

IPERTENSIONE IN DIALISI: FINO A CHE PUNTO TRATTARLA? DIPENDE.....!

Emanuele Mambelli

U.O. di Nefrologia, Dialisi e Ipertensione, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Riassunto

È noto che il mantenimento di valori pressori <130/80 mmHg nei pazienti ad alto rischio (diabetici, cardiopatici) riduce il rischio cardiovascolare ed è altrettanto noto che lo stesso target è consigliato anche per i pazienti con insufficienza renale.

In considerazione dell'elevata prevalenza di ipotensione posturale, disfunzione autonoma e vasculopatia periferica, cerebrale e cardiaca dei pazienti nefropatici, il mantenimento di questo target pressorio può, però, essere particolarmente dannoso in questa categoria di pazienti.

Alcuni studi, infatti, dimostrano che, nei pazienti in dialisi, valori pressori più bassi sono associati a percentuali più alte di eventi cardiovascolari.

Inoltre, bisogna tenere in considerazione l'aumentata incidenza di danni d'organo conseguenti a episodi ipotensivi che si possono verificare nei pazienti in dialisi.

Gli eventi ipotensivi nel corso della dialisi, soprattutto se ripetuti, sono identificati, infatti, come causa dell'aumentato rischio di ischemia intestinale, cardiaca e cerebrale in questi pazienti.

Il trattamento antipertensivo deve, quindi, essere visto in un'ottica diversa rispetto a quello della popolazione generale e deve considerare quelle che sono le peculiarità anatomico-fisio-patologiche dei pazienti in dialisi.

Diventa, così, di primaria importanza valutare la presenza di comorbidità e fattori di rischio cardiovascolari che possono far propendere a favore del mantenimento di valori pressori non necessariamente estremamente bassi.

Un ragionato e appropriato utilizzo dei farmaci antipertensivi che consideri questi aspetti potrebbe ridurre l'incidenza di eventi ischemici con conseguenti danni d'organo che possono aumentare la mortalità dei pazienti in dialisi.

Arterial hypertension in dialysis: up to what point should it be corrected? It depends

It is well known that blood pressure values <130/80 mmHg in high-risk patients (diabetics, heart patients) reduces the cardiovascular risk, and it is equally well known that the same target is advised for patients with renal insufficiency. In view of the elevated prevalence of postural hypotension, autonomic dysfunction and peripheral, cerebral and cardiac vasculopathy in kidney patients, the maintenance of this pressure target can, however, be harmful in this category of patients. Indeed, some studies have shown that lower pressure values are associated with more cardiovascular events in dialysis patients. The increased incidence of organ damage consequent to the hypotensive episodes that may occur in these patients should also be taken into account. Hypotension during dialysis, especially when occurring repeatedly, has indeed been identified as the cause of the increased risk of intestinal, cardiac and cerebral ischemia in such patients. Antihypertensive treatment must therefore be seen in a different light compared with that of the general population, and we should consider the anatomic and physiopathological peculiarities of dialysis patients. It thus becomes of primary importance to assess the presence of comorbidities and cardiovascular risk factors that may favor the maintenance of pressure values that are not necessarily extremely low. A carefully reasoned use of antihypertensive drugs which takes these aspects into account could reduce the incidence of ischemic events with consequent organ damage that can increase dialysis patient mortality.

Conflict of interest: None

Indirizzo degli Autori:

Dr. Emanuele Mambelli
Unità Operativa di Nefrologia,
Dialisi e Ipertensione
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via P. Palagi 9
40138 Bologna
e-mail: emanuele.mambelli@aosp.bo.it

Parole chiave:

Atrofia cerebrale,
Emodialisi,
Ipertensione,
Ipotensione intra-dialitica,
Ischemia coronarica,
Ischemia mesenterica

Key words:

Brain atrophy,
Hemodialysis,
Hypertension,
Dialysis hypotension,
Cardiac ischemia,
Mesenteric ischemia

L'ipertensione è la seconda causa più comune di ESRD e, insieme al diabete, rappresenta più dei 2/3 delle cause di ESRD (1). Inoltre, i pazienti con insufficienza renale cronica presentano un rischio cardiovascolare da 5 a 100 volte maggiore rispetto a una popolazione generale di pari età e sesso (2).

