

DOROTA SIKORSKA

**ROLA STANU NAWODNIENIA W LECZENIU DIALIZĄ  
OTRZEWNOWĄ**

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Oki**

**Promotor: Dr hab. med. Krzysztof Pawlaczyk**

Poznań 2014

Rozprawa doktorska powstała dzięki wsparciu finansowemu Wydziału Lekarskiego II  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

(502-14-02225363-99663)

## Spis treści

### WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

1.	WSTĘP	
1.1.	Przewlekła choroba nerek.....	7
1.2.	Leczenie nerkozastępcze.....	8
1.3.	Dializa otrzewnowa jako metoda leczenia nerkozastępczego.....	9
1.4.	Rodzaje transportu przezotrzewnowego.....	13
1.5.	Problemy kliniczne w dializie otrzewnowej.....	14
1.6.	Efektywność dializy otrzewnowej.....	15
1.7.	Woda jako toksyna mocznicowa.....	16
1.8.	Mechanizmy regulacji stanu nawodnienia w dializie otrzewnowej.....	18
1.9.	Metody oceny stanu nawodnienia organizmu.....	20
1.10.	Znaczenie kliniczne stanu nawodnienia.....	23
1.11.	Podsumowanie.....	27
2.	CEL PRACY.....	28
3.	MATERIAŁ I METODY	
3.1.	Protokół badania.....	29
3.2.	Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badania.....	29
3.3.	Charakterystyka grupy badanej.....	30
3.4.	Metodyka badań.....	31
3.4.1.	Badanie podmiotowe i przedmiotowe.....	31
3.4.2.	Ocena stanu nawodnienia organizmu metodą bioimpedancji elektrycznej.....	31
3.4.3.	Ocena występowania powikłań sercowo-naczyniowych.....	33
3.4.4.	Ocena przepuszczalności błony otrzewnej.....	34
3.4.5.	Ocena adekwatności dializy otrzewnowej.....	35
3.4.6.	Badania laboratoryjne.....	36
3.4.7.	Szczegółowe procedury oznaczeń laboratoryjnych.....	37
3.5.	Analiza statystyczna.....	40

4.	WYNIKI	
4.1.	Ocena stanu nawodnienia.....	42
4.2.	Wpływ wybranych czynników na rozwój stanu przewodnienia organizmu...45	
4.2.1.	Analiza zależności między stanem nawodnienia a pozostałymi wybranymi czynnikami.....	47
4.3.	Metoda dializoterapii.....	48
4.4.	Ryzyko sercowo-naczyniowe.....	49
4.5.	Ocena stanu odżywienia.....	52
4.6.	Ocena wykładników stanu zapalnego.....	54
4.7.	Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych.....	55
4.7.1.	Gospodarka lipidowa.....	55
4.7.2.	Gospodarka wapniowo-fosforanowa.....	55
4.7.3.	Morfologia krwi obwodowej.....	56
4.7.4.	Elektrolity.....	56
4.7.5.	Parametry biochemiczne.....	56
4.8.	Zależność między stanem nawodnienia organizmu a pozostałymi badanymi parametrami.....	57
4.9.	Zależność między diurezą resztkową a pozostałymi badanymi parametrami.....	63
5.	DYSKUSJA.....	67
6.	WNIOSKI.....	78
7.	STRESZCZENIE.....	79
8.	SUMMARY.....	82
9.	PIŚMIENNICTWO.....	85
10.	ANEKS.....	103
10.1.	Załącznik 1.....	103
10.2.	Spis tabel i rycin.....	104

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ADO- automatyczna dializa otrzewnowa

ANP- przedsionkowy peptyd natriuretyczny (*ang. atrial natriuretic peptide*)

AO- aorta

BCM- monitor składu ciała (*ang. body composition monitor*)

BIA- metoda pomiaru bioimpedancji elektrycznej (*ang. body bioimpedance analysis*)

BMI- wskaźnik masy ciała (*ang. body mass index*)

CADO- ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa

CCDO- ciągła cykliczna dializa otrzewnowa

CPR- białko C-reaktywne (*ang. C-reactive protein*)

ECW- woda pozakomórkowa (*ang. extracellular compartment water*)

EF- frakcja wyrzutowa (*ang. ejection fraction*)

eGFR- szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej (*ang. estimated glomerular filtration rate*)

GDPs- produkty degradacji glukozy (*ang. glucose degradation products*)

GFR- wielkość filtracji kłębuszkowej (*ang. glomerular filtration rate*)

ICW- woda wewnątrzkomórkowa (*ang. intracellular compartment water*)

Il-1 $\alpha$ - interleukina 1 $\alpha$

Il-6- interleukina 6

IVSd- grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (*ang. interventricular septal thickness at diastole*)

KDOQI- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

LA- lewy przedsionek (*ang. left atrium*)

LVEDd- wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (*ang. left ventricular end-diastolic diameter*)

LVESd- wymiar końcowoskurczowy lewej komory (*ang. left ventricular end-systolic diameter*)

MIA syndrom- zespół niedożywienie- zapalenie- miażdżyca (*ang. malnutrition-inflammation- atherosclerosis syndrom*)

NDO- nocna dializa otrzewnowa

NT-proBNP- N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego B (*ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*)

PChN- przewlekła choroba nerek

PET- standardowy test równoważenia otrzewnowego (*ang. peritoneal equilibration test*)

PTH- parathormon

PWd- wymiar rozkurczowy tylnej ściany lewej komory (*ang. posterior wall diastolic diameter*)

RVEDd- wymiar końcoworozkurczowy prawej komory (*ang. right ventricular end diastolic diameter*)

SGA- subiektywna ocena stanu odżywienia (*ang. subjective global assessment*)

TBW- całkowita woda ustroju (*ang. total body water*)

TNF $\alpha$ - czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (*ang. tumor necrosis factor*)

TnT- troponina T

WBIA- metoda pomiaru bioimpedancji całego ciała ludzkiego (*ang. whole body bioimpedance analysis*)

## 1. WSTĘP

### 1.1. Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest pojęciem zaproponowanym w 2002r. przez amerykańską grupę roboczą Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (1). Pojęcie to zostało zaaprobowane przez środowiska nefrologiczne na całym świecie. Zgodnie z definicją, PChN to wielobjawowy zespół chorobowy powstały w wyniku uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów niszczonej przez procesy toczące się w miększu nerki (1, 2). Kryteria rozpoznania PChN obejmują (1, 2):

1. wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR; *ang. glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> utrzymująca się przez co najmniej 3 miesiące, z uszkodzeniem nerek lub bez
2. uszkodzenie nerek utrzymujące się co najmniej 3 miesiące, definiowane jako strukturalne lub czynnościowe nieprawidłowości nerek, z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, co objawia się: nieprawidłowościami morfologicznymi lub wskaźnikami uszkodzenia nerek

PChN podzielono na 5 stadiów, w zależności od funkcji wydalniczej nerek mierzonej za pomocą wartości GFR (tabela 1) (3).

*Tabela 1. Stadia przewlekłej choroby nerek*

Stadium PChN		eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1		>90
2		60-89
3	A	45-59
	B	30-44
4		15-29
5		<15 lub leczenie nerkozastępcze

Aby określić stadium PChN, należy oszacować stopień filtracji kłębuszkowej (eGFR, *ang. estimated glomerular filtration rate*), korzystając z dostępnych wzorów, najczęściej skróconej wersji wzoru MDRD (skrót od akronimu badania *Modification of Diet in Renal Diseases*), zalecanego przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (4):

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{S}_{\text{Cr}})^{-1,154} \times (\text{wiek})^{-0,203} \times (0,742 \text{ jeśli kobieta})$$

Do oszacowania wielkości GFR stosowane mogą być także inne wzory (1):

- wzór Cockrofta-Gaulte'a:

$$\text{eGFR (ml/min)} = [(140 - \text{wiek}) \times \text{m.c.}] / (72 \times S_{\text{Cr}}) \times (0,85 \text{ dla kobiet})$$

- wzór CKD-EPI:

$$\text{kobiety z } S_{\text{Cr}} \leq 0,7 \text{ eGFR} = 144 \times (S_{\text{Cr}} / 0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{wiek}}$$

$$\text{kobiety z } S_{\text{Cr}} > 0,7 \text{ eGFR} = 144 \times (S_{\text{Cr}} / 0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{wiek}}$$

$$\text{mężczyźni z } S_{\text{Cr}} \leq 0,9 \text{ eGFR} = 141 \times (S_{\text{Cr}} / 0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{wiek}}$$

$$\text{mężczyźni z } S_{\text{Cr}} > 0,9 \text{ eGFR} = 141 \times (S_{\text{Cr}} / 0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{wiek}}$$

Przewlekła choroba nerek jest zespołem chorobowym o niejednorodnej etiologii. Do najczęstszych przyczyn rozwoju PChN należą: cukrzyca (typu 1 i typu 2), przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, nadciśnienie tętnicze, przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, kamica nerkowa (3, 5). Badania epidemiologiczne ostatnich lat wskazują, że PChN jest znacznie częstsza niż sądzono. Różnego stopnia uszkodzenie nerek dotyczy bowiem 5-16% populacji ogólnej w różnych krajach (6-11). Szacuje się, że w Polsce odsetek osób z PChN wynosi ok. 12% (5). PChN bardzo często przebiega w sposób skąpoobjawowy lub wręcz bezobjawowy, jednak w miarę rozwoju doprowadza do powikłań ze strony niemal wszystkich narządów i układów (12, 13). Oczywiście nie wszyscy chorzy z PChN wymagają leczenia nerkozastępczego. Część z chorych umiera we wcześniejszych stadiach PChN (3, 4). Odpowiednie leczenie może zahamować lub zwolnić postęp choroby (3, 4). Jednak wraz z pogarszaniem się funkcji nerek i rozwojem schyłkowej niewydolności nerek chorzy wymagają przewlekłego leczenia nerkozastępczego (3, 4).

## 1.2. Leczenie nerkozastępcze

Pod pojęciem leczenia nerkozastępczego rozumie się metody terapii, które pozwalają na zastępowanie funkcji niewydolnych nerek (14). Wśród wskazań do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego znajdują się zarówno wskazania kliniczne jak i biochemiczne. Do wskazań klinicznych należą m.in.: encefalopatia lub neuropatia mocznicowa, mocznicowa skaza krwotoczna, mocznicowe zapalenie osierdza, uporczywe wymioty (4). Według zaleceń KDOQI, dializoterapię należy rozważyć przy wartościach GFR  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , a w przypadku chorych na cukrzycę przy GFR  $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , natomiast wytyczne europejskie (EBPG, *ang. European Best Practice Guidelines*) zalecają rozważyć leczenie nerkozastępcze przy GFR  $8-10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (1, 3, 15).



Początek i szybki rozwój leczenia nerkozastępczego przypada na drugą połowę XX wieku. Pozwoliło to uratować życie wielu chorym ze schyłkową niewydolnością nerek. Do metod leczenia nerkozastępczego zaliczamy dializoterapię (hemodializę i dializę otrzewnową) oraz przeszczepienie nerki. Zarówno hemodializa jak i dializa otrzewnowa zastępują właściwie jedynie funkcję wydalniczą nerek, w tym zapewniają regulację stanu nawodnienia (14). Dlatego najbardziej optymalnym sposobem leczenia jest przeszczep nerki. Niestety nie wszystkim chorym można w odpowiednim czasie przeszczepić nerkę. Ponadto z uwagi na coraz większą liczbę chorych w wieku podeszłym z wieloma chorobami współistniejącymi nie wszyscy chorzy mogą być do zabiegu przeszczepienia nerki zakwalifikowani. W związku z tym większość chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wymaga przynajmniej czasowego leczenia poprzez dializoterapię (4).

Szacuje się, że na świecie ponad 2 miliony pacjentów jest leczonych nerkozastępczo. Z tej liczby 1/4 to osoby żyjące z nerką przeszczepioną, a pozostałe 3/4 (blisko 1,5 mln) to chorzy leczeni za pomocą jednej z form dializoterapii, z czego ok. 89% jest leczona w programie hemodializ, a 11% z użyciem dializy otrzewnowej (16). W Polsce tylko ok. 7,9% chorych dializowanych jest leczonych dializą otrzewnową, co daje ok. 1000 chorych leczonych tą metodą w naszym kraju (5).

### **1.3. Dializa otrzewnowa jako metoda leczenia nerkozastępczego**

Pierwsze informacje na temat budowy i funkcji otrzewnej pochodzą już ze starożytnego Egiptu (17). Jednak rozwój dializy otrzewnowej miał miejsce dopiero w XX wieku przeprowadzonej ery. Na początku XX wieku, m.in. dzięki badaniom Grahama, Orłowa czy Starlinga dotyczącym zjawiska osmozy i przepuszczalności błony otrzewnej, stworzono fizykochemiczną podstawę do rozwoju dializoterapii otrzewnowej (18). Następnie podjęto próby zastosowania otrzewnej jako błony dializacyjnej w badaniach na zwierzętach. W latach 20. i 30. XX wieku rozpoczęto eksperymenty z zastosowaniem dializy otrzewnowej u królików (19). W latach 30. XX wieku dokonano pierwszych wymian otrzewnowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (18). Kolejnym kluczowym krokiem były systematyczne badania nad ustaleniem optymalnego składu płynu dializacyjnego oraz próby zastosowania tej metody leczenia w ostrej niewydolności nerek prowadzone w latach 40. XX wieku w Bostonie (18). Dodatkową zasługą zespołu Seligmana z Bostonu było także skonstruowanie i zastosowanie sztywnego cewnika dializacyjnego, który w różnych

modyfikacjach był stosowany przez kolejne 20 lat. Jednak dopiero konstrukcja miękkiego cewnika dializacyjnego w latach 60. XX wieku umożliwiła jego implantację do jamy otrzewnej na długi czas i dała możliwość prowadzenia planowych powtarzanych zabiegów dializy otrzewnowej (18). Przełomem, który stworzył możliwości powszechnego wykorzystania dializy otrzewnowej w przewlekłym leczeniu nerkozastępczym, stało się opracowanie w połowie lat 70. XX wieku metody ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CADO) przez grupę badaczy z Popowichem, Moncriefem i Nolphem na czele (20, 21). W kolejnych latach następował dalszy rozwój w zakresie dializy otrzewnowej umożliwiający powszechne jej zastosowanie w nefrologii.

Dializa otrzewnowa jako metoda leczenia nerkozastępczego wykorzystuje jamę otrzewnej, a przede wszystkim błonę otrzewnową jako półprzepuszczalną błonę umożliwiającą usuwanie z organizmu nadmiaru wody i toksyn mocznicowych, zastępując w ten sposób funkcję nerek. Większość procesów zachodzących w dializie otrzewnowej to mechanizmy złożone, podobnie jak budowa i funkcja samej błony otrzewnej (22-24). Na system dializy otrzewnowej składają się trzy elementy: system naczyń krwionośnych otrzewnej (śródbłonek z błoną podstawną), błona otrzewnowa (mezotelium, błona podstawna i śródmiaższ) oraz przedział płynu dializacyjnego (skład płynu, temperatura, pH, osmolarność, objętość i czas trwania wymian) (17, 25). Wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i metabolicznych w dializie otrzewnowej możliwe jest dzięki wykorzystaniu podstawowych zjawisk fizycznych (17, 26, 27). W dializie otrzewnowej zachodzą trzy główne procesy: dyfuzja, osmoza (ultrafiltracja) i absorpcja limfatyczna (14, 17). Dyfuzja jest podstawowym mechanizmem usuwania toksyn mocznicowych, które przenikają przez błonę otrzewnową zgodnie z gradientem stężeń z krwi chorego do płynu dializacyjnego znajdującego się w jamie otrzewnej (14, 17). Efektywność dyfuzji zależy przede wszystkim od różnicy stężeń oraz masy cząsteczkowej substancji. Drugi z procesów, ultrafiltracja, odpowiada za usuwanie nadmiaru wody (regulacja stanu nawodnienia) i zachodzi jako ultrafiltracja osmotyczna, gdzie czynnikiem generującym transport wody jest hiperosmolarność płynu dializacyjnego wywołana obecnością glukozy. W procesie tym zachodzi także transport na drodze konwekcji, dzięki czemu usuwane są również inne substancje rozpuszczone w wodzie (14, 17). Wydajność ultrafiltracji jest zależna od gradientu stężeń czynnika osmotycznie czynnego, tak więc wyższe stężenia glukozy generują skuteczniejsze odwadnianie chorego. Absorpcja limfatyczna to kolejny proces zachodzący w dializie otrzewnowej polegający na wchłanianiu wody i substancji w niej rozpuszczonych z

jamy otrzewnej do naczyń limfatycznych (14, 17). Na jej wielkość wpływa hydrostatyczne ciśnienie wewnątrzbrzuszne wzrastające wraz ze zwiększaniem się objętości płynu dializacyjnego (14, 17).

Konwencjonalne płyny dializacyjne zawierają jako czynnik osmotyczny glukozę w stężeniu 1,36-3,86%. Płyny te charakteryzują się znaczną hiperosmolalnością, niskim pH oraz wysokim stężeniem mleczanów. Czynniki te działają drażniaco na błonę otrzewnej (28). Skład standardowego płynu stosowanego w dializie otrzewnowej przedstawiono poniżej (tabela 2) (14).

*Tabela 2. Skład standardowego płynu dializacyjnego.*

<b>Składnik płynu dializacyjnego</b>	<b>Stężenie w płynie dializacyjnym</b>
Sód (mmol/l)	132 - 134
Potas (mmol/l)	0
Chlorki (mmol/l)	95 - 106
Wapń (mmol/l)	1,25 - 1,75
Magnez (mmol/l)	0,25 - 0,75
Mleczany (mmol/l)	35 - 40
Glukoza (g/dl)	1,5 - 3,86
Osmolarność (mOsm/l)	345 - 484
pH	5,5

W ostatnich latach poszukuje się bardziej biozgodnych płynów do dializy otrzewnowej (29-31). Do nowszych płynów, o wyższej biozgodności, należą płyny sterylizowane w workach wielokomorowych, w których nie powstają produkty degradacji glukozy (GDPs; *ang. glucose degradation products*), a pH jest zbliżone do fizjologicznego (ok. 7,0) (29-32). W workach dwukomorowych jedna z komór zawiera glukozę w niskim pH, a druga elektrolity i mleczany. Sterylizacja cieplna glukozy w niskim pH, bez dodatkowych katalizatorów znacznie ogranicza powstawanie GDPs (29-32). Do coraz powszechniejszego użytku wchodzi też płyny zawierające jako bufor dwuwęglany zamiast mleczanów, wówczas stosowanie systemu dwukomorowego zapobiega wytrącaniu się węglanu wapnia (33).

Obecnie dostępne są już także płyny nie zawierające glukozy (14, 34). Zastosowanie znalazł polimer glukozy- 7,5% ikodekstryna (14, 34). Osmolarność tego płynu jest równa

osmolarności surowicy, a ultrafiltracja jest skutkiem osmozy kolidalnej (14, 34). Płyn zawierający ikodekstrynę zapewnia stabilną ultrafiltrację w trakcie długotrwałych wymian, jednak nie do końca określony jest potencjalnie szkodliwy wpływ metaboliczny jego produktów degradacji: maltozy i maltotriozy (14, 34). Ponadto obserwowano reakcje alergiczne na składniki tego płynu (14, 34). Jako czynnik osmotyczny stosuje się także 1,1% roztwór aminokwasów, który zapewnia ultrafiltrację zbliżoną do 1,5% roztworu glukozy (14, 34). Płyn ten zapobiega utracie aminokwasów i ma pH bliskie fizjologicznemu przez co wydaje się bardziej biozgodny, jednak odległe skutki jego stosowania nie są znane (14, 34). Niestety stworzenie w pełni biozgodnego płynu dializacyjnego jest trudne i jak dotychczas niemożliwe (14, 34).

W zależności od częstotliwości wymian płynu dializacyjnego, czasu trwania oraz użycia lub też nie dodatkowej aparatury, wyróżnia się kilka modyfikacji dializy otrzewnowej. Najbardziej rozpowszechniona, ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (CADO), stosowana u ponad połowy pacjentów dializowanych otrzewnowo, polega na ciągłej obecności płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej (14). Płyn jest wymieniany ręcznie, bez użycia aparatury, z wykorzystaniem zjawiska grawitacji. Standardowo w CADO wymian dokonuje się cztery razy na dobę, uwzględniając przy tym trzy wymiany w ciągu dnia (co 4-6 godzin) oraz czwartą wymianę nocną wykonywaną tuż przed snem, z następującym po niej dłuższym zaleganiem płynu (8-9 godzin). Procedura wymiany płynu dializacyjnego zajmuje jednorazowo ok. 20-30 minut. Najczęściej używaną objętością płynu dializacyjnego u osób dorosłych jest 2000 ml, ale dostępne są także worki o pojemności 1500 ml, 2500 ml i 3000 ml (14). W trakcie terapii CADO liczba i objętość wymian dobierane są indywidualnie dla każdego pacjenta. Wybór schematu CADO zależy m.in. od diurezy resztkowej, charakteru transportu przezotrzewnowego, adekwatności prowadzonej dializoterapii i wielkości ultrafiltracji (14, 35).

