitazioni numeriche, ha evidenziato un miglioramento degli indici di efficienza dialitica nei pazienti in emodialisi notturna ed una concomitante riduzione degli eventi cardiovascolari e del failure dell'accesso vascolare.

CONCLUSIONI

I pazienti emodializzati rappresentano una popolazione ad alto rischio di sviluppare eventi cardiovascolari. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'incremento della dose dialitica mediante l'applicazione di trattamenti sostitutivi alternativi, può migliorare gli outcomes e quindi ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari. Tuttavia, gli studi pubblicati in letteratura fanno riferimento ad un ridotto numero di pazienti e presentano un basso potere statistico. Pur tenendo in considerazione queste limitazioni, i dati a disposizione sono incoraggianti, ma è necessario attendere risultati provenienti da trial clinici basati su una coorte numerosa di pazienti.

RIASSUNTO

Nel corso degli ultimi anni, lo studio dei regimi di dialisi ha acquisito un crescente interesse, soprattutto dopo che l'HEMO Study Group ha dimostrato che l'incremento della dose dialitica in un programma sostitutivo trisettimale non è in grado di ridurre mortalità e morbilità, ma migliora gli outcomes, quali: ipertrofia ventricolare sinistra, controllo della pressione arteriosa, anemia, metabolismo calcio-fosforo, equilibrio idro-elettrolitico. Pertanto, sono state sviluppate strategie dialitiche alternative, quali l'emodialisi breve giornaliera (SDHD), l'emodialisi lunga (LHD) e l'emodialisi notturna giornaliera (NDHD) con l'intento di migliorare le comorbilità dei pazienti. Un numero sempre crescente di studi clinici su pazienti sottoposti a regimi dialitici alternativi mostrano un significativo miglioramento degli outcomes che rappresentano segni indiretti di una migliore qualità di vita. Tuttavia, la significatività di questi studi è spesso limitata dalla mancanza di gruppi di controllo adeguati, dalla disomogeneità dei campioni analizzati e dal ridotto numero di pazienti arruolati. Allo stesso modo, la maggior parte degli studi valutano gli effetti della NDHD e/o LHD sulla qualità della vita legata alla salute (HRQoL) mediante la somministrazione di questionari. Sebbene i risultati sembrino essere migliori in pazienti in emodialisi notturna, non esistono differenze statisticamente significative sulla qualità della vita, tra i pazienti in emodialisi convenzionale e coloro i quali effettuano un trattamento alternativo. In conclusione, le recenti strategie dialitiche potrebbero rappresentare una valida alternativa al trattamento emodialitico convenzionale, ma sono necessari ulteriori trials per determinare se i dati attualmente disponibili sono realmente correlabili con una riduzione della mortalità e morbilità nei pazienti emodializzati.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. US Renal Data System: Causes of death. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (Suppl. 1): S87-94.
2. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
3. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277-85.
4. Parker TF 3rd, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG. Survival of hemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 670-80.
5. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661-9.
6. Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P. Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 272-82.
7. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
8. Charra B, Terrat JC, Vanel T, et al. Long thrice weekly

- hemodialysis: the Tassin experience. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 265-83.
9. Charra B, Chazot C, Jean G, et al. Long 3 x 8 hr dialysis: a three-decade summary. *J Nephrol* 2003; 16 (Suppl. 7): S64-9.
 10. Laurent G, Charra B. The results of an 8 h thrice weekly hemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 6): S125-31.
 11. Buoncristiani U. Fifteen years of clinical experience with daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl. 6): S148-51.
 12. Fagugli RM, Buoncristiani U, Ciao G. Anemia and blood pressure correction obtained by daily hemodialysis induce a reduction of left ventricular hypertrophy in dialysed patients. *Int J Artif Organs* 1998; 21(7): 429-31.
 13. Buoncristiani U, Quintaliani G, Cozzari M, Giombini L, Ragaiolo M. Daily dialysis: long-term clinical metabolic results. *Kidney Int Suppl* 1988; 24: S137-40.
 14. Pierratos A. New approaches to hemodialysis. *Annu Rev Med.* 2004; 55:179-89.
 15. Lindsay RM, Leitch R, Heidenheim AP, Kortas C; London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study. The London Daily/Nocturnal Hemodialysis Study-study design, morbidity, and mortality results. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 1): S5-12.
 16. Chan CT, Jain V, Picton P, Pierratos A, Floras JS. Nocturnal hemodialysis increases arterial baroreflex sensitivity and compliance and normalizes blood pressure of hypertensive patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 68: 338-44.
 17. Chan CT, Harvey PJ, Picton P, Pierratos A, Miller JA, Floras JS. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 2003; 42: 925-31. Epub 2003 Oct 13.
 18. Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 2235-9.
 19. Nesrallah G, Rita S, Moist L, Kortas C, Lindsay RM. Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 1): S13-7.
 20. Friedman AN, Bostom AG, Levey AS, Roseberg IH, Selhub J, Pierratos A. Plasma total homocysteine levels among patients undergoing nocturnal versus standard hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 265-8.
 21. Urso S, Milone F, Garozzo M, Cannavò ME, Biondi A, Battaglia G. Cardiovascular risk markers in hemodialysis. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (Suppl. 30): S212-6
 22. Dennis VW, Robinson K. Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 1996; 57: S11-7.
 23. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, McAllister CJ, Kopple JD. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 442-53.
 24. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. CREED Investigators. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609-14.
 25. Schwartz DI, Pierratos A, Richardson RM, Fenton SS, Chan CT. Impact of nocturnal home hemodialysis on anemia management in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2005; 63 (3): 202-8.
 26. Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2835-40.
 27. Rao M, Muirhead N, Klarenbach S, Moist L, Lindsay RM. Management of anemia with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 1): 18-23.
 28. Achinger SG, Ayus JC. The role of daily dialysis in the control of hyperphosphatemia. *Kidney Int Suppl* 2005; 95: S28-32.
 29. Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, Leitch R, Clement L, Heidenheim AP, Kortas C. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 1): 24-9.
 30. Lockridge RS Jr, Spencer M, Craft V, et al. Nocturnal home hemodialysis in North America. *Adv Ren Replace Ther* 2001; 8: 250-6.
 31. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19: 787-805.
 32. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; 305: 160-4.
 33. McFarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A, Redelmeier DA. The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int* 2003; 64 (3): 1004-11
 34. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, Lindsay RM. Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 1): 36-41.