Le Linee Guida (JNC7, NKF) per la classificazione e la misura della pressione arteriosa, che si applicano alla popolazione generale, raccomandano valori pressori sistolici <130 mmHg. Diversi studi epidemiologici hanno, infatti, dimostrato una relazione tra valori pressori e malattia cardiovascolare.

Trials clinici controllati hanno messo in evidenza gli effetti benefici del mantenimento della pressione arteriosa a valori <140/90 mmHg in termini di ridotta incidenza sia di *stroke* che di progressione dell'insufficienza renale (3, 4). Ci sono, poi, forti evidenze a favore del mantenimento di valori pressori <130/80 mmHg nei pazienti ad alto rischio (diabetici, cardiopatici), per ridurre ulteriormente il rischio cardiovascolare.

Sfortunatamente pochi *trials* clinici controllati pongono, invece, l'attenzione, come outcome primario, sugli effetti della riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Le Linee Guida adottate per i pazienti con insufficienza renale indicano *target* pressori di valori di PA <130/80 mmHg come per i pazienti non nefropatici ad alto rischio, ma questa è un'estensione delle Linee Guida utilizzate nella popolazione generale ai pazienti nefropatici e si basa sulla semplice assunzione che tipi e cause di malattia cardiovascolare nei pazienti nefropatici siano simili a quelli dei pazienti che non hanno una malattia renale.

In realtà, tra le due popolazioni ci sono profonde differenze: i principali problemi cardiovascolari nei pazienti nefropatici sono la pre-

senza di calcificazioni vascolari e l'alterato rimodellamento cardiaco insieme a un incremento dello stiffness arterioso e a un'alta prevalenza di ipertensione sistolica isolata con ampie pressioni differenziali.

In questa realtà anatomo-fisiopatologica, il mantenimento del *target* pressorio <130/80 mmHg può portare a una riduzione eccessiva della pressione arteriosa diastolica (che è quella che favorisce il riempimento coronarico) con un aumento del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolari. Infatti, nei pazienti nefropatici e diabetici, il raggiungimento di valori pressori diastolici <84-85 mmHg sembra associato a un maggior rischio di infarto e di scompenso cardiaco congestizio (2, 5).

L'eccessiva riduzione dei valori pressori può essere particolarmente dannosa nei pazienti con ipotensione posturale e disfunzione autonoma o affetti da vasculopatia periferica, cerebrale e cardiaca e, purtroppo, la prevalenza di questi problemi nei pazienti nefropatici è particolarmente elevata.

Tutto questo non deve, però, portare a una sorta di nichilismo terapeutico più pericoloso del trattamento intensivo. Non c'è dubbio che il trattamento antipertensivo debba essere intrapreso; occorre, però, stabilire, innanzitutto, il metodo ideale di misura della pressione nel paziente in dialisi e, in seconda istanza, fin dove spingersi con la terapia (6).

I metodi di misura della pressione arteriosa convenzionali, che risultano adeguati per la popolazione generale, non lo sono per i pazienti in dialisi.

I valori pressori rilevati nell'ambiente dialitico sono generalmente più elevati se confrontati con quelli rilevati a domicilio con ABPM (7).

I valori della pressione sistolica pre-dialitica sovrastimano mentre quelli post-dialitici sottostimano i valori rilevati per mezzo dell'ABPM. L'ABPM, inoltre, fornisce dati più

rappresentativi di ogni altra singola misura (8).

I valori registrati dall'ABPM sono più rappresentativi del tono vascolare cronico; più è elevata la rigidità vascolare più saranno importanti le conseguenze dell'aumento del sovraccarico di volume e maggiore sarà la mortalità cardiovascolare. Guerin et al. (9) hanno dimostrato che, in una popolazione di pazienti in dialisi, nonostante il controllo della volemia con l'aggiustamento continuo del peso secco e una buona riduzione dei valori pressori, non si assisteva a una riduzione della *pulse wave velocity* e la mortalità rimaneva elevata.