Innym rodzajem dializy otrzewnowej jest automatyczna dializa otrzewnowa (ADO), w której płyn dializacyjny wymieniany jest przy użyciu specjalnej aparatury, cyklera. Wśród form ADO są zarówno metody ciągłe, jak i przerywane. Do metod ciągłych należy ciągła cykliczna dializa otrzewnowa (CCDO), w której wymiana z udziałem cyklera ma miejsce w nocy, a w ciągu dnia w jamie otrzewnej pozostaje płyn dializacyjny z ostatniego cyklu napełniania (14). Do metod przerywanych zaliczamy nocą dializę otrzewnową (NDO), w której wymiana płynu dializacyjnego z użyciem cyklera odbywa się tylko podczas snu chorego, a w czasie dnia jama otrzewnowa pozostaje pusta (14). Objętości cykli mogą

wynosić 2-3 litrów (w workach 2 litrowych i 5 litrowych). Podobnie jak w przypadku CADO schemat ADO dobiera się indywidualnie do potrzeb chorego. Wskazaniami do ADO mogą być m.in. szybki transport przezotrzewnowy z upośledzeniem ultrafiltracji oraz nieadekwatna dializa z koniecznością zwiększenia dawki (14, 35).

#### 1.4. Rodzaje transportu przezotrzewnowego.

Ocena charakteru transportu przezotrzewnowego substancji drobnocząsteczkowych jest istotnym badaniem służącym optymalizacji skuteczności dializy otrzewnowej. Najczęściej do oceny transportu przezotrzewnowego wykorzystuje się standardowy test równoważenia otrzewnowego (PET, *ang. peritoneal equilibration test*), opisany przez Twardowskiego z użyciem 2000 ml płynu dializacyjnego o stężeniu glukozy 2,27% (36). Na podstawie wyników badania PET wyróżniono cztery kategorie transportu otrzewnowego: wolny (L; *ang. low*), średnio-wolny (LA; *ang. low-average*), średnio-szybki (HA, *ang. high-average*) i szybki (H, *ang. high*) (tabela 3) (37).

Tabela 3. Rodzaje transportu przezotrzewnowego.

Charakter transportu	D/P kreatyniny	D/D <sub>0</sub> glukozy	Ultrafiltracja
Szybki	0,81-1,03	0,12-0,25	Negatywna ultrafiltracja w wymianach dłuższych niż 240 min.
Średnio-szybki	0,65-0,80	0,26-0,37	Możliwa negatywna ultrafiltracja przy wymianach dłuższych niż 240 min.
Średnio-wolny	0,50-0,64	0,38-0,48	Raczej pozytywna ultrafiltracja przy wymianach dłuższych niż 240 min.
Wolny	0,34-0,49	0,49-0,61	Pozytywna ultrafiltracja nawet w wymianach dłuższych niż 240 min.

[D/P kreat.: stopień równoważenia stężenia kreatyniny w dializacie, gdzie: D-stężenie kreatyniny w dializacie; P- stężenie kreatyniny w surowicy

D/D<sub>0</sub>: szybkość zaniku glukozy w dializacie wyrażona stosunkiem stężenia oznaczanego w płynie dializacyjnym (D) i stężenia wyjściowego (D<sub>0</sub>)]

Przy szybkim transporcie przezotrzewnowym łatwo równoważy się stężenie mocznika i kreatyniny, natomiast problemem jest niska ultrafiltracja (słabe odwadnianie) wynikające z szybkiej dyfuzji glukozy i związanej z tym utraty gradientu osmotycznego (37).

U takich chorych obserwuje się także większą utratę białka do dializatu i związane z tym niedożywienie (37). U chorych z wolnym transportem przezotrzewnowym problemem mogą być objawy niewyrównanej mocznicy (np. objawy ze strony przewodu pokarmowego), natomiast, dzięki wysokiej ultrafiltracji, z reguły nie obserwuje się u nich przewodnienia (37). Średnio-szybki i średnio-wolny transport charakteryzuje się zwykle adekwatnym klirensiem kreatyniny i odpowiednią ultrafiltracją, dając dobre możliwości dla leczenia dializą otrzewnową w systemie CADO i ADO (37).

### 1.5. Problemy kliniczne w dializie otrzewnej.

Do najważniejszych powikłań dializy otrzewnej należą przede wszystkim zakażenia, zarówno samo zapalenie otrzewnej jak również zakażenie ujścia cewnika dializacyjnego. Najczęściej występujące powikłania dializy otrzewnej przedstawiono w tabeli 4 (5).

*Tabela 4. Najczęstsze powikłania dializy otrzewnej.*

<b>Powikłanie</b>	<b>Częstość występowania</b>
Dializacyjne zapalenie otrzewnej	1/23,8 pacjento-miesiący
Zapalenie ujścia cewnika dializacyjnego	1/168 pacjento-miesiący
Zapalenie tunelu cewnika dializacyjnego	1/508 pacjento-miesiący
Zaciekanie płynu dializacyjnego	1/482 pacjento-miesiący

Najczęstszym i najistotniejszym powikłaniem infekcyjnym jest dializacyjne zapalenie otrzewnej. Z reguły spowodowane jest ono błędem w procedurze wymiany dializacyjnej. Do objawów tego powikłania należą m.in. mętny płyn dializacyjny (ze stwierdzoną w badaniach laboratoryjnych obecnością leukocytów), bóle brzucha, nudności, wymioty, gorączka, objawy otrzewnowe, upośledzenie ultrafiltracji. Szybkie i skuteczne leczenie (zgodnie z wynikiem antybiogramu) jest niezbędne aby zapobiec powikłaniom m.in. trwałej utracie funkcji filtracyjnej otrzewnej. Zapalenie otrzewnej stanowi częstą przyczynę hospitalizacji, a także w wyjątkowych sytuacjach może być bezpośrednią przyczyną zgonu. Jest ono jedną z najczęstszych przyczyn odstąpienia od leczenia dializą otrzewnową (38-40).

Zapalenie ujścia cewnika charakteryzuje się najczęściej obecnością ropnej wydzieliny z miejscową bolesnością i zaczerwienieniem na granicy cewnika i powłok brzusznych (14). Natomiast zapalenie tunelu cewnika oznacza obecność nacieku zapalnego

wzdłuż przebiegu tunelu (14). Oba powikłania wymagają antybiotykoterapii, a brak odpowiedzi na leczenie stanowi często wskazanie do usunięcia cewnika dializacyjnego (14). W przypadku wszystkich powikłań infekcyjnych ważną rolę w działaniach profilaktycznych odgrywa edukacja chorego (41).

Do innych powikłań należą powikłania mechaniczne powodujące zacieki płynu dializacyjnego (u 5-10% chorych) lub prowadzące do rozwoju przepuklin (u 2-31% chorych) (14, 42). Powikłania te z reguły wymagają interwencji chirurgicznej, po której możliwa jest kontynuacja tej metody dializoterapii (14, 42).

Poważnym, zagrażającym życiu powikłaniem dializy otrzewnowej jest otorbiające stwardnienie otrzewnej, w przebiegu którego dochodzi do zgrubienia i włóknienia błony otrzewnowej z rozległymi zrostami. Możliwymi przyczynami tego ciężkiego powikłania są nawracające epizody zapalenia otrzewnej, ekspozycja błony otrzewnowej na hipertoniczne o niskiej biogodności płyny, środki dezynfekujące i antybiotyki oraz przyjmowane beta-blokery i predyspozycja genetyczna, a przede wszystkim czas dializoterapii, jednak dokładna etiologia tego powikłania nie została wyjaśniona (43-45).

Z punktu widzenia klinicznego jednym z poważniejszych problemów i ograniczeń dializy otrzewnowej pozostaje fakt, że w przebiegu terapii z czasem dochodzi do zmian w budowie i czynności otrzewnej co powoduje zaburzenia transportu przezotrzewnowego. Z czasem prowadzi to do niewydolności ultrafiltracji, przewodnienia organizmu i upośledzenia efektywności dializy otrzewnowej (38, 46-48).

## **1.6. Efektywność dializy otrzewnowej**

Wielkość ultrafiltracji i efektywność wymiany dializacyjnej zależy głównie od powierzchni otrzewnej, a w szczególności powierzchni łożyska naczyniowego kontaktującego się z płynem dializacyjnym, czyli tzw. efektywnej powierzchni otrzewnej oraz jej oporności, która zależy od liczby zawartej w niej porów i odległości naczyń włosowatych od powierzchni mezotelium (26, 27, 47). Niestety wraz z czasem trwania leczenia w programie dializ otrzewnowych w obrębie błony otrzewnej zachodzą nieodwracalne, niekorzystne zmiany. Proces ten może być związany z wielokrotnym przebyciem przez pacjenta zapalenia otrzewnej, ale przede wszystkim jest wywołany bezpośrednim niekorzystnym działaniem płynów dializacyjnych na strukturę i funkcję błony otrzewnej (49, 50). Pod wpływem płynów dializacyjnych oraz powtarzających się stanów zapalnych w obrębie otrzewnej dochodzi do powstawania zrostów wewnątrzotrzewnowych, zmian w mezotelium i włóknienia błony

otrzewnej (49-51). Dowiedziono, że zarówno wysokie stężenia glukozy, jak i mleczanów zawartych w płynach dializacyjnych pobudzają fibroblasty otrzewnowe do syntezy kolagenu i fibronektyny, co w konsekwencji prowadzi do nasilenia procesów włóknienia otrzewnej (49, 50). Ogromne znaczenie w rozwoju tego powikłania przypisuje się także produktom degradacji glukozy powstającym w podczas termicznej sterylizacji płynów dializacyjnych zawierających glukozę, jak również podczas ich przechowywania (52, 53).

W dużej mierze na efektywność dializy otrzewnowej wpływa dobór schematu leczenia: długość i ilość wymian oraz skład płynu dializacyjnego. Skuteczność dializy otrzewnowej zależy od doboru odpowiedniego schematu wymian dializacyjnych oraz rodzaju płynu dializacyjnego indywidualnie dla każdego chorego (27). Właściwości błony otrzewnowej są różne u poszczególnych chorych i ulegają zmianom w czasie trwania dializoterapii otrzewnowej (26, 27, 41). Dlatego stała ocena właściwości błony otrzewnowej i efektywności dializy otrzewnowej jest konieczna, aby modyfikować schemat dializy. Indywidualny dobór leczenia oparty m.in. o wyniki testu PET pozwala uzyskać lepszą efektywność dializy otrzewnowej (26, 27, 41). Niewłaściwy w stosunku do rodzaju transportu schemat dializy wpływa negatywnie na rokowanie chorych i prowadzi do rozwoju licznych powikłań w tym przewodnienia organizmu (37).

### **1.7. Woda jako toksyna mocznicowa**

Woda jest integralną substancją organizmu, stanowiącą ok. 60% masy ciała dorosłego człowieka, w zależności od wieku, płci i wielu innych czynników. Najwięcej wody zawiera organizm noworodków (stanowi ona ok. 75% masy ich ciała). Od 6 miesiąca życia ilość wody w organizmie spada do 60% i utrzymuje się na tym poziomie w ciągu dorosłego życia. Z wiekiem zawartość wody w organizmie zmniejsza się i w organizmie osób starszych, w związku ze spadkiem beztłuszczowej masy ciała, wynosi już tylko ok. 50%. W związku z różnicami w zawartości tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała obserwuje się także pewne różnice w zawartości wody w organizmie w zależności od płci. Zjawiskiem fizjologicznym jest wyższa zawartość wody w organizmie mężczyzn, ponieważ tkanka mięśniowa zawiera zdecydowanie więcej wody (75-80%) niż tkanka tłuszczowa (10-20%) (54, 55).

Całkowita woda ustroju (TBW, *ang. total body water*) zawarta jest w 2/3 we wnętrzu komórek (ICW, *ang. intracellular compartment*), a 1/3 stanowi woda znajdująca się w przestrzeni pozakomórkowej (ECW, *ang. extracellular compartment*). Na wodę znajdującą



się w kompartmentcie zewnątrzkomórkowym składa się płyn pozakomórkowy pozanacyniowy (śródmiaższowy) oraz płyn pozakomórkowy śródnacyniowy (54).

Woda jest niezbędnym czynnikiem utrzymania stałości środowiska na poziomie komórkowym, tkankowym oraz narządowym. W warunkach fizjologicznych poziom uwodnienia organizmu utrzymywany jest na stałym poziomie, zapewniając homeostazę organizmu. Optymalna regulacja stanu nawodnienia jest uzależniona od wielu czynników m.in. podaży płynów i ich eliminacji przez nerki, wielkości pozanerkowej utraty wody oraz produkcji wody endogennej. W regulacji wolemii istotną rolę odgrywają też osmolarność osocza oraz hormony m.in. hormon antydiuretyczny i inne substancje biologicznie czynne, m.in. aldosteron, kininy, prostaglandyny (54, 55).

Rola nerek w utrzymaniu optymalnego stanu nawodnienia związana jest przede wszystkim z wydalaniem wody, sodu i innych elektrolitów (56). U zdrowego, dorosłego człowieka przez nerki przepływa ok. 1000-1200 ml krwi na minutę. Prawie cała krew dostarczana do nerek przepływa przez sieć naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych. Kłębuszkowa bariera filtracyjna jest nieprzepuszczalna dla elementów morfotycznych krwi i białek o dużej masie cząsteczkowej, natomiast jest przepuszczalna dla wody, elektrolitów i substancji drobnocząsteczkowych, które stanowiąc ultrafiltrat (tzw. mocz pierwotny) przechodzą do przestrzeni moczowej kłębuszka i dalej do cewek nerkowych (57). Dobowa objętość moczu pierwotnego wynosi 140-200 litrów, co odpowiada przepływowi ok. 100-140 ml/min (wskaźnik filtracji kłębuszkowej; *ang. glomerular filtration rate*- GFR) (57). Mocz pierwotny przepływa następnie do cewki proksymalnej, w której reabsorpcji ulega ok. 60% jego objętości, a także sód i chlor. Dalsze 30% zawartości sodu i chlorków ulega reabsorpcji w ramieniu wstępującym pętli Henlego (57). Reabsorpcja sodu bez towarzyszącej absorpcji wody powoduje wysokie stężenie substancji osmotycznie czynnych w tkance śródmiaższowej rdzenia nerki, co jest istotnym czynnikiem dla procesu zagęszczania moczu (reabsorpcja ok. 30% wody) (57). Następnie dochodzi do dalszego wchłaniania chlorku sodu i wody w cewce dystalnej (ok. 7%) oraz cewce zbiorczej (ok. 2%) (57). W wyniku wszystkich tych procesów objętość moczu ostatecznego stanowi tylko mały procent moczu pierwotnego.

W warunkach fizjologicznych ilość wydalanego sodu i wody przez nerki dostosowywana jest do potrzeb organizmu, w związku z tym wolemia nie ulega istotnym zmianom. Dzięki mechanizmowi autoregulacji wartość GFR utrzymywana jest na stałym poziomie mimo wahań ciśnienia tętniczego i zmian przepływu krwi przez nerki. Jest to możliwe dzięki sprzężeniu zwrotnemu cewkowo-kłębuszkowemu oraz regulacji aktywności angiotensyny II (56, 57). Regulacja wydalania wody przez nerki przebiega sprawnie dzięki

procesom zagęszczania lub rozcieńczenia moczu, na co wpływają: specyficzna budowa nefronów z pętlami Henlego i towarzyszącymi im naczyniami prostymi, zróżnicowana reabsorpcja sodu, przepuszczalność poszczególnych odcinków cewek nerkowych dla wody i elektrolitów oraz liczne hormony, zwłaszcza wazopresyna (56, 57).

Wraz z postępem niewydolności nerek dochodzi do utraty mechanizmów kompensacyjnych. U chorych z zaawansowaną chorobą nerek wraz z utratą liczby czynnych nefronów i zmniejszaniem się wielkości filtracji kłębuszkowej dochodzi do zmniejszonej eliminacji wody i sodu z moczem (55, 57). W wyniku tego dochodzi do utrzymującego się stanu przewodnienia organizmu i wynikających z tego konsekwencji (55, 57). Upośledzenie natriurezy w PChN może być spowodowane także przez nadmierne wydzielanie reniny i wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (58). Problem przewodnienia organizmu dotyczy przede wszystkim chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, ale może występować także u chorych we wcześniejszych stadiach PChN (59).

Biorąc pod uwagę przyczyny stanu przewodnienia w PChN oraz konsekwencje z tego wynikające powinno się uważać wodę za klasyczną toksynę mocznicową. Wraz z postępującą utratą filtracji kłębuszkowej dochodzi do kumulacji substancji określanych jako mocznicowe produkty retencji, a jeśli charakteryzują się one aktywnością biologiczną, stają się toksynami mocznicowymi (54). W myśl tej definicji woda spełnia kryteria toksyny mocznicowej. Stworzona w 2003r. grupa inicjatywna *European Uremic Toxin Work Group* uznała wodę jako jedną z toksyn mocznicowych (12, 60).

### **1.8. Mechanizmy regulujące stan nawodnienia w dializie otrzewnowej**

W przypadku chorych dializowanych otrzewnowo do przewodnienia dochodzi najczęściej na skutek zbyt dużej podaży sodu i płynów przy zbyt małej ich eliminacji z ustroju (61-63). Jest to przyczyna potencjalnie odwracalna, przy dobrej współpracy z chorym (ograniczenie podaży płynów i sodu) i ewentualnej modyfikacji schematu leczenia dializą otrzewnową (zwiększenie dawki dializy) (61-63). Problem przewodnienia dotyczy zwłaszcza chorych bez zachowanej diurezy resztkowej, u których sama metoda dializoterapii okazuje się być niewystarczająca w stosunku do objętości przyjmowanych płynów (63). W badaniu Konings i wsp., do którego włączono 37 chorych dializowanych otrzewnowo, stwierdzono istotną statystycznie zależność między stanem nawodnienia organizmu a resztkową funkcją nerek (63). Podobnie w badaniu EuroBCM wykazano tendencję do rozwoju przewodnienia u

chorych z mniejszą diurezą resztkową (64). Zachowanie resztkowej funkcji nerek u chorych dializowanych otrzewnowo wydaje się więc być jednym z najważniejszych czynników wpływających na stan nawodnienia organizmu. Wykazano także, że średnie usuwanie sodu i wody z organizmu koreluje negatywnie z kontrolą wartości ciśnienia tętniczego oraz liczbą stosowanych leków hipotensyjnych (65).

W związku z ogromnym znaczeniem jakie ma zachowanie resztkowej funkcji nerek u chorych leczonych dializą otrzewnową, stosuje się leczenie farmakologiczne mogące przyczynić się do dłuższego zachowania diurezy resztkowej (66). W tym celu najczęściej zaleca się stosowanie diuretyków pętlowych (67). W badaniu Medcalf i wsp. wykazano, że diuretyki pętlowe mogą przyczynić się do dłuższego zachowania diurezy, lepszego wydalania sodu i kontroli wolemii (68). W innych badaniach wykazano natomiast, że dla spowolnienia spadku diurezy resztkowej skuteczne może być stosowanie blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron przy pomocy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensyny (69, 70). Obiecujące wydaje się także wprowadzenie nowych biozgodnych płynów do dializy otrzewnowej (71). Płyn z ikodekstryną może poprawiać kontrolę wolemii i diurezy resztkowej u chorych dializowanych otrzewnowo (72).

Potencjalnie nieodwracalną przyczyną utrzymującego się stanu przewodnienia jest rzeczywista niewydolność utrafiltracyjna otrzewnej (62, 63). Niestety ultrafiltracja i efektywność dializy otrzewnowej zmniejsza się stopniowo z czasem trwania dializoterapii. Zjawisko to jest nieodwracalne i stanowi istotne ograniczenie tej metody leczenia nerkozastępczego (26, 73). Upośledzenie ultrafiltracji otrzewnowej jest poważnym problemem w dializie otrzewnowej. Powikłanie to występuje tylko u 3% chorych w trakcie pierwszego roku leczenia, a po 6 latach dotyczy już 31% pacjentów (26). Niewydolność ultrafiltracji zmusza do zmiany metody leczenia nerkozastępczego na hemodializę u 15% chorych leczonych dializą otrzewnową (74). U chorych dializowanych otrzewnowo odpowiednia kontrola stanu nawodnienia organizmu wydaje się być bardzo ważna w rokowaniu co do przeżycia chorych, a także samej techniki leczenia.

## 1.9. Metody oceny stanu nawodnienia organizmu

Problem dotyczący utrzymania normowolemii u chorych leczonych nerkozastępczo znany jest od wielu lat, od dawna również poszukuje się idealnej metody oceny stanu nawodnienia organizmu.

Już w 1967r. Thomson i wsp. wprowadzili pojęcie suchej masy ciała, definiując ją jako stopień redukcji ciśnienia tętniczego w czasie hemodializy do momentu hipotonii, ale bez obecności innych działań ubocznych (75). Pojęcie suchej masy ciała ulegało modyfikacjom w kolejnych latach (76). Definicja z 2009r. autorstwa Sinha i Agarwala określa suchą masę ciała jako najniższą tolerowaną masę ciała po hemodializie (77).

Od lat do oceny stanu nawodnienia organizmu stosuje się ocenę kliniczną, biorąc pod uwagę objawy przewodnienia takie jak: obrzęki obwodowe (od miernych po znacznie nasilone), nadciśnienie tętnicze, duszność wysiłkowa i spoczynkowa, wypełnienie żył szyjnych (76). Także w przypadkach przebiegających ze znacznego stopnia odwodnieniem organizmu zastosowanie znajduje ocena kliniczna m.in. ocena nawodnienia śluzówek, elastyczności skóry, powrotu krążenia włosniczkowego, ciśnienia tętniczego i akcji serca łącznie z oceną wskaźnika wstrząsowego (wskaźnik Allgowera) (78). Niestety ocena kliniczna pozwala wychwycić dopiero zaawansowane zmiany. W wielu badaniach wykazano, że kliniczne objawy stanu przewodnienia nie zawsze korelują z mierzalnymi metodami oceny suchej masy ciała i pojawiają się dopiero w przypadku znacznego przewodnienia (76). Dotyczy to zwłaszcza chorych dializowanych otrzewnowo, u których brak klinicznie objawowej retencji wody w organizmie nie wyklucza subklinicznie występującego przewodnienia (62). Dotychczasowy wybór schematu prowadzenia dializy otrzewnowej na podstawie wyniku badania PET w niektórych przypadkach może okazać się również niewystarczający bez prawidłowo określonej suchej masy ciała (26). Dlatego od wielu lat poszukuje się skutecznych metod oceny stanu nawodnienia organizmu.

Interesującym badaniem wydawała się ultrasonograficzna ocena średnicy żyły głównej dolnej i jej zmian w różnych fazach oddechowych. Natorii i wsp. w 1979r. po raz pierwszy udowodnili korelację między zmianami średnicy żyły głównej dolnej, a ciśnieniem w prawym przedsionku serca (79). Dziesięć lat później Cheriex i wsp. na podstawie badania przeprowadzonego na grupie pacjentów hemodializowanych, zaproponowali normę średnicy żyły głównej dolnej w przeliczeniu na powierzchnię ciała  $8-11\text{mm/m}^2$ , jako najbardziej optymalną (80, 81). Przydatność oceny ultrasonograficznej żyły głównej dolnej wielokrotnie potwierdzono w kolejnych pracach (82, 83). W 2004r. Chang i wsp. udowodnili znamienne

redukcję powikłań sercowo-naczyniowych, u pacjentów hemodializowanych, u których oceniano, kontrolowano i korygowano suchą masę ciała za pomocą ultrasonograficznej oceny średnicy żyły głównej dolnej (82, 83). Mimo wielu optymistycznych doniesień metoda ta ma liczne ograniczenia. Jest to badanie obarczone dużym błędem pomiaru wynikającym z doświadczenia osoby badającej oraz występujących w populacji naturalnych różnic w wielkości żyły głównej dolnej, przez co brak jednoznacznych norm dla tego badania (84). Ponadto badanie to wymaga także dobrej współpracy chorego (78), a w przypadku chorych dializowanych otrzewnowo ultrasonograficzna ocena żyły głównej dolnej napotyka na dodatkowe przeszkody z powodu samej metody dializoterapii i obecności płynu w jamie otrzewnej zwiększającego ciśnienie w jamie otrzewnej (85).

W ostatnim czasie podjęto także próby wykorzystania oceny ultrasonograficznej tkanki płucnej, jednak badanie to dotychczas nie znalazło szerszego zastosowania w praktyce klinicznej i wymaga dalszych prób klinicznych (86).

Poszukiwania biochemicznych markerów oznaczanych z surowicy krwi, takich jak przedsiorkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *ang. atrial natriuretic peptide*), cykliczny guanozynomonofosforan, kostne białko morfogeniczne, neuropeptyd Y czy adrenomodulina, również nie przyniosły oczekiwanych rezultatów (87, 88). W praktyce klinicznej wykorzystuje się biochemiczne parametry, zarówno we krwi (hematokryt, stężenie elektrolitów), jak i w moczu (osmolarność, wydalanie sodu), służą one jednak tylko jako narzędzia pomocnicze (89).

Uznawane za „złoty standard” w ocenie stanu nawodnienia metody izotopowe z zastosowaniem gammakamery i użyciem znakowanego tlenu ( $^{18}\text{O}$ ) lub tlenku deuterium ( $^2\text{H}_2\text{O}$ ) do oceny wielkości całkowitej wody organizmu lub izotopu  $^{35}\text{SO}_4$  do oceny ECW są precyzyjne, ale z powodu inwazyjności nie mogą być wielokrotnie stosowane u pacjentów dializowanych, w związku z czym nie mogą mieć zastosowania w codziennej praktyce klinicznej (90, 91).

Podobne ograniczenia dotyczą metody absorpcjometrii wiązki promieniowania rentgenowskiego, tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego (nawodnienie tkanki płucnej), które charakteryzują się wysoką precyzją, ale nie mogą być stosowane rutynowo u pacjentów z uwagi na potencjalną szkodliwość, inwazyjność i wysokie koszty (92).

U osób w ciężkim stanie ogólnym z założonym wkłuciem centralnym, można dokonać pomiarów ośrodkowego ciśnienia żylnego, które bardzo dobrze koreluje ze stopniem nawodnienia organizmu (92). Jednak, podobnie jak wymienione wyżej badania, jest to

badanie inwazyjne i obciążające dla chorego, co ogranicza użyteczność tej metody do ściśle określonej wąskiej grupy pacjentów (78, 92).

Metodą, która zyskuje coraz większe znaczenie z uwagi na nieinwazyjność, powtarzalność, niskie koszty oraz łatwość wykonania i obiecujące wyniki stała się bioimpedancja elektryczna (76, 93, 94). Mianem bioimpedancji elektrycznej nazywa się opór stawiany prądowi zmiennemu przez tkanki żywe (59). W badaniu tym dokonuje się pomiaru oporności tkanek organizmu w trakcie przepływu prądu zmiennego o częstotliwości 5-500 kHz. Metoda ta wykorzystuje fakt, że tkanka mięśniowa jest bardzo dobrym przewodnikiem prądu elektrycznego, a przy zastosowaniu wysokich częstotliwości (do 500 kHz) błona komórkowa przepuszcza prąd zmienny (54). Na podstawie pomiaru oporu elektrycznego (wektora impedancji) oraz estymacji matematycznych opartych na modelach matematycznych (model Cole, wzór Hanai) można, stosując tę metodę, oszacować wielkości podstawowych parametrów stanu nawodnienia, takich jak: TBW, ECW, ICW (54). Wabel i wsp. zaproponowali zakres wartości referencyjnych stanu nawodnienia w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej na podstawie badania w populacji 1247 zdrowych osób rasy kaukaskiej (95). Wartości referencyjne w grupie kontrolnej określają wielkość nawodnienia od -1,1 L do + 1,1 L (zakres między 10 a 90 percentylem) (95). Metoda bioimpedancji elektrycznej została poddana bardzo precyzyjnej walidacji w stosunku do „złotych standardów” i wydaje się być obiecującą alternatywą (76, 96, 97). Bardzo ważnym badaniem przeprowadzonym przez Moissl i wsp. było oszacowanie dokładności oceny bioimpedancyjnych parametrów ECW oraz TBW w odniesieniu do złotych standardów-metod izotopowych, które wykazało po raz pierwszy w szerokim zakresie wysoką zgodność pomiarów bioimpedancyjnych oraz pomiarów izotopowych (98), co dało nadzieję na zastosowanie tego badania w praktyce klinicznej.

W przypadku chorych dializowanych otrzewnowo zaleca się, aby badanie z użyciem bioimpedancji elektrycznej przeprowadzane było bez obecności płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej (99, 100). Jednak w piśmiennictwie można znaleźć również doniesienia, w których nie stwierdzono znaczącego wpływu obecności płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej na wyniki oceny stanu nawodnienia z użyciem bioimpedancji elektrycznej (64, 101). W związku z tym wydaje się, że obecność dializatu w jamie otrzewnej nie zaburza wyników pomiaru metodą bioimpedancji elektrycznej.

### **1.10. Znaczenie kliniczne stanu nawodnienia**

Pomimo znacznego postępu w dziedzinie farmakoterapii oraz technik leczenia nerkozastępczego śmiertelność wśród chorych poddawanych przewlekłej dializoterapii nadal utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie. Według danych z 5 krajów europejskich, obejmujących blisko 60 tys. chorych dializowanych (zarówno w programie hemodializ jak i dializ otrzewnowych), 2-letnie przeżycie wynosi 67%, 5-letnie 35%, a 10-letnie tylko 11% (102). Najczęstszą (50-70%) przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów są choroby układu sercowo-naczyniowego (103, 104). Choroba wieńcowa, choroba naczyń obwodowych, zaburzenia rytmu serca, przeciążenie objętościowe oraz przerost lewej komory serca występują u chorych z PChN bardzo powszechnie (104, 105). Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych jest ponad 10-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej (106). Co więcej, w grupie pacjentów poniżej 35 roku życia jest ono prawie 1000 razy wyższe (106). Tak silna zależność między niewydolnością nerek a ryzykiem sercowo-naczyniowym związana jest z występowaniem u chorych z PChN obok klasycznych czynników ryzyka takich jak: płeć, wiek, nadciśnienie tętnicze, czynniki genetyczne, także nietradycyjnych czynników zależnych od występowania uszkodzenia funkcji nerek, wśród których ogromną rolę odgrywa utrzymujący się stan przewodnienia organizmu (103). Pomimo rozwoju w zakresie technik leczenia nerkozastępczego przewodnienie to nadal aktualny i poważny problem kliniczny dotyczący chorych poddawanych przewlekłej dializoterapii, zwłaszcza leczonych w programie dializ otrzewnowych. To właśnie stan nawodnienia organizmu, jako potencjalnie odwracalny czynnik ryzyka, skupia w ostatnich latach uwagę wielu badaczy (107-109).

Przewodnienie niesie ze sobą liczne konsekwencje kliniczne. Wielkość wolemii wpływa na objętość krwi krążącej, poprzez wielkość powrotu żylnego determinuje objętość wyrzutową serca i stanowi pierwszą komponentę układu regulacji ciśnienia tętniczego krwi. W konsekwencji przewodnienie prowadzi do objętościowo-zależnego nadciśnienia tętniczego (54, 110). Stan długo utrzymującego się przewodnienia wpływa na przerost lewej komory serca i w konsekwencji może powodować niewydolność serca (54, 111, 112). Przewodnienie jest także czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłego stanu zapalnego u chorych z PChN (113, 114). Sugeruje się także istotny związek między przewodnieniem a stanem odżywienia (114, 115). Przewodnienie uznawane jest również jako jeden z nietradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN (116, 117). Przewodnienie może być także niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia otrzewnej u chorych dializowanych

otrzewnowo (118). Retencja płynu może powodować również znaczne obniżenie wartości hematokrytu i związane z tym konsekwencje (54). Wśród objawów przewodnienia wyróżnia się: obrzęki obwodowe, wzrost masy ciała powyżej wartości suchej masy ciała, nadciśnienie tętnicze u pacjentów uprzednio normotensyjnych lub pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego, obrzęk płuc, zastoinową niewydolność serca, przerost lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym (62).

W licznych badaniach klinicznych wykazano istotny wpływ stanu nawodnienia na chorobowość i śmiertelność wśród chorych leczonych nerkozastępczo (107-109). Przewodnienie wydaje się być niezależnym czynnikiem ryzyka, bez względu na płeć, wiek oraz obecność innych czynników ryzyka, takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze (107). Większość badań dotyczyła jednak chorych hemodializowanych. Kalantar-Zadeh i wsp. podczas 2-letniej obserwacji 34107 pacjentów hemodializowanych stwierdzili istotną zależność między przewodnieniem a ryzykiem zgonu ze wszystkich przyczyn (108). Przewodnienie powyżej 4 kg między sesjami dializacyjnymi zwiększało ryzyko zgonu o 28% (108). Niewielkie przewodnienie (w zakresie 0,5–1,0 kg) zwiększało natomiast szansę przeżycia o 26% (108). Podobne tendencje zaobserwowano dla śmiertelności sercowo-naczyniowej: odpowiednio o 25% większe ryzyko zgonu u osób z nadmiernym przewodnieniem i o 23% wzrost szansy przeżycia u osób przestrzegających ograniczenia przyjmowania płynów (108). Przyrosty masy ciała powyżej 1,5 kg były ponadto związane z: płcią męską, młodym wiekiem, dłuższym okresem leczenia dializami, występowaniem cukrzycy, markerami stanu odżywienia – wysoki wskaźnik masy ciała (BMI), zwiększonym spożyciem białka, wyższym stężeniem kreatyniny, albuminy, fosforanów, całkowitej zdolności wiązania żelaza – oraz z mniejszą liczbą limfocytów (108). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu: u 269 hemodializowanych chorych w ciągu 3,5 rocznej obserwacji stwierdzono znacznie wyższą śmiertelność w grupie pacjentów, u których przewodnienie utrzymywało się na poziomie powyżej 2,5 kg (109).

Choć w przypadku chorych dializowanych otrzewnowo nie przeprowadzano prób na tak dużej grupie chorych, to obserwowano podobne zależności (119-122). Wydaje się wręcz, że problem utrzymania prawidłowej wolemii jest bardziej istotny w dializie otrzewnowej, a chorzy dializowani otrzewnowo z uwagi na przewodnienie i związaną z tym złą kontrolę wartości ciśnienia tętniczego mogą stanowić grupę jeszcze wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego niż pacjenci leczeni w programie hemodializ (62).



Jeszcze kilkanaście lat temu powszechnie uważano dializę otrzewnową jako bardzo skuteczną metodę odwadniania, jednak w ostatnich latach podkreśla się wagę przewodnienia w tej grupie chorych (54). Issad i wsp. wykazali, że wśród pacjentów poddanych zabiegowi przeszczepienia nerki bardziej przewodnieni byli pacjenci uprzednio dializowani otrzewnowo w porównaniu z chorymi leczonymi powtarzanymi hemodializami (123). W badaniu Devolder i wsp. (119), w którym porównywano stan nawodnienia chorych hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo wykazano, że bardziej przewodnieni byli chorzy leczeni w programie dializ otrzewnowych. W tej grupie pacjentów w analizie metodą bioimpedancji elektrycznej stwierdzono przewodnienie u 24% chorych (119). Podobne wyniki uzyskali van Biesen i wsp. udowadniając, że problem przewodnienia w grupie chorych dializowanych otrzewnowo występuje częściej niż w przypadku chorych hemodializowanych (94).

W badaniu European Body Composition Monitoring (EuroBCM) (64) przekrojowej ocenie poddano 639 chorych dializowanych otrzewnowo z 28 ośrodków dializacyjnych z 6 państw europejskich. U wszystkich chorych w celu oceny stanu nawodnienia organizmu wykorzystano metodę bioimpedancji elektrycznej. Tylko u ok. 40% badanych stwierdzono normowolemię, a u 25% stwierdzono objawy ciężkiego przewodnienia. Wykazano także, że przewodnienie związane jest z częstszym współwystępowaniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednocześnie zauważono bardzo dużą zmienność między wielkością stanu nawodnienia mierzonego za pomocą bioimpedancji elektrycznej w porównaniu z wykładnikami klinicznymi, w tym wartościami ciśnienia tętniczego. Na podstawie tego badania można postawić hipotezę, że problem przewodnienia jest kluczowy w grupie chorych leczonych dializą otrzewnową i stanowi istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych. Ponadto wydaje się, że z uwagi na występujący często subkliniczny stan przewodnienia u chorych dializowanych otrzewnowo, metoda bioimpedancji elektrycznej jest lepszym kryterium oceny stanu nawodnienia organizmu w tej grupie chorych niż sama tylko ocena stanu klinicznego (64).

W innych badaniach wykazano podobne zależności. Duman i wsp. (99) do badania włączyli 25 chorych leczonych dializą otrzewnową. U chorych dokonano oceny stanu nawodnienia w odniesieniu do wyników uzyskanych w badaniu echokardiograficznym, wskazując na powszechność problemu retencji wody w tej grupie chorych oraz zwracając uwagę na znaczenie stanu przewodnienia jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego. Również w tym badaniu wykazano różnice w wynikach w zależności od zastosowanej

metody oceny stanu nawodnienia. Metoda bioimpedancji elektrycznej lepiej korelowała z wynikami echokardiografii niż sama tylko ocena kliniczna. W badaniu Paniagua i wsp. obejmującym 753 chorych, leczonych zarówno w programie hemodializ jak i dializ otrzewnowych, wykazano rolę stanu przewodnienia jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego w obu tych grupach pacjentów (124). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu, potwierdzając korelacje między stanem nawodnienia a wynikami badania echokardiograficznego (112). Cheng i wsp. w swojej pracy wykazali natomiast wpływ przewodnienia na zaburzenia funkcji śródbłónka naczyniowego (125). W retrospektywnym badaniu Fan i wsp., obejmującym 600 chorych dializowanych otrzewnowo, potwierdzono związek przewodnienia z tradycyjnymi i nietradycyjnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego takimi jak nadciśnienie tętnicze, przewlekły stan zapalny i niedożywienie (126). Autorzy wykazali także, że przewodnienie w tej grupie pacjentów jest ściśle związane z utratą resztkowej funkcji nerek i niewydolnością ultrafiltracji otrzewnowej (126). Również Ates i wsp. zauważyli, że średnie usuwanie sodu i wody koreluje z kontrolą ciśnienia tętniczego, a 3-letnie przeżycie pacjentów leczonych dializą otrzewnową istotnie zależało od wielkości ultrafiltracji i stanu nawodnienia (65). Brown i wsp. wykazali, że jeśli ultrafiltracja otrzewnowa wynosi powyżej 750 ml to warunkuje to lepszą przeżywalność zarówno pacjenta jak i techniki dializacyjnej (127).

Należy jednak pamiętać o uznanych pozytywnych implikacjach klinicznych nieznacznego przewodnienia. W badaniu Enia i wsp. wykazano, że chorzy leczeni dializą otrzewnową, prezentujący zwykle subkliniczne objawy przewodnienia, zachowują dłużej diurezę resztkową i są lepszymi kandydatami do przeszczepu nerki, niż pacjenci z programu hemodializ (128). Wśród chorych leczonych nerkozastępczo jednym z najważniejszych czynników związanych z utratą własnej diurezy jest sama dializoterapia (129). Odwodnienie związane z dializoterapią może prowadzić do utraty diurezy resztkowej, co wiąże się z licznymi komplikacjami (129). W związku z tym nie można zapominać o ryzyku hipowolemii wśród chorych leczonych nerkozastępczo. Powszechnie uważa się, że dializa otrzewnowa, właśnie ze względu na utrzymanie bardziej stabilnego stanu nawodnienia organizmu, w mniejszym stopniu przyczynia się do zmniejszania się resztkowej funkcji nerek niż hemodializa (130-134). Wyniki wielu badań wskazują, że korzyści z zachowania resztkowej funkcji nerek w dializie otrzewnowej wykraczają daleko poza osiągnięcie celów w zakresie adekwatności dializoterapii (129). Zachowana diureza resztkowa może być istotnym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia chorych leczonych dializą otrzewnową (129). Utrata

reszkowej funkcji nerek przyczynia się do: przewlekłego stanu zapalnego, niedokrwistości, niedożywienia, zmniejszenia klirensu  $\beta$ 2-mikroglobuliny, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, zaburzeń lipidowych, zmniejszenia wydalania sodu, przewodnienia, nadciśnienia tętniczego, przerostu lewej komory serca i powikłań sercowo-naczyniowych (135). Diureza reszkowa wydaje się mieć również pośredni wpływ na częstość występowania dializacyjnego zapalenia otrzewnej (136). Dlatego tak ważne jest określenie właściwej suchej masy ciała i utrzymanie optymalnego stanu nawodnienia, tak aby zachować diurezę reszkową u chorych dializowanych otrzewnowo.

### **1.11. Podsumowanie**

Przewodnienie to poważny problem dotyczący chorych poddawanych przewlekłej dializoterapii, zwłaszcza chorych leczonych w programie dializ otrzewnowych. Wodę należy uznać za klasyczną toksynę mocznicową. Przewodnienie organizmu niesie ze sobą liczne konsekwencje kliniczne. Wśród wielu negatywnych skutków przewodnienia wyróżnia się nadciśnienie tętnicze oraz przerost lewej komory serca, które z kolei warunkują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. W licznych badaniach klinicznych wykazano istotny wpływ stanu nawodnienia na chorobowość i śmiertelność wśród chorych leczonych nerkozastępczo. Co ważne brak klinicznie objawowej retencji wody w organizmie nie wyklucza subklinicznie występującego przewodnienia i związanych z tym powikłań. Dlatego od dawna poszukuje się dobrej metody oceny stanu nawodnienia organizmu. Sama ocena kliniczna i dobieranie schematu prowadzenia dializy otrzewnowej na podstawie wyniku badania PET mogą okazać się niewystarczające. Poszukiwania biochemicznych markerów oznaczanych w surowicy krwi nie spełniły swojej roli. Uznawane za „złoty standard” metody izotopowe czy też zastosowanie metody absorpcjometrii wiązki promieniowania rentgenowskiego są precyzyjne, ale z powodu inwazyjności lub kosztów nie mogą być wielokrotnie stosowane. W związku z tym istnieje konieczność opracowania innej precyzyjnej oceny stanu nawodnienia organizmu. Metodą, która zyskuje coraz większe znaczenie z uwagi na nieinwazyjność, powtarzalność, niskie koszty oraz łatwość wykonania i obiecujące wyniki stała się bioimpedancja elektryczna.

## **2. CEL PRACY**

Cele pracy:

1. Ocena wpływu nawodnienia organizmu na stan kliniczny (m.in. parametry stanu nawodnienia, odżywienia, wartości ciśnienia tętniczego) oraz wyniki badań dodatkowych u chorych dializowanych otrzewnowo.
2. Ocena wpływu wybranych czynników (wiek, płeć, obecność cukrzycy, przyczyna rozwoju PChN, diureza resztkowa) na rozwój stanu przewodnienia u chorych dializowanych otrzewnowo.
3. Ocena metody bioimpedancji elektrycznej jako metody pomiaru "suchej" masy ciała u chorych dializowanych otrzewnowo.