Studi recenti sembrano dimostrare che, per i pazienti in dialisi, sono più attendibili i valori delle misure pressorie a domicilio, la cosiddetta *home blood pressure* nei giorni non dialitici rispetto a quelli rilevati dall'ABPM.

Per quanto riguarda il *target* ideale pressorio nei pazienti in dialisi per ridurre il rischio cardiovascolare, non esistono solide e consolidate evidenze scientifiche. Va detto, però, che esistono alcuni studi che affrontano il problema del rischio cardiovascolare in dialisi.

Zager per primo ha esaminato la mortalità in 5400 pazienti in dialisi e ha notato che risultava più elevata per valori di pressione arteriosa sistolica >180 e <110 mmHg misurati al termine della dialisi. Da qui la famosa curva "U" del rischio cardiovascolare (10), che, però, trova la sua ragion d'essere anche nell'epidemiologia inversa, dove un paziente iperteso da lungo tempo sviluppa una cardiomiopatia secondaria e, quindi, un *deficit* sistolico con basse pressioni arteriose.

Stidley rivalutò la relazione tra pressione arteriosa e mortalità nei pazienti in dialisi e notò che valori pre-dialitici tra 140 e 160 mmHg non erano associati a una maggiore mortalità tra i pazienti con età dialitica >3 anni. Valori post-dialitici <120 mmHg erano, invece,

associati a una maggiore mortalità cardiovascolare a 2 anni (11).

Port ha confermato, in una popolazione di 4500 pazienti in dialisi, quello che aveva visto Zager e cioè l'associazione tra bassi (<110 mmHg) valori pressori sistolici pre-dialitici e mortalità. L'associazione non si modificava aggiustando le relazioni per l'incremento ponderale inter-dialitico. Inoltre, l'associazione tra valori pressori sistolici e mortalità non era evidente nei pazienti con ipertensione sistolica pre-dialitica (>180 mmHg), mentre era presente un maggiore rischio di mortalità per valori di pressione arteriosa sistolica post-dialitici superiori a 180 mmHg (12).

Lo studio di Tisler ha mostrato come ipotensioni intra-dialitiche frequenti (>10 eventi in 10 mesi) si associno a un'augmentata mortalità. Gli eventi cardiovascolari erano maggiori negli *hypotension-prone* rispetto a coloro che presentavano solo occasionali ipotensioni intra-dialitiche (1-2 eventi in 10 mesi). Tuttavia, una volta corretti i dati per età e comorbidità, le ipotensioni intra-dialitiche non risultavano fattori di rischio indipendenti di mortalità. Pertanto, i frequenti collassi intra-dialitici potrebbero essere campanelli di allarme che ci avvertono sui pazienti ad alto rischio di mortalità (anziani, affetti da ipertrofia ventricolare sinistra, coronaropatia e neuropatia autonoma) (13-15).

Shoji ha esaminato, in uno studio prospettico multicentrico condotto su 1244 pazienti giapponesi in dialisi, l'effetto dell'ipotensione intra- e post-dialitica sulla mortalità. La mortalità era maggiore nei pazienti che presentavano valori di pressione arteriosa sistolica più bassi intra-dialitici e in ortostatismo al termine della dialisi. Maggiore era la riduzione pressoria intra-dialitica maggiore era la mortalità, indipendentemente dal valore della pressione arteriosa sistolica pre-dialitico. La relazione era più evidente quando la caduta pressoria era superiore ai 40 mmHg.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa diastolica, la mortalità era più alta nei pazienti che presentavano valori più bassi pre-, intra- e post-dialitici sia in clino che in ortostatismo. Valori di pressione arteriosa diastolica pre-dialitici minori di 69 mmHg erano associati a un'augmentata mortalità. Cadute pressorie maggiori di 10 mmHg intra-dialitiche si associavano a un aumentato rischio di mortalità (16).