### **3. MATERIAŁ I METODY**

#### **3.1. Protokół badania**

Przekrojowym badaniem objęto 74 chorych leczonych w programie przewlekłych dializ otrzewnowych pod opieką: Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Ambulatoryjnego Oddziału Dializ przy ul. Serbskiej w Poznaniu oraz Ośrodka Ambulatoryjnej Dializy Otrzewnowej w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Koninie. Protokół badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Wszyscy chorzy zostali poinformowani o przebiegu badania oraz wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu.

#### **3.2. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z badania**

Jako kryteria kwalifikacji chorych do badania przyjęto:

- wiek powyżej 18 lat,
- wyrażenie zgody na udział w badaniu
- minimum 3-miesięczny okres leczenia dializą otrzewnową.

Jako kryteria wykluczenia z badania uznano:

- obecność ostrego aktywnego procesu zapalnego w jamie otrzewnowej,
- stan po amputacji kończyny (z uwagi na stosowaną w badaniu metodę bioimpedancji elektrycznej)
- obecność kardiowertera-defibrylatora lub stymulatora serca (z uwagi na stosowaną w badaniu metodę bioimpedancji elektrycznej).

### 3.3 Charakterystyka grupy badanej

W grupie badanej było 40 kobiet i 34 mężczyzn. Wiek pacjentów wahał się w granicach od 24 do 88 lat. Średni wiek chorych wynosił  $56,9 \pm 16,6$  lat, w tym chorzy  $<65$  r.ż. stanowili 62,2% (n=46), a pacjenci  $\geq 65$  r.ż. 37,8% (n=28). Średni wiek w grupie mężczyzn i kobiet nie różniły się istotnie statystycznie (średni wiek kobiet wynosił  $54,7 \pm 15,4$  lat; a średni wiek mężczyzn  $59,4 \pm 17,9$  lat).

Przyczyny rozwoju PChN w grupie badanej:

- cukrzycowa choroba nerek (n=22; 29,7%),
- nefropatia nadciśnieniowa (n=17; 23,0%),
- przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (n=17; 23,0%),
- przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (n=6; 8,1%),
- pozostałe: wielotorbielowatość nerek, stan po nefrektomii, szpiczak mnogi (n=6; 8,1%),
- brak udokumentowanej przyczyny schyłkowej niewydolności nerek (n=6, 8,1%).

Cukrzyca występowała u 30 chorych, co stanowi 40,5% grupy badanej.

Średni czas leczenia dializą otrzewnową wynosił  $31,7 \pm 22,2$  miesiąca. W grupie badanej 58 (78,4%) chorych leczono metodą CADO, a 16 (21,6%) ADO przy użyciu cyklera. W systemie CADO używano systemów dwuworkowych (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH lub Baxter Poland). U 7 chorych stosowano dodatkowo płyny zawierające ikodekstrynę lub aminokwasy (Extraenal, Baxter Poland lub Nutrineal, Baxter Poland). System leczenia CADO oparty był na stosowaniu od 3 do 5 wymian 1,5-2 litrowych na dobę, przeważnie w proporcji 3 worki 2-litrowe ze stężeniem glukozy 1,36% i 1 worek 2-litrowy ze stężeniem 2,27%. ADO polegała na dializowaniu za pomocą cyklera codziennie w nocy, średnio przez 10 godzin, w trakcie zabiegu zużywano około 15 litrów (od 10 do 20 l) płynu dializacyjnego.

Chorzy zostali podzieleni na 2 podgrupy w zależności od wyników oceny stanu nawodnienia w badaniu metodą bioimpedancji elektrycznej. Grupa A obejmowała chorych o stanie przewodnienia  $< 1,1$  litra, natomiast grupa B  $\geq 1,1$  litra.

### **3.4. Metodyka badań**

#### **3.4.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe**

Od każdego z pacjentów zebrano dokładny wywiad medyczny. U każdego chorego dokonano także pomiarów antropometrycznych, masy ciała i wzrostu oraz wyliczono wartość wskaźnika masy ciała (BMI- body mass index). BMI wyliczono ze wzoru:  $BMI [kg/m^2] = \text{masa ciała [kg]} / (\text{wzrost [m]}^2)$ . Wartości BMI w granicach 18,5-25,0  $kg/m^2$  uznano za prawidłowe, niedowagę rozpoznawano, gdy BMI był poniżej 18,5, za nadwagę przyjęto wartości 25,1-30,0, otyłość rozpoznawano powyżej 30 (137).

Do oceny stanu odżywienia zastosowano ilościową subiektywną ocenę stanu odżywienia SGA (SGA, *ang. Subjective Global Assessment*) (138), wzór karty badania zamieszczony w aneksie (załącznik 1). Ocena ta składała się z dwóch części: wywiadu oceniającego samodzielność chorego w wykonywaniu codziennych czynności, występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego (brak apetytu, wymioty, biegunki, nudności), rodzaju stosowanej diety, zmiany masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz badania fizykalnego – mającego na celu ocenę zawartości tkanki podskórnej oraz mięśniowej (zaniki mięśniowe). O niedożywieniu świadczą wartości SGA powyżej 13 pkt. (139).

Dla oceny stanu nawodnienia organizmu w badaniu klinicznym brano pod uwagę objawy takie jak: duszność w spoczynku, duszność podczas wysiłku, obrzęki obwodowe (odmiernych po znacznie nasilone), wypełnienie żył szyjnych, czy podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (76). Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano w standardowych warunkach zgodnie z wytycznymi, uznając za prawidłowe wartości poniżej 140/90 mmHg (140).

#### **3.4.2. Ocena stanu nawodnienia organizmu metodą bioimpedancji elektrycznej**

Celem obiektywizacji oceny stanu nawodnienia organizmu wykonano pomiary metodą bioimpedancji elektrycznej z zastosowaniem aparatu Body Composition Monitor (BCM) (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH). W badaniu tym dokonuje się pomiaru oporności tkanek organizmu w trakcie przepływu prądu zmiennego o częstotliwości 5-500 kHz. Metoda ta opiera się na teorii przewodności elektrycznej przez ciała mieszane i emulgowane. Przy zastosowaniu wysokich częstotliwości (do 500 kHz) błona komórkowa przepuszcza prąd zmienny, a wielkość stawianego oporu zależy od rodzaju tkanki. Na podstawie pomiaru oporu elektrycznego (wektora impedancji) oraz estymacji

matematycznych opartych na modelach matematycznych (model Cole, wzór Hanai) można, stosując tę metodę, oszacować wielkości podstawowych parametrów stanu nawodnienia, takich jak: TBW, ECW, ICW, a także oszacować zawartość tkanki tłuszczowej i beztłuszczową masę ciała (62). W badaniu celem dokonania analizy matematycznej i oszacowania w.w. parametrów zastosowano oryginalny program Fluid Management Tool (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH). W badaniu wykorzystano metodę pomiaru bioimpedancji całego ciała ludzkiego (WBIA, *ang. whole body bioimpedance*), która opiera się na przepływie prądu zmiennego przez całe ciało dzięki umieszczeniu elektrod na dłoni oraz stopie (141). Przewodnienie wyrażono w wartościach bezwzględnych (litrach) i wartościach względnych- procentowych (wyrażonych poprzez iloraz przewodnienia w litrach do wartości masy ciała). Badanie przeprowadzono w standardowych, zalecanych przez producenta warunkach, w pozycji leżącej, po 2 minutach spoczynku. Schemat badania oraz sposób umieszczania elektrod przedstawiono poniżej.



*Ryc. 1 Badanie z użyciem aparatu BCM Fresenius Medical Care (Niemcy).*

Za wartości referencyjne w pomiarach bioimpedancji elektrycznej uznano wartość stanu nawodnienia (OH) od  $-1,1$  L do  $+ 1,1$  L. Wartości referencyjne stanu nawodnienia organizmu określono na podstawie pomiaru bioimpedancyjnego w populacji 1247 osób rasy kaukaskiej (54, 142).

W trakcie badania przeprowadzono pilotażowe badanie nad wpływem obecności płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej na wyniki badania metodą bioimpedancji elektrycznej. W tym celu przeprowadzono u 7 chorych badanie porównawcze przed i po opróżnieniu jamy otrzewnej z płynu dializacyjnego. Badanie przeprowadzono tego samego



dnia, w tych samych warunkach, w krótkich odstępach czasowych. W wykonanej próbie nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w uzyskany wynikach w zależności od obecności płynu w jamie otrzewnej. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 5.

*Tabela 5. Badanie pilotażowe nad wpływem obecności płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej na wyniki uzyskane w badaniu BCM.*

<b>Badany parametr</b>	<b>Pomiar z płynem w jamie otrzewnej</b>	<b>Pomiar bez płynu w jamie otrzewnej</b>	<b>Wartość P</b>
Przewodnienie (L)	0,7±0,6	1,0±1,2	NS
Przewodnienie (%)	1,0±0,7	1,4±1,5	NS
TBW (L)	30,1±3,0	29,5±2,7	NS
ECW (L)	14,3±1,8	14,3±1,9	NS
ICW (L)	15,4±1,7	14,9±2,0	NS
Zawartość tkanki tłuszczowej (%)	42,5±6,0	43,5±7,3	NS
Zawartość beztłuszczowej masy ciała (%)	40,9±9,2	39,0±11,7	NS

*Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.*

### **3.4.3. Ocena występowania powikłań sercowo-naczyniowych**

Do oceny występowania powikłań sercowo-naczyniowych oraz oceny obecności zmian miażdżycowych u poszczególnych chorych wykorzystano: badanie echokardiograficzne oraz obecność zmian miażdżycowych opisywanych na przeglądowym zdjęciu rtg klatki piersiowej (1/rok).

Zdjęcia rtg klatki piersiowej w projekcji tylko-przedniej wykonywano w trakcie rutynowych badań kontrolnych. Za wyznacznik powikłań sercowo-naczyniowych uznano obecność zwapnień w obrębie aorty opisywanych na przeglądowym zdjęciu rtg klatki piersiowej.

Badanie echokardiograficzne wykonano w ułożeniu na lewym boku z uniesieniem tułowia pod kątem 15% w projekcji przezmostkowej przy użyciu aparatu HP SONOS 5500 (Hewlett - Packard, USA) z głowicą o częstotliwości 2,5 MHz stosując projekcję jednowymiarową M-mode i dwuwymiarową, zgodnie z zaleceniami American Society of Echocardiography (143). Ocenie poddano następujące parametry: wymiar końcoworozkurczowy prawej komory (RVEDd, *ang. right ventricular end diastolic diameter*), wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd, *ang. left ventricular end-diastolic diameter*), wymiar końcowoskurczowy lewej komory (LVESd, *ang. left ventricular end-systolic diameter*), wymiar rozkurczowy tylnej ściany lewej komory (PWd, *ang. posterior wall diastolic diameter*), grubość przegrody międzykomorowej w rozkurczu (IVSd, *ang. interventricular septal thickness at diastole*), lewy przedsionek (LA, *ang. left atrium*), opuszka aorty (AO, *ang. aorta*), frakcja wyrzutowa (EF, *ang. ejection fraction*). Badanie było wykonywane przez doświadczonego kardiologa. Zakres wartości referencyjnych ustalono według aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (144):

*Tabela 6. Zakres wartości referencyjnych w badaniu echokardiograficznym.*

<b>Pomiar</b>	<b>Wartość</b>
RVEDd (cm)	2,6-4,3
LVEDd (cm)	3,5-5,7
LVESd (cm)	2,2-3,8
PWd (cm)	0,6-1,1
IVSd (cm)	0,9-1,2
LA (cm)	1,9-4,0
AO (cm)	2,0-3,7
EF (%)	55-70

#### **3.4.4. Ocena przepuszczalności błony otrzewnej**

Celem oceny przepuszczalności błony otrzewnej wykorzystano standardowy test PET, opisany przez Twardowskiego (36), z użyciem 2000 ml płynu dializacyjnego o stężeniu glukozy 2,27%. Próbkę dializatu pobiera się w 0, 2 i 4 godzinie, a surowicę w 0, 2 i 4 godzinie testu. Test ten ocenia: stopień równoważenia stężenia kreatyniny w dializacie (D) do stężenia w surowicy (P) wyrażony współczynnikiem D/P oraz szybkość resorpcji glukozy z dializatu

wyrażony współczynnikiem  $D/D_0$ - czyli stosunkiem stężenia oznaczonego w płynie dializacyjnym (D) i stężenia wyjściowego ( $D_0$ ) (41). Ultrafiltracja oceniana była na koniec PET-u po 4 godzinach.

### 3.4.5. Ocena adekwatności dializy otrzewnowej

Oceny adekwatności dawki dializy dokonywano na podstawie wyliczeń wielkości wskaźnika  $Kt/V$  (gdzie K- klirens mocznika, t- czas leczenia, V- objętość dystrybucji mocznika, czyli całkowita zawartość wody w ustroju). Wskaźnik ten ocenia klirens mocznika w stosunku do jego objętości dystrybucji i pozwala ocenić stopień oczyszczania krwi z mocznika w jednostce czasu. W praktyce do oceny adekwatności dializy otrzewnowej posługujemy się całkowitym  $Kt/V$ , będącym sumą  $Kt/V$  otrzewnowego i  $Kt/V$  nerkowego. Do obliczenia zastosowano następujące wzory:

$$Kt/V \text{ całkowity} = Kt/V \text{ otrzewnowy} + Kt/V \text{ nerkowy}$$

$$Kt/V \text{ otrzewnowy} = D/P \times V_D;$$

$$Kt/V \text{ nerkowy} = U/P \times V_M.$$

$$\text{Tygodniowy całkowity } Kt/V = (Kt \text{ całkowity}:V) \times 7.$$

Gdzie:

D- stężenie mocznika w dializacie;

P- stężenie mocznika w surowicy;

U- stężenie mocznika w moczu;

$V_D$ - objętość dobowa dializatu,

$V_M$ - objętość dobowa moczu;

V- wyliczona objętość dystrybucji mocznika (wyliczenie na podstawie normogramu Watsona) (41).

Jako wartość referencyjną uznano  $Kt/V$  powyżej 1,7 l/tydz./1,73m<sup>2</sup> (41). Pod uwagę brano także wielkość własnej diurezy resztkowej (mierzonej w ml/dobę), ponieważ klirens

nerkowy i otrzewnowy nie są sobie równoważne, co wykazano w licznych badaniach (145, 146).

Jako drugiego wskaźnika skuteczności dializy otrzewnowej wykorzystano tygodniowy klirens kreatyniny przeliczany w stosunku do powierzchni ciała i standaryzowany do powierzchni  $1,73\text{m}^2$ . Zalecaną wartość minimalną ustalono na poziomie  $45\text{l/tydzień}/1,73\text{m}^2$  (41).

### **3.4.6. Badania laboratoryjne**

Celem ogólnej oceny stanu klinicznego chorych spośród badań laboratoryjnych kontrolowane były:

- parametry morfologii krwi obwodowej,
- gospodarka elektrolitowa i wapniowo-fosforanowa,
- profil lipidowy,
- glikemia na czczo,
- mocznik, kreatynina, kwas moczowy,
- stężenia białka całkowitego i albumin.

Jako markery stanu zapalnego wybrano stężenia w surowicy:

- białka C-reaktywnego (CRP),
- interleukiny 1 (IL-1),
- interleukiny 6 (IL-6),
- czynnika martwicy nowotworów (TNF $\alpha$ ; ang. tumor necrosis factor).

Jako wykładników obciążenia układu sercowo-naczyniowego użyto:

- N-końcowego fragmentu peptydu natriuretycznego (NT-proBNP),
- troponiny T (TnT).

### 3.4.7. Szczegółowe procedury oznaczeń laboratoryjnych

Wszystkie rutynowe oznaczenia wykonane były za pomocą standardowych metod z użyciem automatycznych analizatorów biochemicznych.

- 1) Morfologia krwi obwodowej- oznaczenia wykonano z krwi żyłnej pobranej na EDTA.  
Oznaczeń dokonano w automatycznym analizatorze hematologicznym CELL-DYN 3700 firmy Abbott. Stężenie hemoglobiny oznaczano metodą kolorymetryczną- cyjanomethemoglobinową. Do oznaczenia liczby krwinek czerwonych, białych i płytek krwi zastosowano technologię impedancyjną.
- 2) Sód- oceniono z surowicy krwi żyłnej metodą pośrednią z zastosowaniem automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.  
Zakres wartości referencyjnych: 135-145 mmol/l.
- 3) Potas- oceniano z surowicy krwi żyłnej metodą pośrednią z zastosowaniem automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.  
Zakres wartości referencyjnych: 3,50-5,10 mmol/l
- 4) Wapń całkowity- oznaczenia wykonano z surowicy krwi żyłnej metodą kolorymetryczną z zastosowaniem automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.  
Zakres wartości referencyjnych: 8,80-10,20 mg/dl.
- 5) Wapń zjonizowany- to parametr wyliczany (białko całkowite/wapń całkowity).  
Zakres wartości referencyjnych: 4,2-5,2 mg/dl.
- 6) Fosforany nieorganiczne- oznaczano z surowicy krwi żyłnej metodą kolorymetryczną przy wykorzystaniu automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.  
Zakres wartości referencyjnych: 2,70-4,50 mg/dl.
- 7) Parathormon (PTH)- oznaczano z surowicy krwi żyłnej metodą elektrochemiluminescencji „ECLIA” z zastosowaniem automatycznego analizatora

biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche. Zakres wartości referencyjnych: 15,00-65,00 pg/ml.

8) Cholesterol całkowity- oceniano z surowicy krwi żyłnej z użyciem automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche metodą enzymatyczną.

Zakres wartości referencyjnych: 130-200 mg/dl.

9) Cholesterol HDL- oceniano z surowicy krwi żyłnej z użyciem analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche metodą enzymatyczno- kolorymetryczną wg Abell-Kendalla.

Zakres wartości referencyjnych: >35,0 mg/dl

10) Cholesterol LDL- wartość wyliczana wg wzoru Friedewalda

$[LDL = Tchol - (HDL + TG/5)]$

Zakres wartości referencyjnych: <135 mg/dl

11) Triglicerydy- oceniano z surowicy krwi żyłnej metodą enzymatyczno- kolorymetryczną z użyciem automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.

Zakres wartości referencyjnych: 65-150 mg/dl

12) Glukoza- oznaczano na czczo z krwi żyłnej metodą enzymatyczną automatycznego przy wykorzystaniu analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche

Zakres wartości referencyjnych: 60-99 mg/dl

13) Mocznik- oceniano z surowicy krwi żyłnej z użyciem automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche metodą kinetyczną z ureazą.

Zakres wartości referencyjnych: 17-50 mg/dl

14) Kreatynina- oceny dokonano z surowicy krwi żyłnej metodą Jaffego z kompensacyjną ślepą próbą z użyciem automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.

Zakres wartości referencyjnych: 0,70-1,20 mg/dl

- 15) Kwas moczowy- oznaczano z surowicy krwi żyłnej metodą enzymatyczną z urykazą i peroksydazą wykorzystując automatyczny analizator biochemiczny COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.  
Zakres wartości referencyjnych: 3,40-7,00 mg/dl
- 16) Albumina- oznaczenia dokonano z surowicy krwi żyłnej z użyciem automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche metodą kolorymetryczną z zielenią bromokrezolową.  
Zakres wartości referencyjnych: 3,50-5,20 g/dl.
- 17) Białko całkowite- oznaczono z surowicy krwi żyłnej metodą biuretową z użyciem automatycznego analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.  
Zakres wartości referencyjnych: 6,40-8,30 g/dl
- 18) CRP- oznaczano z surowicy krwi żyłnej metodą immunoturbidymetryczną ze wzmocnieniem cząsteczkami latexu wykorzystując automatyczny analizator biochemiczny COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.  
Za punkt odcięcia uznano wartość 5 mg/l.
- 19) Troponina T- oznaczeń dokonano z surowicy krwi żyłnej metodą enzymoimmunofluorescencyjną z zastosowaniem analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche.  
Zakres wartości referencyjnych poniżej 10 pg/ml
- 20) NT pro-BNP- oznaczono z surowicy krwi żyłnej metodą elektrochemiluminescencji „ECLIA” z wykorzystaniem analizatora biochemicznego COBAS INTEGRA 400 plus firmy Roche..  
Za punkt odcięcia przyjęto wartość 125 pg/ml

Próbki krwi do oznaczeń cytokin pobierano od pacjentów w trakcie wizyt kontrolnych w Poradni (1 próbówka 7,5 ml z heparyną sodową). Krew pobierano rano, na czczo. Surowicę uzyskiwano w standardowym wirowaniu (1000 x g przez 5 minut). Po odwirowaniu surowica była rozlewana po 1 ml do 3 probówek typu eppendorf, a następnie

natychmiast zamrażana. Do czasu oznaczeń próbki przechowywano w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ . Oznaczenia cytokin prozapalnych wykonane zostały w Katedrze Patofizjologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

- 1) Interleukina 1 $\alpha$ : stężenie Il-1 $\alpha$  oceniano za pomocą techniki immunoenzymatycznej ELISA (ang. enzyme-linked immunosorbent assay) typu "sandwich" przy użyciu zestawu do oznaczeń DuoSet ELISA Development System (R&D Systems, Wielka Brytania). Pomiary absorbancji wykonywano za pomocą spektrofotometru VersaMax Microplate Reader (Molecular Devices, LLC, USA) przy długości fali 450 nm, stosując jako referencyjną falę o długości 540 nm. Stężenia Il-1 $\alpha$  w badanych próbkach określano na podstawie krzywej wzorcowej.
- 2) Interleukina 6- stężenie Il-6 oceniano wykorzystując test immunoenzymatyczny ELISA typu "sandwich" stosując zestaw do oznaczeń DuoSet ELISA Development System (R&D Systems, Wielka Brytania). Pomiary wykonywano wykorzystując spektrofotometr VersaMax Microplate Reader (Molecular Devices, LLC, USA) przy długości fali 450 nm, stosując jako referencyjną falę o długości 540 nm. Stężenia Il-6 określano na podstawie krzywej wzorcowej.
- 3) TNF- $\alpha$  -stężenie TNF- $\alpha$  oceniano przy użyciu techniki immunoenzymatycznej ELISA typu "sandwich" wykorzystując zestaw do oznaczeń DuoSet ELISA Development System (R&D Systems, Wielka Brytania). Detekcję absorbancji przeprowadzono za pomocą spektrofotometru VersaMax Microplate Reader (Molecular Devices, LLC, USA) przy długości fali 450 nm, stosując jako referencyjną falę o długości 540 nm. Stężenia TNF- $\alpha$  w badanych próbkach odczytywano na podstawie krzywej wzorcowej.