Tutti questi studi sono concordi nel far notare che, nei pazienti in dialisi, valori pressori più bassi sono associati a percentuali più alte di eventi cardiovascolari e, in genere, pazienti che hanno *pulse pressure* più alte sono a più alto rischio cardiovascolare.

Nonostante questi contributi, non siamo ancora in grado di dirimere i dubbi sul tipo di trattamento e di identificare valori pressori ottimali per i pazienti in dialisi.

Le ipotensioni, in considerazione anche dell'ultrafiltrazione in dialisi e della corrispondente ipovolemia, sono, ovviamente, più frequenti se la pressione arteriosa del paziente viene mantenuta a valori troppo bassi, determinando severe ischemie acute di alcuni organi.

Tra gli organi interessati dalle complicanze ischemiche nel corso dell'ipotensione c'è l'intestino.

L'ischemia intestinale è un evento raro nella popolazione generale; si stima che la sua frequenza sia dello 0.09-0.2% per paziente/anno, ma la sua frequenza aumenta nei pazienti in dialisi. Studi clinici ne attestano la frequenza tra lo 0.3 e l'1.9% per paziente/anno (17, 18) con alta mortalità. In uno studio spagnolo, la mortalità per ischemia intestinale rappresentava il 6.7% di tutte le cause di morte dei pazienti in dialisi in un periodo di osservazione di 5 anni (19).

A differenza della popolazione generale, l'ischemia intestinale nel paziente in dialisi è di tipo non-occlusivo e si associa a *deficit* circolatori quali infarto miocardico acuto,

disidratazione e aritmie (20).

Basilios, in un recente studio condotto su 15 pazienti in dialisi che avevano presentato ischemia intestinale, ha dimostrato che un grave episodio ipotensivo era presente nel 47% di questa popolazione nelle sedute dialitiche che precedevano l'ischemia intestinale. A inizio dialisi sia la PA sistolica che quella diastolica di questi pazienti era significativamente più bassa rispetto alla popolazione di controllo e, durante la seduta dialitica, si assisteva a una significativa riduzione dei valori pressori con una riduzione dei valori di PAS di oltre 40 mmHg. Era, inoltre, evidente una significativa differenza di sopravvivenza tra i pazienti affetti da ischemia intestinale e il gruppo di controllo. Nei primi, la sopravvivenza mediana era di 600 giorni (mortalità entro 3 mesi 27%) (17).

Sebbene sia difficile stabilire il ruolo diretto degli episodi ipotensivi nell'insorgenza dell'ischemia intestinale, non vi è alcun dubbio che essi rappresentano un importante fattore scatenante sia per l'ipoperfusione intestinale che per l'insulto ischemico con un aumento dello *stress* ossidativo locale. Probabilmente gioca un ruolo favorente la concomitante mancanza di meccanismi compensatori che comprendono la ridotta possibilità di aumentare la gittata cardiaca, l'alterata *compliance* vascolare, l'iporesponsività agli stimoli vasoconstrictori e la neuropatia autonoma, che determina un'alterata funzione barorecettoriale (21).

Bender metteva in evidenza la presenza di un'anamnesi positiva per fattori di rischio cardiovascolari nei pazienti con ischemia intestinale (aterosclerosi, ipertensione, storia di angina e infarto, aritmia, ecc.) (18). Gli studi di Basilios e quello di Diamond, invece, non mostravano queste associazioni. Non vi erano, infatti, differenze significative sia nella storia cardiovascolare che nella presenza di fattori di

rischio nei pazienti con ischemia rispetto ai controlli (17, 22).

Sempre nello studio di Bassilios, la popolazione in studio aveva una prevalenza di diabete del 19.5%; il 40% dei pazienti che presentavano ischemia intestinale era affetto da diabete e ciò suggerirebbe un verosimile ruolo patogenetico del diabete (17). Similmente, i pazienti in terapia con digitale sono a maggior rischio ischemico, in considerazione dei suoi effetti vasocostrittori (23).

In conclusione, un severo evento ipotensivo durante il trattamento dialitico dovrebbe essere considerato un fattore di rischio di ischemia intestinale.