### **3.5. Analiza statystyczna**

Obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu programu komputerowego „Statistica 10.0” firmy Stat-Soft Polska licencjonowanego dla Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W pracy przyjęto poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ .



Każdą zmienną oceniano pod względem zgodności jej rozkładu z rozkładem normalnym (ocena histogramów, test Kołmogorowa-Smirnowa). Zmienne o rozkładzie zgodnym z rozkładem normalnym analizowano metodami parametrycznymi. Do oceny różnic między takimi zmiennymi stosowano test t-Studenta. Zmienne, których rozkład odbiegał od rozkładu normalnego analizowano metodami nieparametrycznymi. Wówczas dla porównania dwóch niezależnych prób o charakterze ciągłym stosowano test U Manna-Whitneya. Do obliczania zależności między zmiennymi o rozkładzie normalnym zastosowano test r Pearsona. Korelacje nieparametryczne oceniano metodą Spearmana. Związki między zmiennymi skategoryzowanymi oceniano przy pomocy testu  $\chi^2$ . Dokonano także próby wyznaczenia zmiennych uważanych za czynniki ryzyka wystąpienia przewodnienia organizmu. Analizowano je jednowymiarowo oraz wielowymiarowo, za pomocą regresji logistycznej. Analizę przeprowadzono za pomocą dwustronnych testów statystycznych na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ .

## 4. WYNIKI

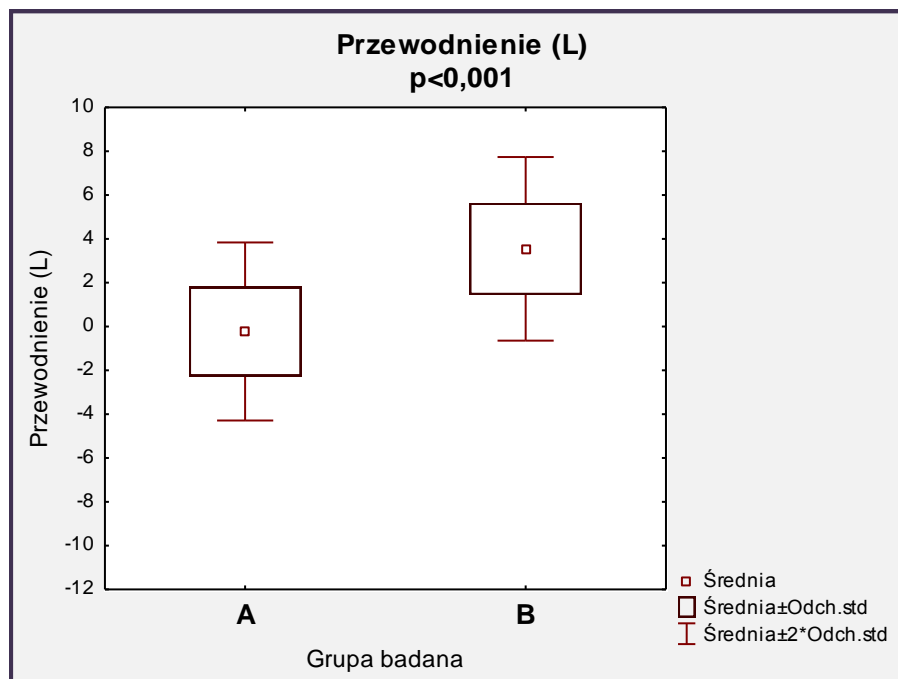
### 4.1. Ocena stanu nawodnienia

W całej grupie badanej kliniczne cechy przewodnienia stwierdzono u 19 (25,7%) chorych, natomiast w badaniu metodą bioimpedancji elektrycznej kryteria przewodnienia spełniało 34 (46,0%) chorych. Wskazuje to na wyraźną różnicę w wynikach uzyskanych w samym tylko badaniu klinicznym w porównaniu z oceną metodą bioimpedancji elektrycznej.

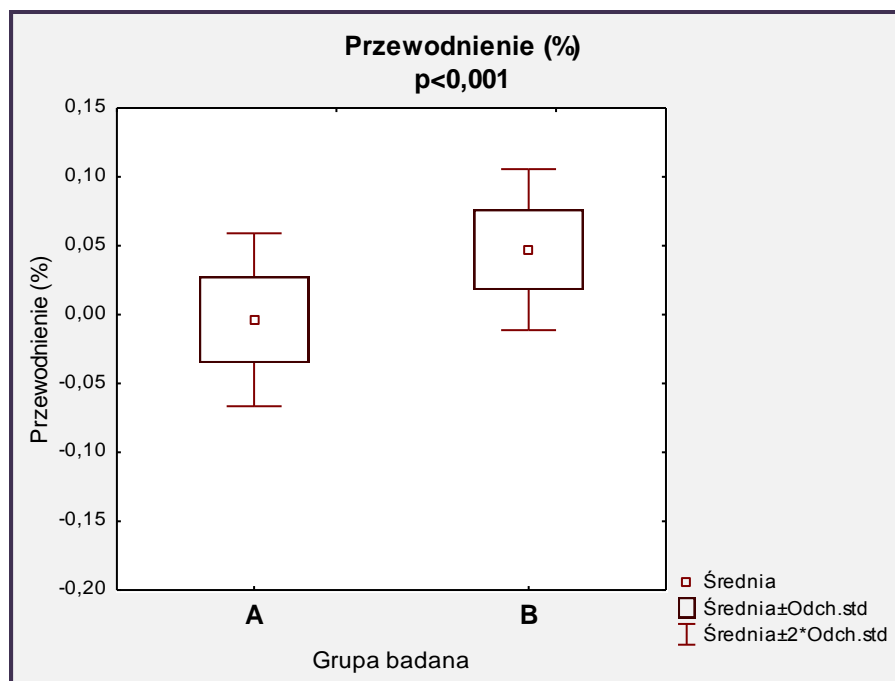
Chorzy zostali podzieleni na 2 podgrupy w zależności od wyników oceny stanu nawodnienia w badaniu metodą bioimpedancji elektrycznej. Grupa A obejmowała chorych o przewodnieniu  $< 1.1$  litra, natomiast grupa B  $\geq 1.1$  litra.

Wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania objawów klinicznych przewodnienia między grupami A i B ( $p < 0,001$ ). Obrzęki obwodowe występowały tylko u 7,5% ( $n=3$ ) chorych z grupy A oraz 47,1% ( $n=16$ ) chorych z grupy B.

Wartości przewodnienia w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej w obu podgrupach przedstawiono na rycinie 2 i rycinie 3.



Ryc. 2. Przewodnienie (L) w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej w obu podgrupach.



Ryc. 3. Przewodnienie (%) w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej w obu grupach badanych.

Szczegółowe wyniki uzyskane w badaniu metodą bioimpedancji elektrycznej w obu podgrupach przedstawiono w tabeli 7.

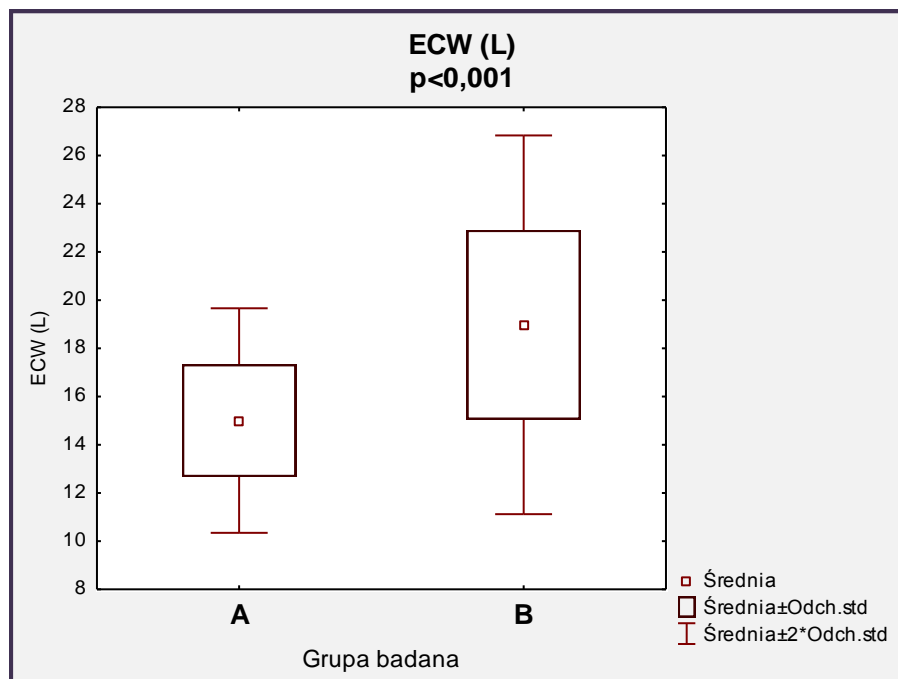
Tabela 7. Wyniki badania metodą bioimpedancji elektrycznej

Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Przewodnienie (ml)	227,0±2030,8	3544,1±2095,0	<0,001
Przewodnienie (%)	0,1±3,0	5,0±3,0	<0,001
TBW (L)	33,6±6,6	36,5±7,2	p=0,067
TBW (%)	44,1±17,5	47,7±6,9	NS
ECW (L)	15,0±2,3	19,0±3,9	<0,001
ECW (%)	19,5±6,9	24,7±3,5	<0,001
ICW (L)	18,6±5,2	17,5±3,7	NS
ICW (%)	24,5±11,4	22,9±4,2	NS

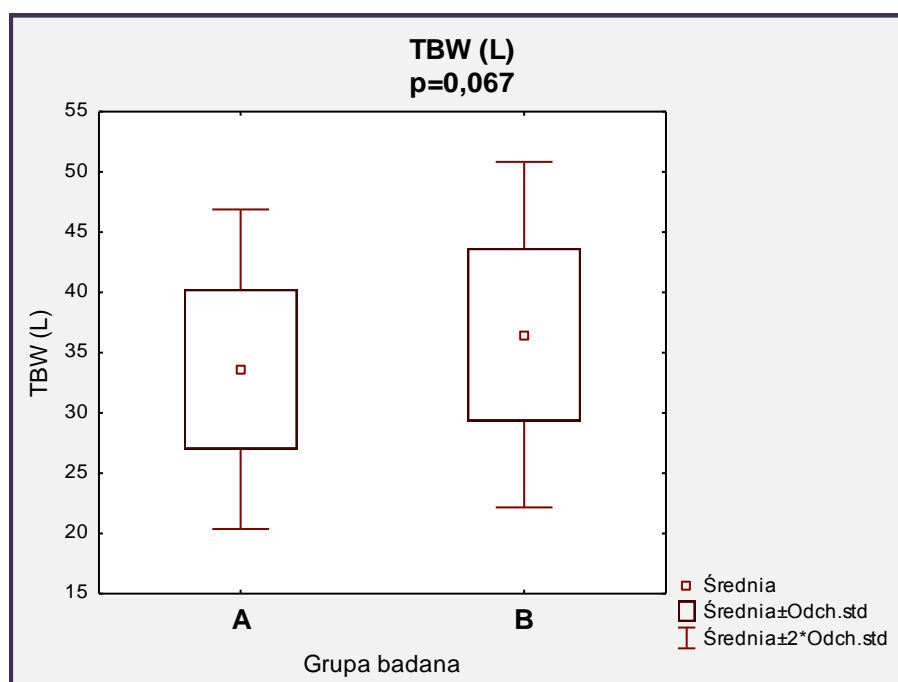
Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.

Należy zwrócić uwagę, że różnice dotyczyły przede wszystkim zawartości wody zewnątrzkomórkowej (ryc.4), natomiast TBW wykazywała tendencję do wyższych wartości

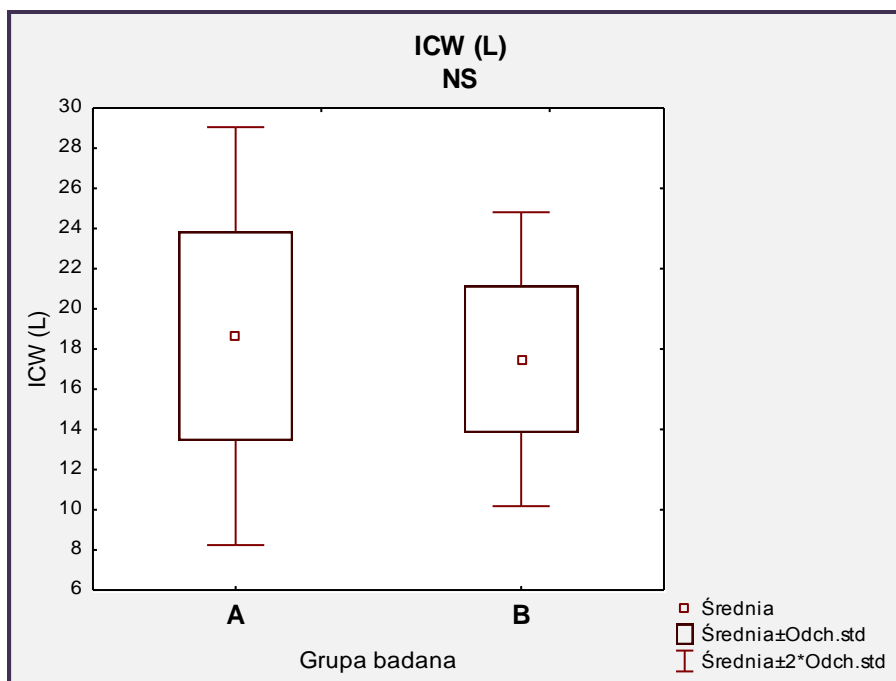
w grupie B (ryc.5). Przestrzeń wewnątrzkomórkowa nie różniła się istotnie statycznie między grupami (ryc.6).



Ryc. 4. Wartości ECW w obu grupach badanych.



Ryc. 5. Wartości TBW w obu grupach badanych.



Ryc. 6. Wartości ICW w obu grupach badanych.

#### 4.2. Wpływ wybranych czynników na rozwój przewodnienia organizmu.

Obie grupy badane były zbliżone pod względem liczebności. Nie stwierdzono także istotnej statystycznie różnicy w rozkładzie płci w obu grupach, choć uwagę zwraca wyraźnie większy udział mężczyzn w grupie B.

Charakterystyka podgrup została przedstawiona w tabeli 8.

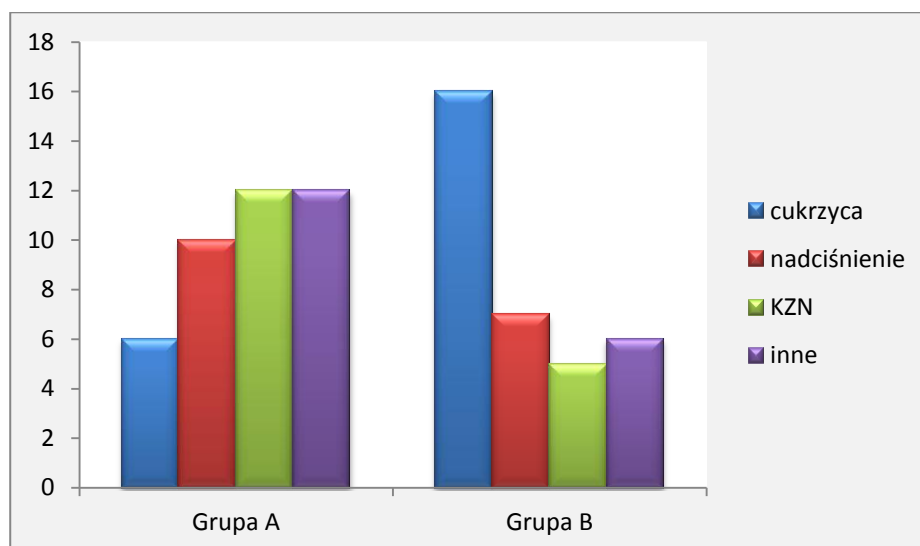
Tabela 8. Charakterystyka badanych podgrup.

Parametr kliniczny	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Liczba chorych	40	34	NS
Płeć	25 (62,5%) kobiet; 15(37,5%) mężczyzn	15 (44,1%) kobiet; 19 (55,9%) mężczyzn	NS
Wiek (lata)	52,9±17,7	61,6±14,2	<0,03
Przyczyna rozwoju PChN	6 (15,0%) cukrzyca 10 (25,0%) nadciśnienie 12 (30,0%) KZN 12 (30,0%) pozostałe	16 (47,1%) cukrzyca 7 (20,6%) nadciśnienie 5 (14,7%) KZN 6 (17,7%) pozostałe	<0,03
Obecność cukrzycy	11 (27,5%)	19 (55,9%)	<0,02
Diureza (ml/dobę)	1662,5±846,3	1224,2±927,5	<0,05

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.

Wykazano istotną statystycznie różnicę dotyczącą średniego wieku chorych z obu grup ( $p < 0,03$ ). Może to wskazywać na wiek jako jeden z czynników predysponujących do rozwoju przewodnienia. W grupie A wiek pacjentów wahał się w granicach od 24 do 88 lat. Średni wiek chorych wynosił  $52,9 \pm 17,7$  lat, w tym chorzy  $< 65$  r.ż. stanowili 72,5% ( $n=11$ ), a pacjenci  $\geq 65$  r.ż. 27,5% ( $n=28$ ). W grupie B chorzy byli starsi (od 30 do 84 lat). Średni wiek chorych wynosił  $61,6 \pm 14,2$  lat, a pacjenci  $> 65$  r.ż. stanowili 50,0% ( $n=17$ ).

Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano także w przypadku przyczyn rozwoju PChN ( $p < 0,03$ ). W grupie chorych mniej przewodnionych dominowało rozpoznanie przewlekłego kłębuszkowego zapalenie nerek ( $n=12$ ; 30,0%), natomiast u chorych istotniej przewodnionych najczęstszym rozpoznaniem była cukrzycowa choroba nerek ( $n=16$ ; 47,1%) (ryc.7).

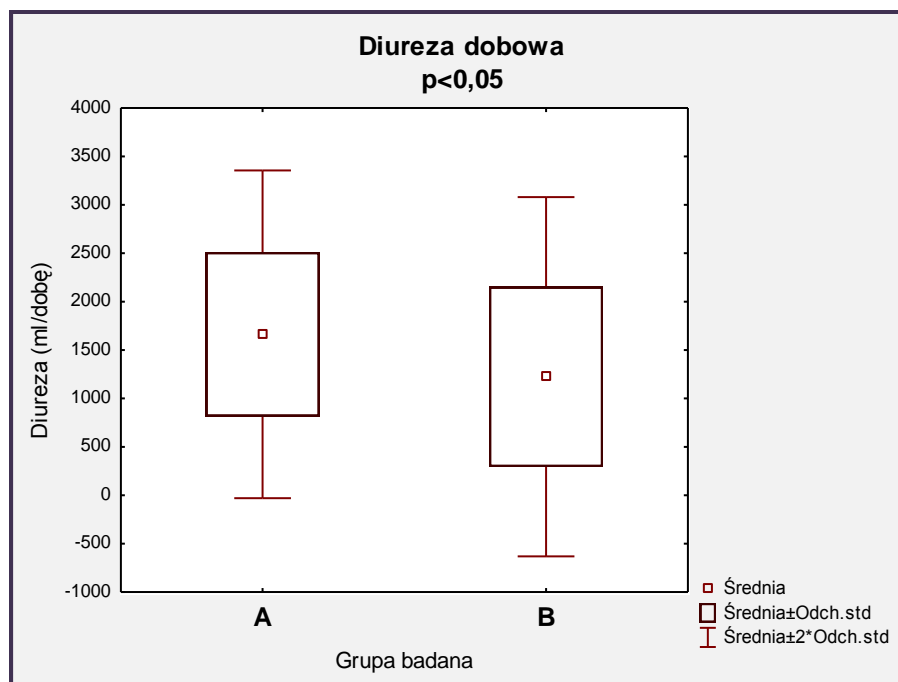


Ryc. 7. Przyczyny rozwoju PChN w obu grupach badanych.