Altro organo che può subire gravi conseguenze in seguito a un'ipoperfusione è il cuore.

Molti studi hanno confermato che la dialisi di *per sé* può indurre ischemia miocardica (24). I pazienti in dialisi, tra l'altro, sono molto suscettibili all'ischemia miocardica sia per l'alta prevalenza di ateromasia coronarica che per la ridotta riserva di flusso coronarico. Quest'ultima è presente nei diabetici, ma è stata dimostrata anche nei non diabetici (25, 26). Inoltre, la presenza di ipertrofia ventricolare, di ridotta compliance arteriolare e di alterata vasoregolazione predispongono il paziente in dialisi a complicanze ischemiche nel distretto coronarico.

In un recente studio di McIntyre, 4 pazienti in dialisi senza significativa malattia coronarica documentata con coronarografia sono stati sottoposti a uno studio cardiologico intra-dialitico con Scan-PET. Lo studio ha dimostrato che la dialisi si associa a una significativa riduzione del flusso ematico miocardico e che l'ischemia miocardica indotta dalla dialisi determina anomalie regionali di motilità della parete ventricolare. Inoltre, anche in assenza

di una malattia dei grossi vasi coronarici, la dialisi induce una disfunzione prolungata del ventricolo sinistro, che persiste anche dopo il ritorno alle normali condizioni di perfusione (*stunning* miocardico) (27). Le variazioni segmentali sono state messe in relazione con l'ipotensione relativa dialisi-indotta, tanto che risultano assenti quando si utilizzano trattamenti con sistemi di *biofeedback* che riducono la percentuale di ipotensioni (28).

Le improvvise e ripetute riduzioni della perfusione miocardica associate al fenomeno dello *stunning* potrebbero essere alla base della graduale riduzione della contrattilità ventricolare che si riscontra nel paziente in dialisi e al realizzarsi di micro-infarti miocardici. Hung ha dimostrato che, durante il trattamento dialitico, si assiste a un aumento del CPK-MB e della troponina I, che sono evidenti solo in seguito a episodi ipotensivi insorti durante il trattamento (29).

Il cervello è un altro organo che risente delle ipoperfusioni, soprattutto se ripetute, che si possono manifestare nei pazienti in dialisi.

Rispetto alla popolazione generale, i pazienti in dialisi sono, infatti, più a rischio di sviluppare un'atrofia cerebrale. Molti fattori sono ritenuti responsabili e contribuiscono a questa complicanza: anemia, uremia, malnutrizione e alterazione del metabolismo calcio/fosforo (30). In un recente studio, è stata identificata nell'ischemia cerebrale la causa principale della rapida progressione dell'atrofia cerebrale nei pazienti in dialisi. Lo stesso studio dimostrava che i frequenti episodi di ipotensione in dialisi sono uno dei maggiori fattori che contribuiscono alla progressione dell'atrofia cerebrale, specialmente a carico del lobo frontale. Gli even-

ti ipotensivi ripetuti possono, inoltre, portare alla perdita di cellule e fibre nervose con il conseguente sviluppo di atrofia cerebrale (31).

Nei pazienti uremici, l'ipoperfusione cerebrale è più frequente perché coesistono fattori che possono alterare la circolazione ematica cerebrale determinando ipossia (anemia, ridotta viscosità e ridotta reattività del sistema nervoso simpatico) (30).

Dall'insieme di questi dati si deduce che il controllo pressorio in dialisi deve necessariamente essere visto in un'ottica diversa da quello della popolazione generale.

Non necessariamente è sempre auspicabile tendere a ottenere i valori pressori più bassi possibile in accordo con le Linee Guida. È, invece, di primaria importanza valutare attentamente la storia clinica di ogni singolo paziente con particolare attenzione alla presenza di comorbidità e fattori di rischio cardiovascolari. Infatti, la presenza di alcune patologie può essere un elemento a favore del mantenimento di valori pressori non necessariamente estremamente bassi.