Obie grupy różniły się także jeśli chodzi o częstość występowania cukrzycy, zarówno typu 1 jak i typu 2 ( $p < 0,02$ ). Cukrzyca została rozpoznana u 27,5% ( $n=11$ ) chorych z grupy A oraz 55,9% ( $n=19$ ) chorych z grupy B. Może to wskazywać na cukrzycę jako czynnik ryzyka rozwoju przewodnienia.

Kolejnym czynnikiem, który wydaje się mieć istotny wpływ na rozwój przewodnienia u chorych dializowanych otrzewnowo jest diureza resztkowa. W badaniu stwierdzono istotną statystycznie różnicę w wielkości diurezy resztkowej pomiędzy grupami badanymi ( $p < 0,05$ ). W grupie chorych mniej przewodnionych prawie wszyscy chorzy mieli zachowaną diurezę resztkową ( $n=37$ ; 92,5%), a średnia wartość diurezy dobowej wynosiła

1662,5±846,3 ml. W grupie chorych istotniej przewodnionych obserwowano większy odsetek chorych bez zachowanej diurezy (n=7; 20,6%), a także istotnie statystycznie niższe wartości diurezy dobowej (średnia diureza 1224,2±927,5 ml; p<0,05). Wartości diurezy resztkowej w obu grupach przedstawiono na ryc. 8.



Ryc. 8. Wartości diurezy resztkowej w podgrupach badanych.

#### 4.2.1. Analiza zależności między stanem nawodnienia a wybranymi czynnikami

Analizie poddano zależność stanu nawodnienia od wieku, płci, współistnienia cukrzycy oraz wielkości diurezy resztkowej.

Chorzy przewodnieni byli istotnie starsi (p<0,04). Przy czym starszy wiek wiązał się także z częstszym rozpoznaniem cukrzycy (p<0,001). Nie było natomiast zależności między wiekiem a rozkładem płci i wielkością diurezy resztkowej.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie stanu nawodnienia między płciami. Nie wykazano także różnic w zakresie wieku, diurezy resztkowej i obecności cukrzycy między płciami.

Chorzy z prawidłowym stanem nawodnienia cechowali się wyższymi wielkościami diurezy resztkowej ( $p < 0,05$ ). Natomiast przewodnienie obserwowano częściej u chorych z cukrzycą ( $p < 0,05$ ). Ryzyko rozwoju przewodnienia u chorych z cukrzycą jest ponadtrzykrotnie wyższe niż u osób bez cukrzycy, przy czym obecność cukrzycy nie miała wpływu na wielkość diurezy resztkowej. Przy pomocy modelu regresji logistycznej wyłoniono cukrzycę ( $p < 0,03$ ) jako istotny czynnik ryzyka dla wystąpienia przewodnienia organizmu.

### 4.3. Metoda dializoterapii

W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu dializoterapii, rodzaju dializy otrzewnowej, oceny adekwatności dializy otrzewnowej oraz innych cech opisujących metodę dializoterapii (tabela 9). Zaobserwowano wyższe średnie wartości D/P kreatyniny w badaniu PET w grupie chorych bardziej przewodnionych, jednak nie była to różnica istotna statystycznie.

Tabela 9. Charakterystyka metody dializoterapii.

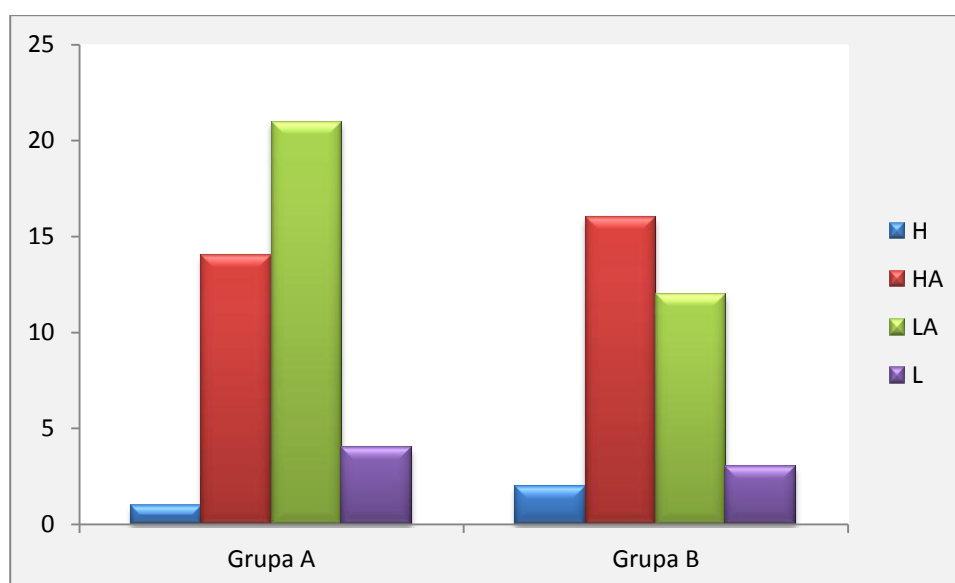
Opisywany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Czas dializoterapii (mc)	31,1±23,1	32,3±21,6	NS
Rodzaj dializy otrzewnowej	9 (22,5%) ADO; 31 (77,5%) CADO	7 (20,6%) ADO; 27 (79,4%) CADO	NS
Obciążenie glukozą (g/tydzień)	979,5±283,9	930,3±283,8	NS
Liczba chorych stosująca płyny zawierające polimery glukozy lub aminokwasy	8 (20,0%)	4 (11,8%)	NS
D/P kreatyniny w PET	0,62±0,09	0,66±0,11	NS
Rodzaje transportu otrzewnowego	1 (2,5%) H 14 (35,0%) HA 21 (52,5%) LA 4 (10,0%) L	2 (5,9%) H 16 (47,1%) HA 12 (35,3%) LA 3 (8,8%) L	NS
Kt/V (l/tydzień/1,73m <sup>2</sup> )	2,91±0,89	2,74±0,87	NS



Tygodniowy klirens kreatyniny (l/tydzień/1,73m <sup>2</sup> )	99,3±35,6	100,4±39,2	NS
Ultrafiltracja (ml/dobę)	1133,3±503,8	1266,7±614,8	NS
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	6,6±4,8	7,0±5,2	NS

*Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.*

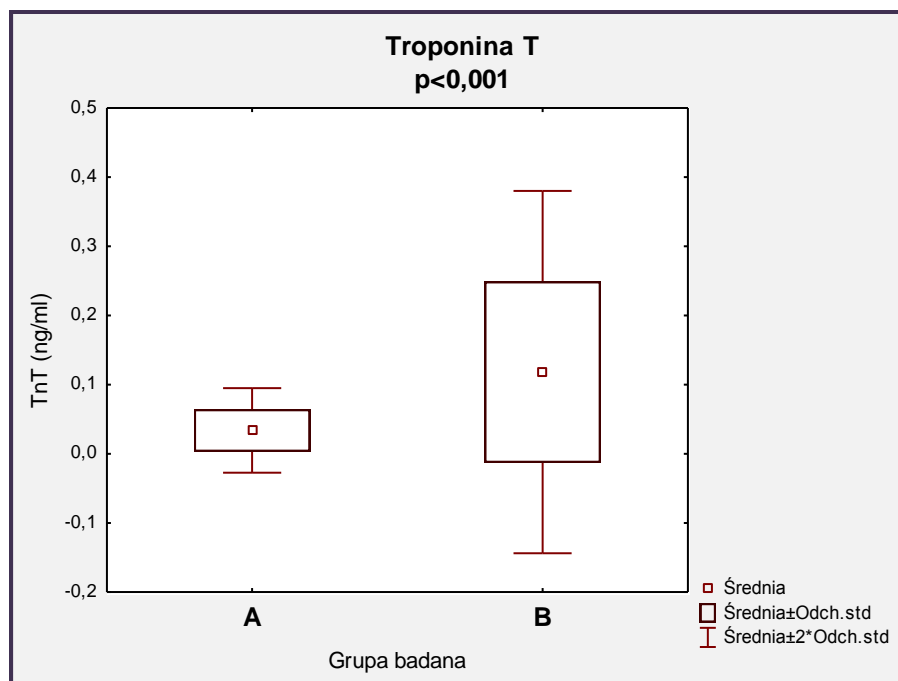
Rodzaje transportu otrzewnowego w poszczególnych grupach przedstawiono na rycinie 9.



*Ryc. 9. Rodzaje transportu otrzewnowego w obu grupach.*

#### **4.4. Ryzyko sercowo-naczyniowe**

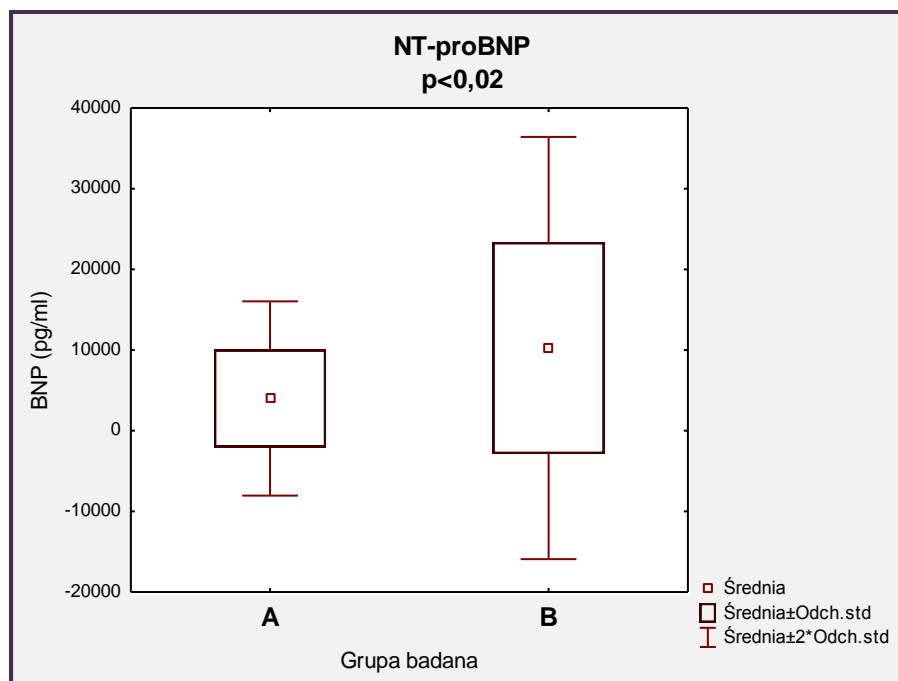
W badaniu stwierdzono istotne statystycznie różnice w wartościach stężenia troponiny T między grupami badanymi (33,8±30,6 pg/ml w grupie A vs. 118,1±131,0 pg/ml w grupie B; p<0,001) (ryc.10).



Ryc. 10. Wartości stężenia w surowicy troponiny T w obu grupach badanych.

W grupie chorych bardziej przewodnionych wykazano także istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia NT-proBNP w surowicy ( $3996,3 \pm 6019,9$  pg/ml w grupie A vs.  $10247,2 \pm 13084,0$  pg/ml w grupie B;  $p < 0,02$ ) (ryc.11).

Jednak w obu grupach średnie stężenia troponiny T i NT-proBNP wyraźnie przekraczały zakres wartości referencyjnych, co może świadczyć o przeciążeniu układu sercowo-naczyniowego także w grupie chorych mniej przewodnionych. U wszystkich badanych chorych (zarówno z grupy A i B) wartości NT pro-BNP przekraczały zakres wartości referencyjnych. W przypadku troponiny T tylko u 3 chorych z grupy A stwierdzono prawidłowe wartości, pozostali chorzy mieli podwyższone wartości stężenia TnT (w odniesieniu do norm dla populacji ogólnej).



Ryc. 11. Wartości stężenia w surowicy NT-proBNP w obu grupach badanych.

Zaskakująco nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w wynikach badań obrazowych, a w szczególności w badaniu echokardiograficznym (tabela 10).

Tabela 10. Wyniki badań obrazowych w obu grupach.

Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Liczba chorych ze zmianami miażdżycowymi aorty w zdjęciu rtg	14	18	NS
RVEDd (mm)	26,2±3,5	27,6±4,3	NS
LVEDd (mm)	49,8±7,2	49,7±8,3	NS
LVESd (mm)	34,7±8,0	37,5±11,2	NS
PWd (mm)	11,9±2,6	11,9±2,0	NS
IVSd (mm)	12,4±2,3	12,2±2,2	NS
LA (mm)	38,7±6,3	39,7±6,7	NS
AO (mm)	28,5±5,1	27,8±4,1	NS
EF (%)	55,1±10,2	55,0±12,2	NS

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.

Wbrew oczekiwaniom nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w wartościach ciśnienia tętniczego i liczby stosowanych leków hipotensyjnych (tabela 11).

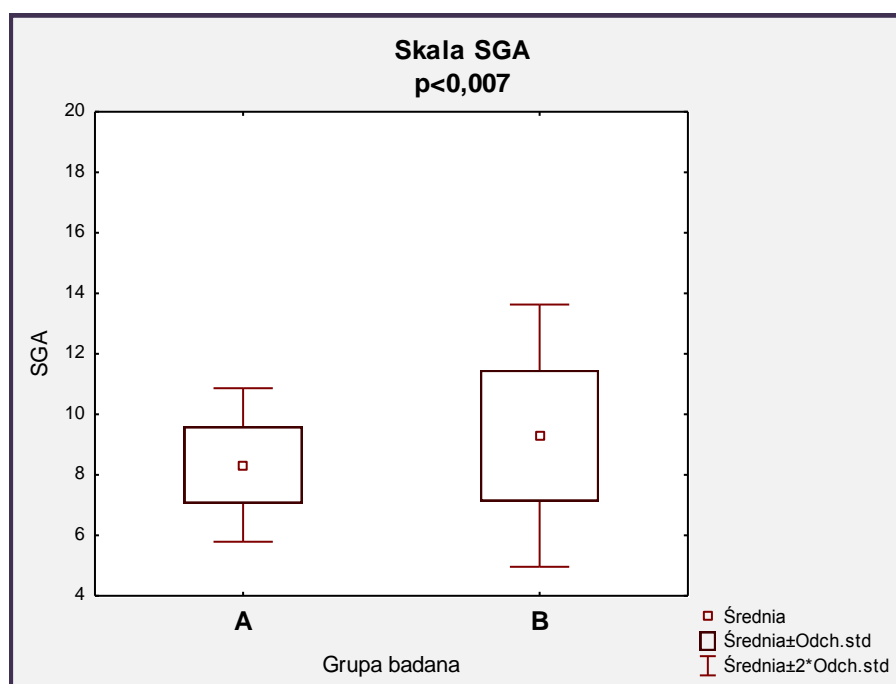
Tabela 11. Wartości ciśnienia tętniczego i liczby stosowanych leków hipotensyjnych.

Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Ciśnienie skurczowe (mmHg)	134,6±20,2	140,2±19,7	NS
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)	81,9±12,7	77,4±13,4	NS
Średnie ciśnienie tętnicze (mmHg)	99,5±13,5	98,3±12,9	NS
Liczba leków hipotensyjnych	3,2±1,7	3,3±1,3	NS
Liczba chorych stosujących ACEI/ARB	16 (41,0%)	15 (44,1%)	NS

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe

#### 4.5. Ocena stanu odżywienia.

W grupie B uzyskano istotnie statystycznie wyższe średnie wartości w ocenie SGA (8,3±1,3 w grupie A vs. 9,3±2,2 w grupie B;  $p<0,007$ ), co świadczy o częstszym niedożywieniu w tej grupie pacjentów (ryc. 12).



Ryc. 12. Wartości SGA w grupach badanych.

Co ciekawe nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w wartościach BMI, a nawet zaobserwowano pewną tendencję do wyższych wartości w grupie A (25,8±4,3 w grupie A vs. 27,7±5,9 w grupie B; NS).

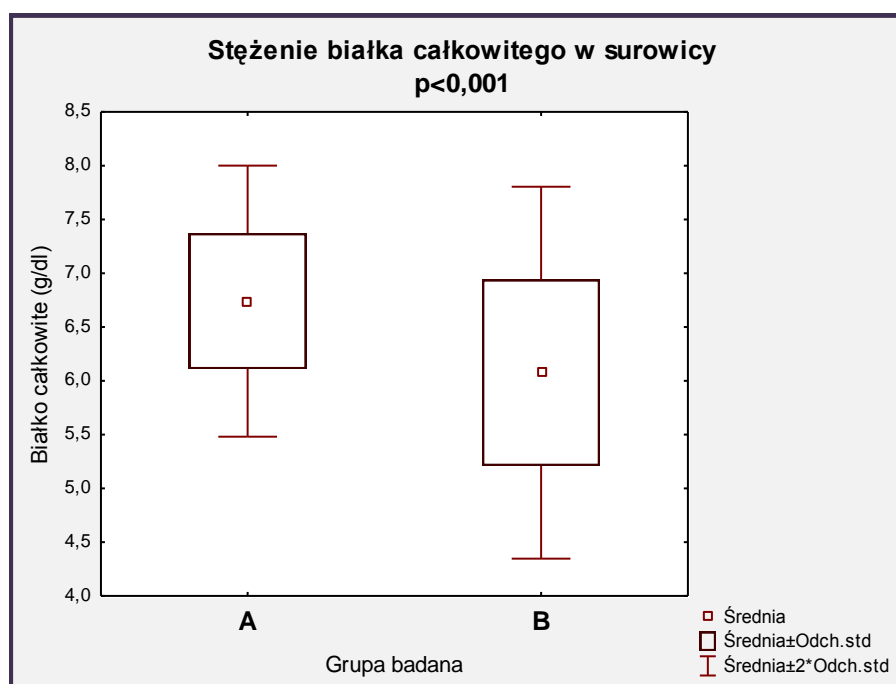
Różnice dotyczące stanu odżywienia między grupami stwierdzono w badaniu metodą bioimpedancji elektrycznej, wskazując na szczególne znaczenie masy mięśniowej (tabela 12).

Tabela 12. Wykładniki stanu odżywienia w badaniu BCM.

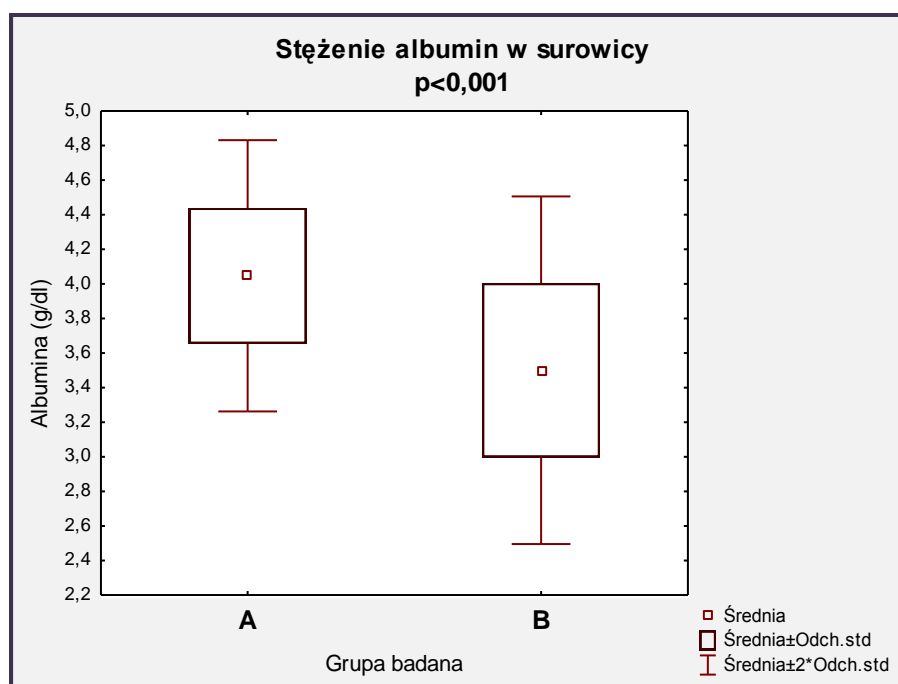
Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Zawartość tkanki tłuszczowej w BCM (%)	34,8±10,0	36,5±9,9	NS
Zawartość beztłuszczowej masy ciała w BCM (%)	51,3±14,3	44,8±12,5	P<0,05

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.

Ponadto w grupie chorych mniej przewodnionych stwierdzono w surowicy istotnie statystycznie wyższe stężenia białka całkowitego (6,7±0,6 g/dl w grupie A vs. 6,1±0,9 g/dl w grupie B; p<0,001) oraz albumin (3,9±0,5 g/dl w grupie A vs. 3,7±0,5 g/dl w grupie B; p<0,001) (ryc. 13 i ryc. 14).



Ryc. 13. Stężenia białka całkowitego w surowicy w obu grupach badanych.



Ryc. 14. Stężenie albumin w surowicy w obu grupach badanych.

#### 4.6. Ocena wykładników stanu zapalnego

Zaskakująco w przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w systemowym poziomie wykładników stanu zapalnego (tabela 13). Natomiast zwraca uwagę iż w obu grupach średnie wartości stężenia CRP w surowicy przekraczają zakres wartości referencyjnych, co może świadczyć o istnieniu przewlekłego stanu zapalnego w obu grupach.

Tabela 13. Markery stanu zapalnego w grupach badanych.

Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
CRP (mg/l)	8,8±13,8	9,6±9,2	NS
Il-1α (pg/ml)	3,9±1,3	3,5±0,3	NS
Il-6 (pg/ml)	7,3±2,7	9,1±5,6	NS
TNFα (pg/ml)	26,8±34,2	14,4±3,8	NS

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe

#### 4.7. Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych.

##### 4.7.1. Gospodarka lipidowa.

W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach stężenia cholesterolu całkowitego oraz poszczególnych jego frakcji, a średni poziom zarówno cholesterolu jak i triglicerydów był wysoki (tabela 14).

Tabela 14. Gospodarka lipidowa.

Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Cholesterol całkowity (mg/dl)	203,1±42,7	197,0±49,2	NS
Cholesterol HDL (mg/dl)	51,6±14,1	47,1±16,0	NS
%HDL	27,2±9,6	24,3±6,0	NS
Cholesterol LDL (mg/dl)	112,3±33,2	114,9±30,3	NS
Triglicerydy (mg/dl)	173,0±92,1	160,0±75,8	NS

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe

##### 4.7.2. Gospodarka wapniowo-fosforanowa

W grupie A stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia wapnia całkowitego w surowicy krwi ( $p < 0,04$ ). Poza tym nie wykazano innych istotnych statystycznie różnic w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej. Co ciekawe stwierdzono tendencję do wyższych wartości PTH w grupie chorych mniej przewodnionych, ale nie była to różnica istotna statystycznie. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Gospodarka wapniowo-fosforanowa.

Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Wapń całkowity (mg/dl)	9,1±0,7	8,8±0,8	<0,04
Fosforany (mg/dl)	5,2±1,8	5,1±1,4	NS
PTH (pg/ml)	471,7±363,5	352,5±208,0	NS
Ca x P ( $\text{mg}^2/\text{dl}^2$ )	47,0±16,7	44,1±14,5	NS

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.

#### 4.7.3 Morfologia krwi obwodowej.

W badaniu obserwowano tendencję do wyższych wartości stężenia hemoglobiny i większej liczby erytrocytów w grupie chorych mniej przewodnionych, jednak nie były to różnice istotne statystycznie. Wyniki przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Morfologia krwi obwodowej.

Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Liczba erytrocytów ( $\times 10^9/L$ )	3,9 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,5	0,068
Hemoglobina (mg/dl)	12,1 $\pm$ 1,4	11,5 $\pm$ 1,6	0,081
Hematokryt (%)	35,7 $\pm$ 3,8	34,5 $\pm$ 4,6	NS

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.

#### 4.7.4. Elektrolity

Obie grupy cechowały się zbliżonymi wartościami średnich stężeń elektrolitów w surowicy (w zakresie normy) i nie wykazano w tym zakresie istotnych statystycznie różnic (tabela 17).

Tabela 17. Stężenia elektrolitów w surowicy w obu grupach.

Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Sód (mmol/l)	138,5 $\pm$ 3,4	138,7 $\pm$ 6,4	NS
Potas (mmol/l)	4,5 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,6	NS

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.

#### 4.7.5. Parametry biochemiczne

W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w zakresie stężenia podstawowych wykładników funkcji nerek (tabela 18).



Tabela 18. Parametry biochemiczne.

Badany parametr	Grupa A	Grupa B	Wartość P
Mocznik (mg/dl)	93,2±31,3	96,3±28,4	NS
Kreatynina (mg/dl)	6,6±2,8	6,5±3,2	NS
Kwas moczowy (mg/dl)	5,8±1,2	5,7±1,2	NS

Wartości wyrażono przez średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe.

#### 4.8. Zależności między stanem nawodnienia organizmu a pozostałymi badanymi parametrami.

Analizie poddano zależność między przewodnieniem ocenianym w metodzie bioimpedancji elektrycznej (wyrażonym w litrach i wartościach procentowych) a pozostałymi mierzonymi parametrami.

W badaniu wykazano istotne statystycznie zależności między przewodnieniem wyrażonym w litrach a:

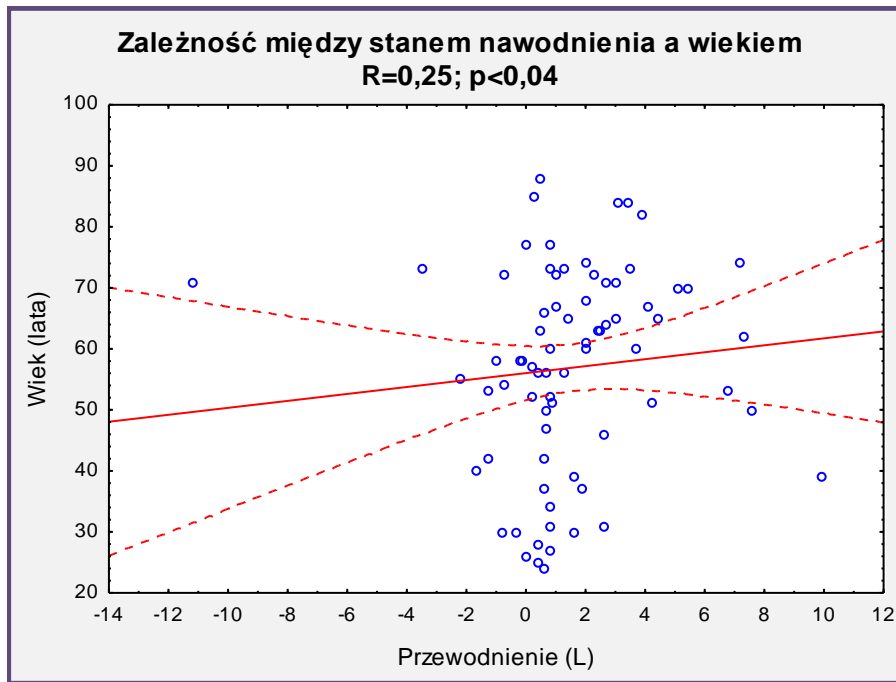
- wiekiem chorych ( $R=0,25$ ;  $p<0,04$ ); ryc. 15
- stężeniem w surowicy troponiny T ( $R=0,59$ ;  $p<0,001$ ); ryc. 16
- stężeniem w surowicy NT-proBNP ( $R=0,43$ ;  $p<0,001$ ); ryc. 17
- wartościami D/P kreatyniny w badaniu PET ( $R=0,28$ ;  $p<0,02$ ); ryc. 18
- oceną SGA ( $R=0,33$ ;  $p<0,005$ ); ryc. 19

Stwierdzono także ujemne zależności między przewodnieniem wyrażonym w litrach a:

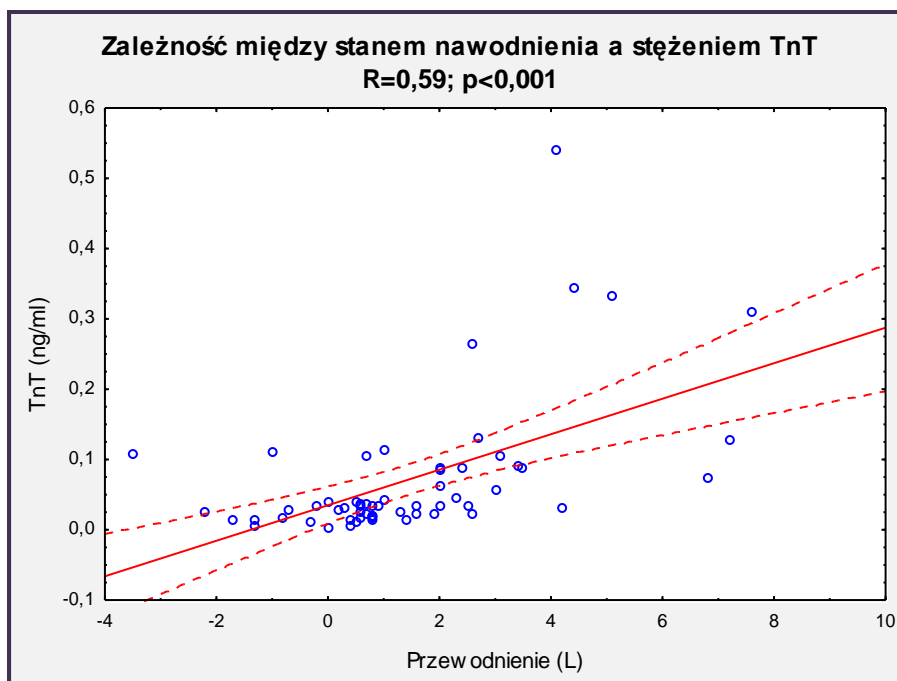
- wartością diurezy resztkowej ( $R= -0,30$ ;  $p<0,02$ ); ryc. 20
- stężeniem parathormonu w surowicy ( $R= -0,24$ ,  $p<0,05$ ); ryc. 21
- stężeniem białka całkowitego w surowicy ( $R= -0,43$ ;  $p<0,001$ ); ryc. 22
- stężeniem albumin w surowicy ( $R= -0,54$ ;  $p<0,001$ ); ryc. 22

W przypadku przewodnienia wyrażonego w wartościach procentowych, oprócz wyżej wymienionych zależności wykazano także istotną statystycznie odwrotną korelację z:

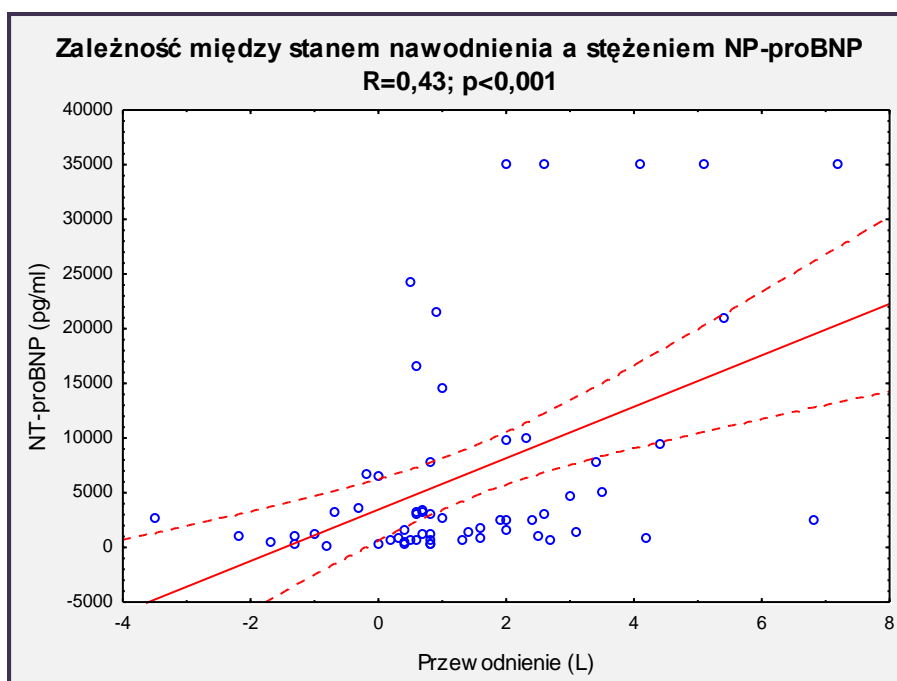
- stężeniem hemoglobiny ( $R = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ); ryc.23
- liczbą erytrocytów w morfologii krwi obwodowej ( $R = -0,25$ ,  $p < 0,04$ ); ryc. 24



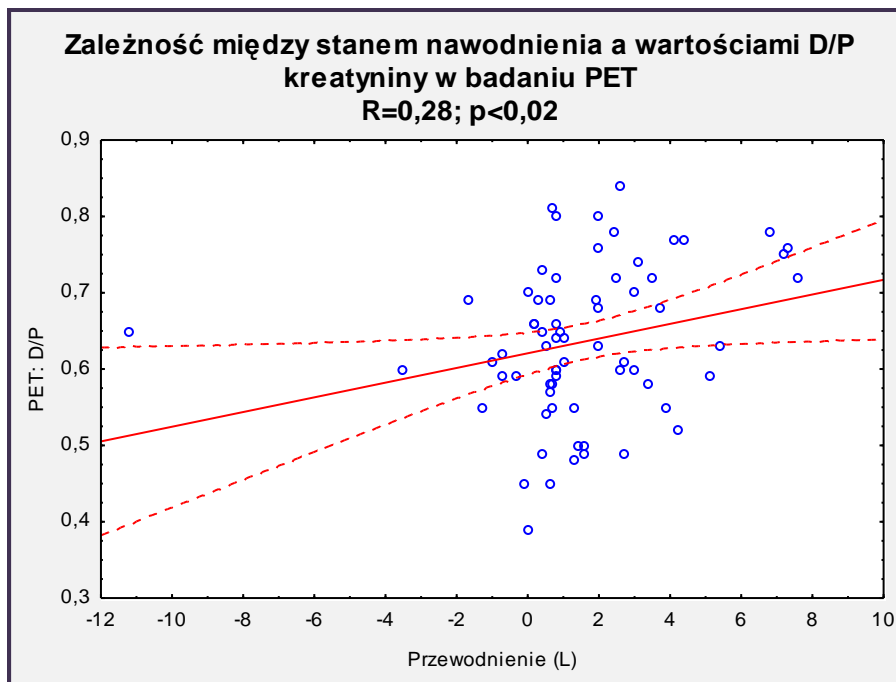
Ryc. 15. Zależność między wiekiem a stanem nawodnienia.



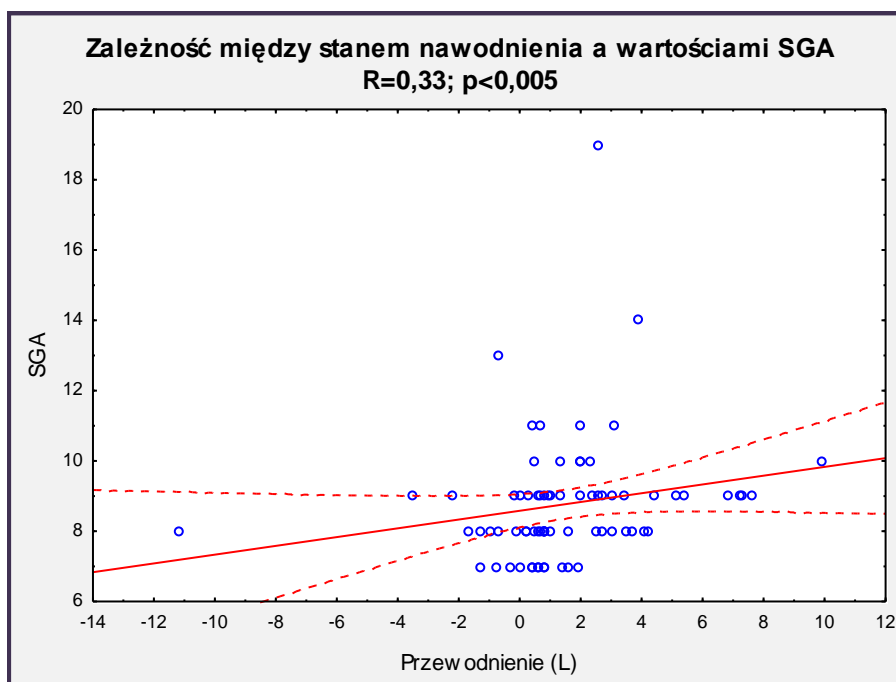
Ryc. 16. Zależność między stanem nawodnienia a stężeniem troponiny T w surowicy.



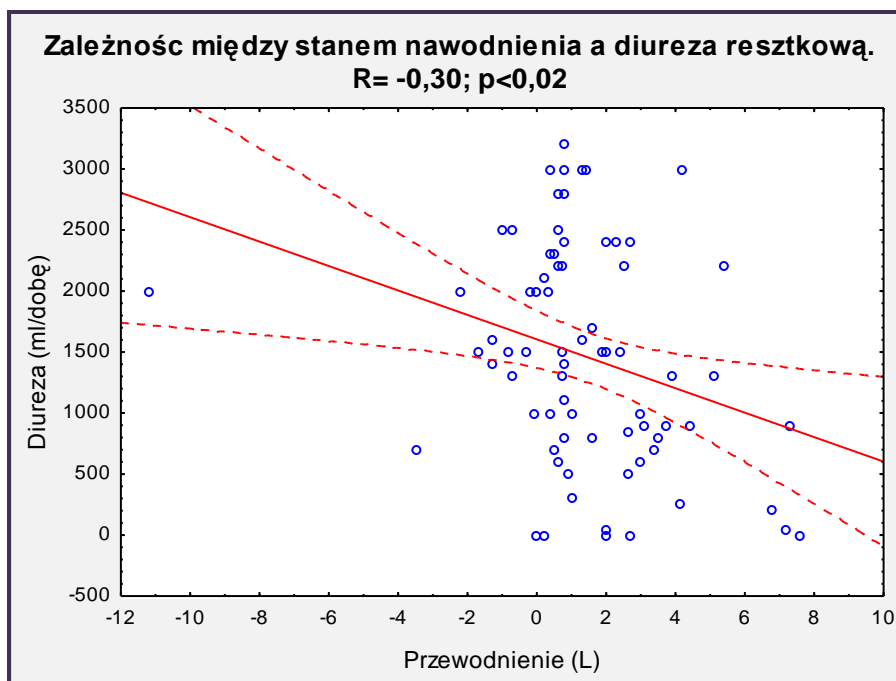
Ryc. 17. Zależność między stanem nawodnienia a stężeniem NT-proBNP w surowicy.



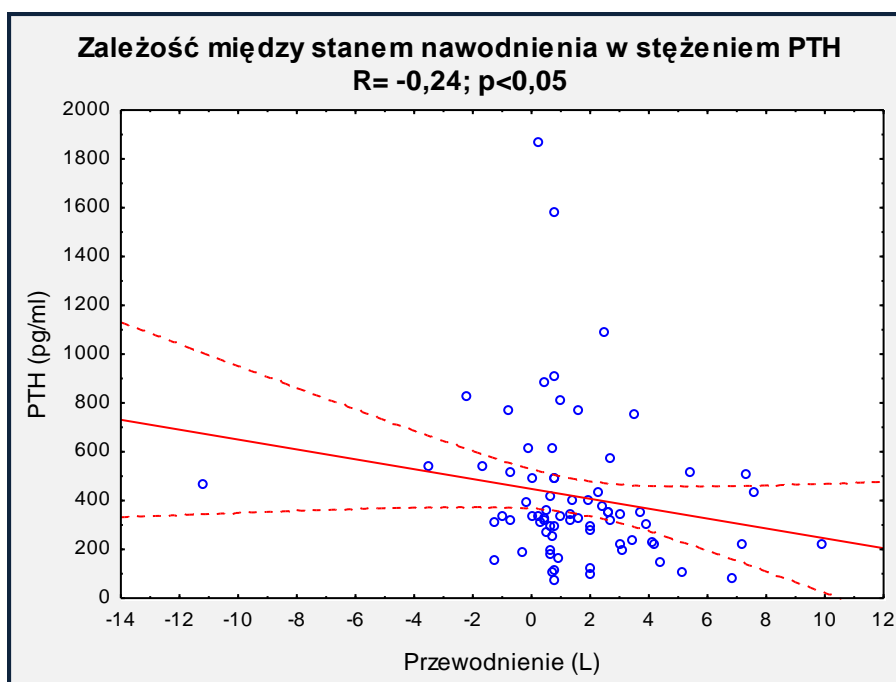
*Ryc. 18. Zależność między wartościami D/P kreatyniny w badaniu PET a stanem nawodnienia organizmu.*



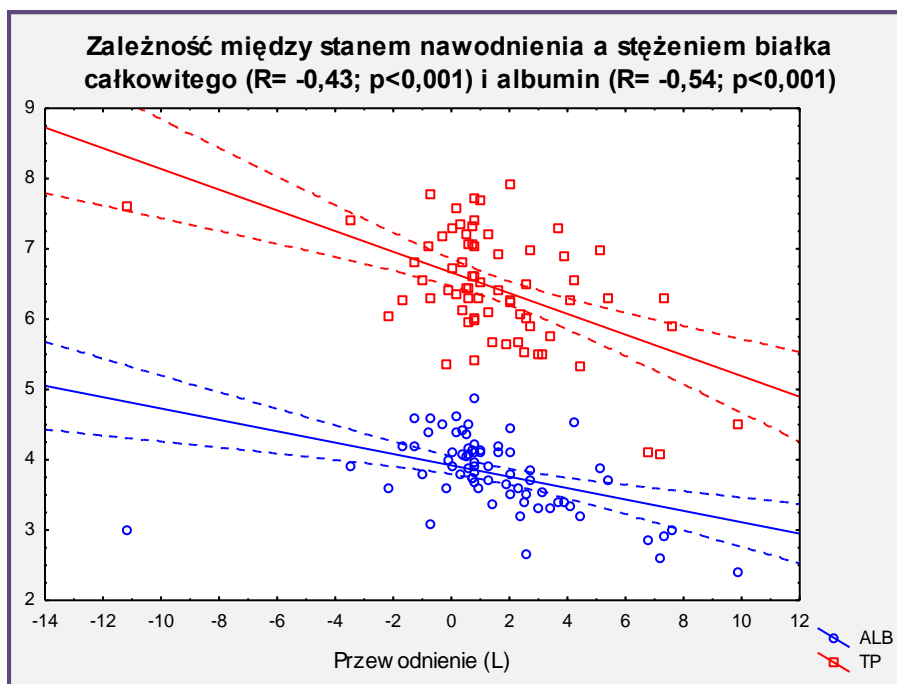
*Ryc. 19. Zależność między stanem nawodnienia a oceną SGA*



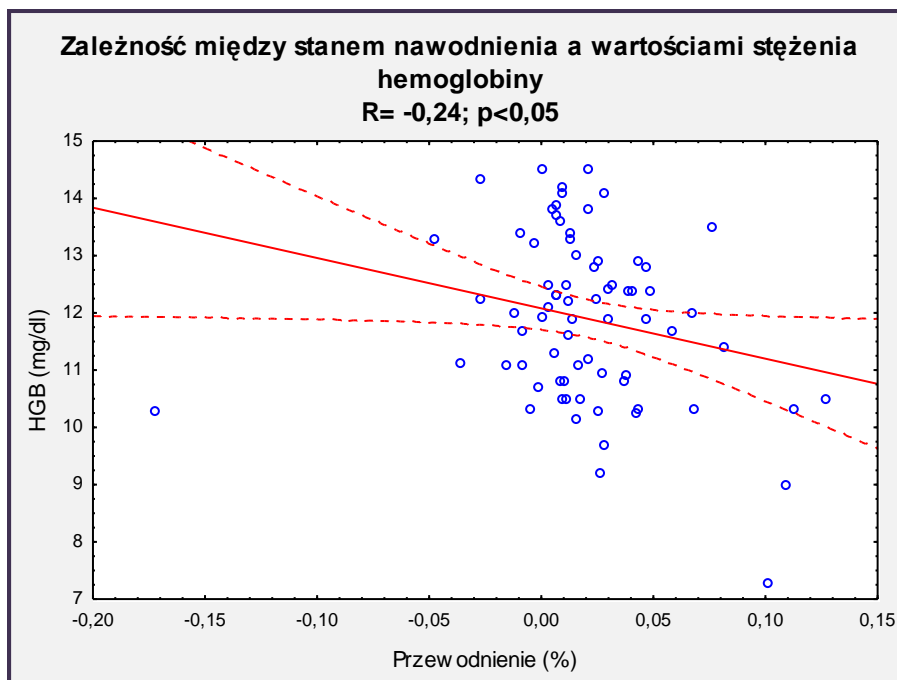
Ryc. 20. Zależność między diurezą resztkową a stanem nawodnienia.