Il *target* pressorio diventerebbe, così, "paziente-specifico" e al suo raggiungimento si approderebbe gradualmente, dapprima con una lenta e graduale riduzione del volume extracellulare (raggiungimento del peso secco) e, successivamente, con un ragionato e appropriato utilizzo dei farmaci antipertensivi, tenendo in considerazione la storia clinica personale, le terapie concomitanti e la presenza di comorbidità e di fattori di rischio cardiovascolari.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bakris GL, Ritz E. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *Am J Nephrol* 2009; 30 (1): 95-8.
2. Thuraisingham RC, Yaqoob MM. Blood pressure guidelines in chronic kidney disease: a critical review. *Nephron Clin Pract* 2009; 113 (4): c294-300.
3. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. The kidney, hypertension, and remaining challenges. *Med Clin North Am* 2009; 93 (3): 697-715.
4. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008; 121 (4): 332-40.
5. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (7): 2170-9.
6. Hopkins K, Bakris GL. Hypertension goals in advanced-stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (Suppl. 1): S92-4.
7. Moriya H, Oka M, Maesato K, et al. Weekly averaged blood pressure is more important than a single-point blood pressure measurement in the risk stratification of dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (2): 416-22.
8. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (3): 389-98.
9. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 (7): 987-92.
10. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998; 54 (2): 561-9.
11. Stidley CA, Hunt WC, Tentori F, et al. Changing relationship of blood pressure with mortality over time among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (2): 513-20.
12. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (3): 507-17.
13. Tislér A, Akócsi K, Borbás B, et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (12): 2601-5.
14. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: an update. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4 Suppl. 4): S11-7.
15. Sato M, Horigome I, Chiba S, et al. Autonomic insufficiency as a factor contributing to dialysis-induced hypotension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (8): 1657-62.
16. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 1212-20.
17. Bassilios N, Menoyo V, Berger A, et al. Mesenteric ischemia in haemodialysis patients: a case/control study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (5): 911-7.
18. Bender JS, Ratner LE, Magnuson TH, Zenilman ME. Acute abdomen in the hemodialysis patient population. *Surgery* 1995; 117 (5): 494-7.
19. Picazo M, Cuxart M, Sans R, Sardá C, Expósito E. [Mesenteric ischemia in hemodialysis patients]. *Nefrologia* 2008; 28 (2): 198-202.
20. Brandt LJ, Boley SJ. Ischemic and vascular lesions of the bowel. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Saunders, Philadelphia 1993; 1927-61.
21. Raine AE. The susceptible patient. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl. 2): 6-10.
22. Diamond SM, Emmett M, Henrich WL. Bowel infarction as a cause of death in dialysis patients. *JAMA* 1986; 256 (18): 2545-7.
23. Sharifi M. Digoxin-induced abdominal pain in a patient undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 1991; 11 (5): 409-10.
24. Selby NM, McIntyre CW. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin Dial* 2007; 20 (3): 220-8.
25. Ragosta M, Samady H, Isaacs RB, Gimple LW, Sarembock IJ, Powers ER. Coronary flow reserve abnormalities in patients with diabetes mellitus who have end-stage renal disease and normal epicardial coronary arteries. *Am Heart J* 2004; 147 (6): 1017-23.
26. Tok D, Gullu H, Erdogan D, et al. Impaired coronary flow reserve in hemodialysis patients: a transthoracic Doppler echocardiographic study. *Nephron Clin Pract* 2005; 101 (4): c200-6.
27. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (1): 19-26.
28. Selby NM, Lambie SH, Camici PG, Baker CS, McIntyre CW. Occurrence of regional left ventricular dysfunction in patients undergoing standard and biofeedback dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5): 830-41.
29. Hung SY, Hung YM, Fang HC, et al. Cardiac troponin I and creatine kinase isoenzyme MB in patients with intradialytic hypotension. *Blood Purif* 2004; 22 (4): 338-43.
30. Savazzi GM. Pathogenesis of cerebral atrophy in uraemia. *Nephron* 1988; 49 (2): 94-103.
31. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, et al. Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 2004; 97 (1): c23-30.