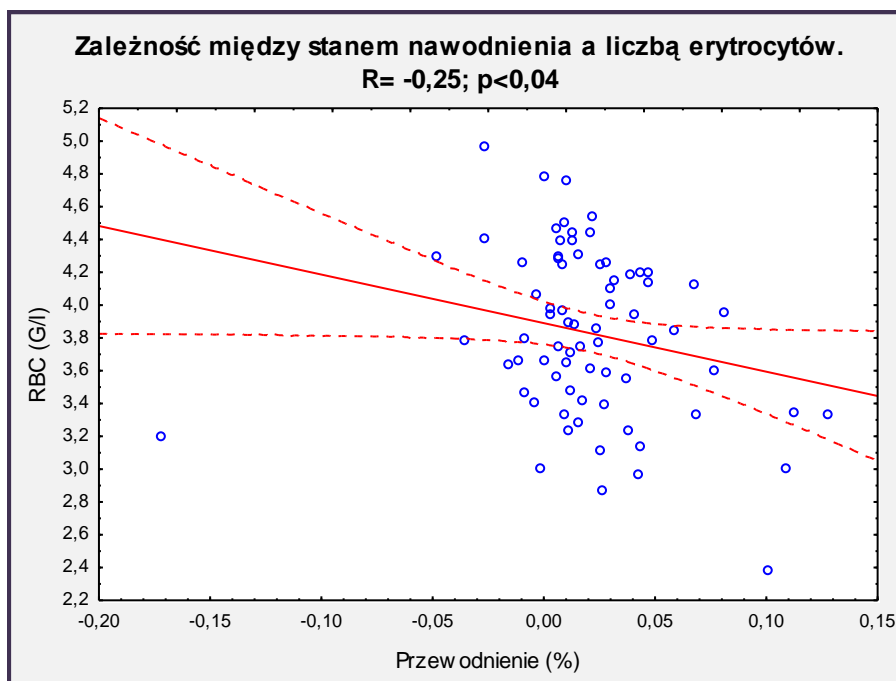
Ryc. 21 Zależność między stanem nawodnienia a stężeniem parathormonu.



Ryc. 22. Zależność między stanem nawodnienia a stężeniem białka całkowitego i albumin w surowicy.



Ryc. 23. Zależność między stanem nawodnienia a wartościami stężenia hemoglobiny.



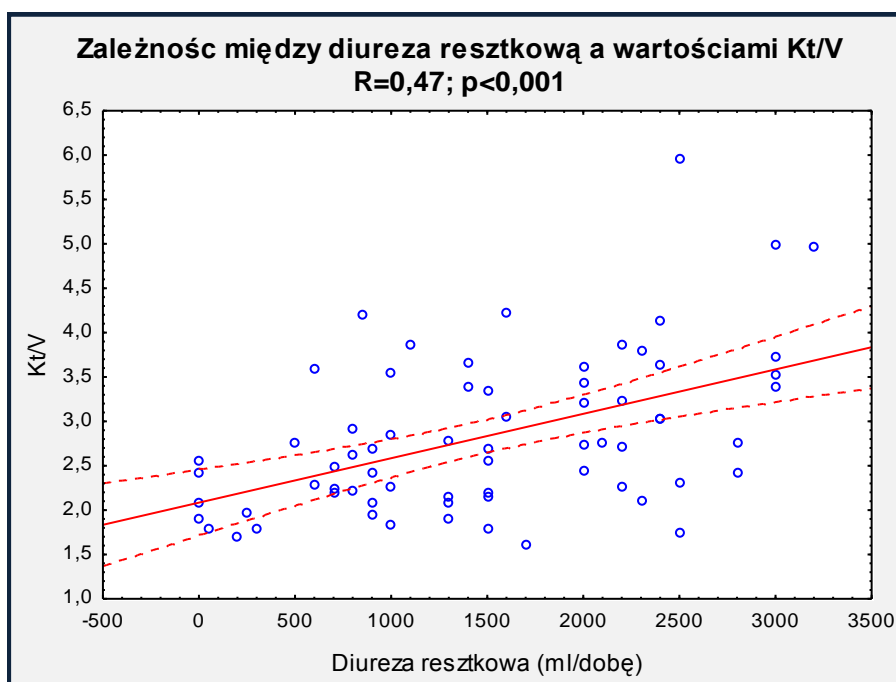
Ryc. 24. Zależność między stanem nawodnienia a liczbą erytrocytów.

#### 4.9. Zależności między diurezą resztkową a pozostałymi badanymi parametrami.

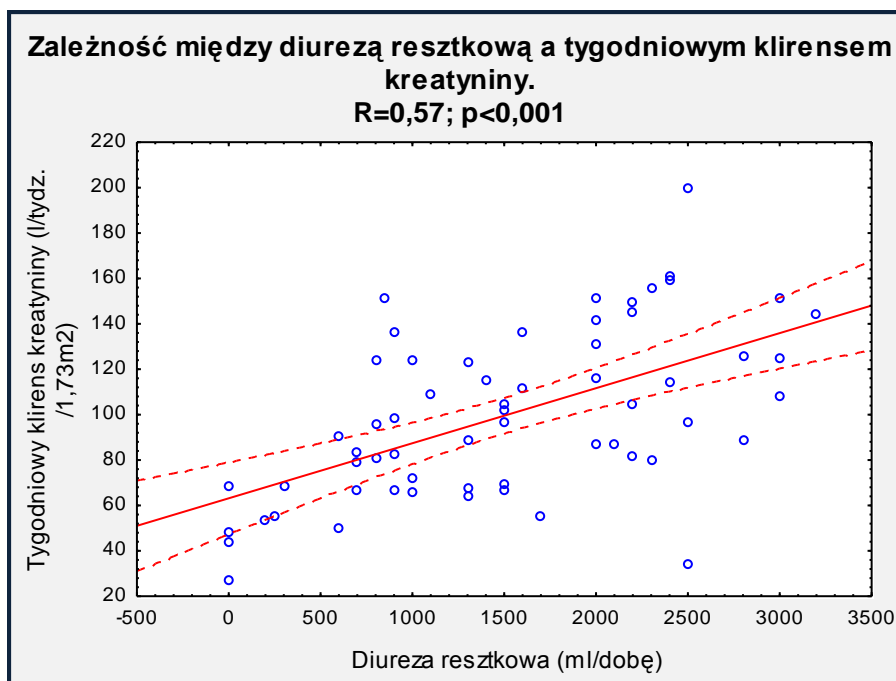
W badaniu wykazano istotne statystycznie zależności między wielkością diurezy resztkowej a:

- stanem nawodnienia organizmu wyrażonym w wartościach względnych (%) (R= -0,34; p<0,001) i bezwzględnych (L) (R= -0,30; p<0,02); ryc. 20
- wartościami Kt/V (R=0,47; p<0,001); ryc. 25
- tygodniowym klirensiem kreatyniny (R=0,57; P<0,001); ryc. 26
- stężeniem w surowicy troponiny T (R= -0,32; p<0,02); ryc. 27
- stężeniem w surowicy NT-proBNP (R= -0,35; p<0,007); ryc. 28
- liczbą erytrocytów w morfologii krwi obwodowej (R= 0,29, p<0,02); ryc. 29
- stężeniem hemoglobiny (R=0,30; p<0,04); ryc. 30

W badaniu obserwowano tendencję do zależności między wartościami diurezy resztkowej a stężeniem albumin w surowicy ( $R=0,21$ ;  $p<0,07$ ) oraz wartościami D/P kreatyniny w badaniu PET ( $R= -0,23$ ;  $p<0,07$ ).

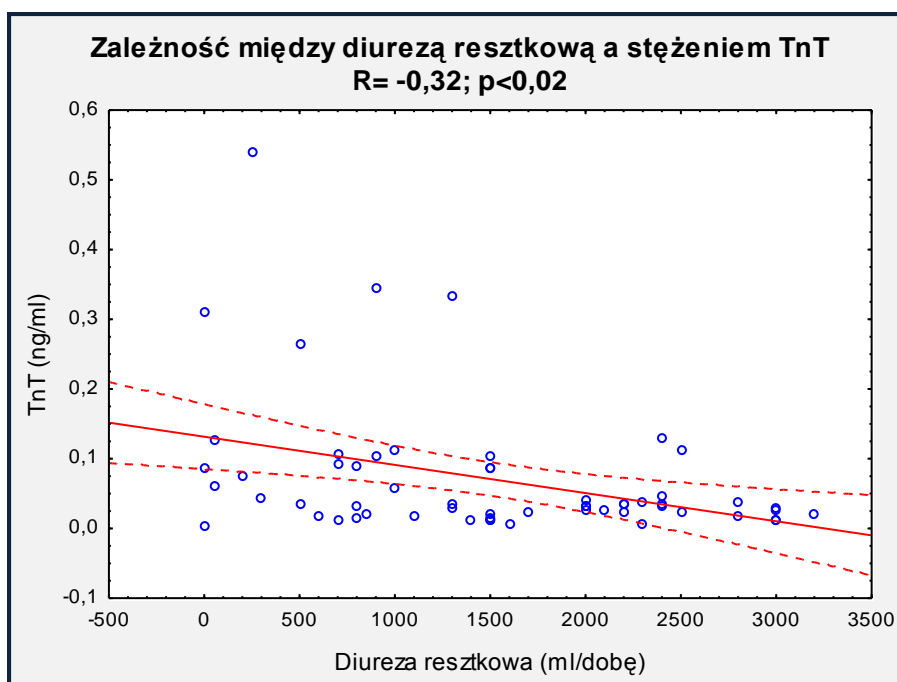


Ryc. 25. Zależność między diurezą resztkową a wartościami Kt/V.

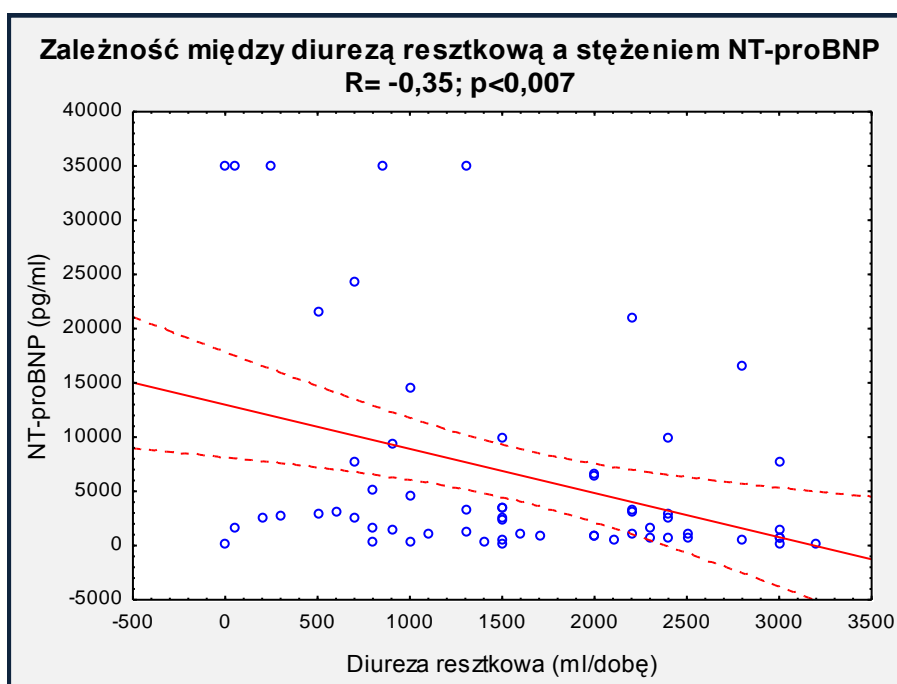


Ryc. 26. Zależność między diurezą resztkową a tygodniowym klirens kreatyniny.

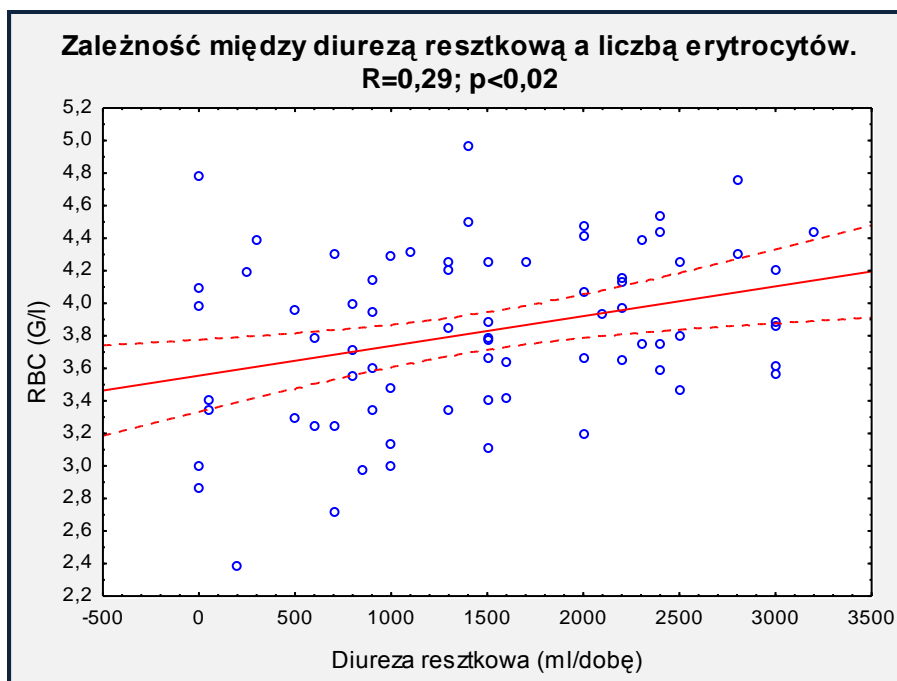




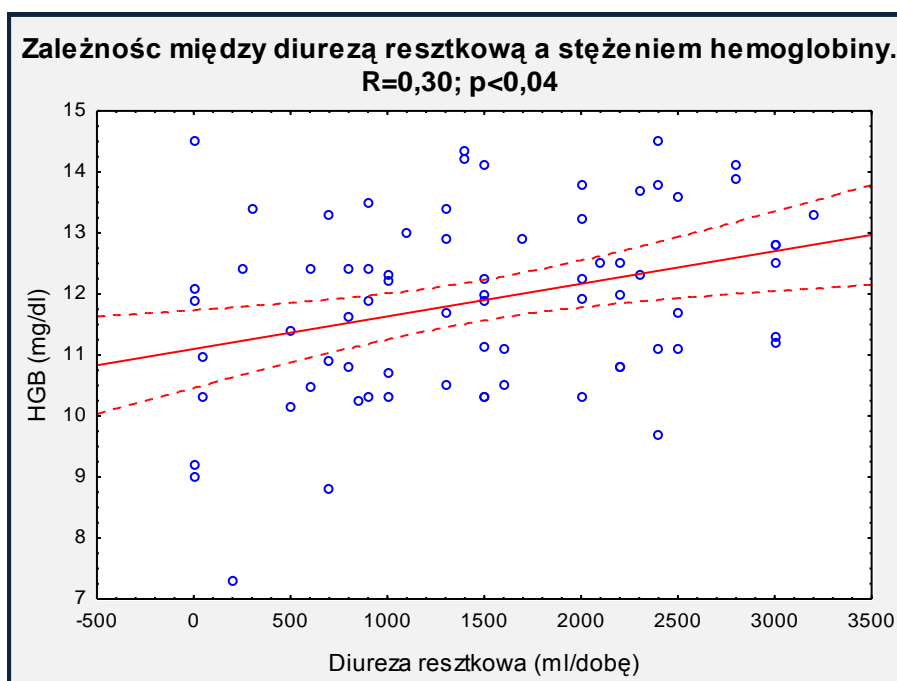
Ryc. 27. Zależność między diurezą resztkową a stężeniem TnT w surowicy.



Ryc. 28. Zależność między diurezą resztkową a stężeniem NT-proBNP w surowicy.



Ryc. 29. Zależność między diurezą resztkową a liczbą erytrocytów.



Ryc. 30. Zależność między diurezą resztkową a stężeniem hemoglobiny.

## 5. DYSKUSJA

W przeprowadzonym badaniu zwraca uwagę duża liczba chorych przewodnionych. W ocenie klinicznej cechy przewodnienia stwierdzono u ponad 25% chorych, natomiast w badaniu metodą bioimpedancji elektrycznej kryteria przewodnienia spełniało ponad 45% chorych. Wyniki uzyskane w badaniu własnym są zgodne z uzyskanymi przez innych autorów. Jeszcze kilkanaście lat temu powszechnie uważano dializę otrzewnową jako metodę dializoterapii skutecznie zapobiegającą przewodnieniu, jednak w ostatnich latach podkreśla się problem przewodnienia w tej grupie chorych (94). W 2009r. Devolder i wsp. dokonali (119) porównania stanu nawodnienia między chorymi hemodializowanymi a dializowanymi otrzewnowo. Wykazali, że ponad 22% chorych dializowanych otrzewnowo wykazywało kliniczne cechy przewodnienia, co było porównywalne z wynikami wśród chorych hemodializowanych (119). W badaniu Juan-Garcia i wsp. (112) porównywano stan nawodnienia u 65 chorych hemodializowanych i 52 dializowanych otrzewnowo, wykorzystując w tym celu m.in. metodę bioimpedancji elektrycznej. Autorzy stwierdzili przewodnienie u ponad 46% chorych dializowanych otrzewnowo (112). Podobne wyniki badań i wnioski można znaleźć w innych pracach. W badaniu European Body Composition Monitoring (EuroBCM) (64) przekrojowej ocenie poddano 639 chorych dializowanych otrzewnowo z 28 ośrodków dializacyjnych z 6 państw europejskich. U wszystkich chorych w celu oceny stanu nawodnienia organizmu wykorzystano metodę bioimpedancji elektrycznej, rozpoznając w ten sposób przewodnienie u ponad 53% chorych. W badaniu Kwan i wsp. (147) obejmującym 122 bezobjawowych chorych leczonych dializą otrzewnową przewodnienie w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej stwierdzono u ponad 72% pacjentów. Wskazuje to na powszechność przewodnienia i istotne znaczenie tego problemu u chorych dializowanych otrzewnowo.

Należy zwrócić uwagę na dużą dysproporcję w ocenie stanu nawodnienia w samej tylko ocenie klinicznej w porównaniu z wynikami uzyskanymi metodą bioimpedancji elektrycznej. W badaniu własnym cechy kliniczne przewodnienia prezentowało niewiele ponad 50% chorych z cechami przewodnienia wykazanego za pomocą bioimpedancji elektrycznej. W badaniu EuroBCM również zauważono dużą zmienność między stanem nawodnienia ocenianego za pomocą bioimpedancji elektrycznej w porównaniu z wykładnikami klinicznymi, w tym wartościami ciśnienia tętniczego (64). Także w badaniu Juan-Garcia i

wsp. (112) zwrócono uwagę, że metoda bioimpedancji elektrycznej pozwala na rozpoznanie przewodnienia u większej liczby chorych niż sama tylko ocena kliniczna. Natomiast Duman i wsp. (99) w swojej pracy wykazali, że metoda bioimpedancji elektrycznej lepiej korelowała z wynikami echokardiografii niż sama tylko ocena kliniczna. Wydaje się więc, że z uwagi na występujący często subkliniczny stan przewodnienia u chorych dializowanych otrzewnowo, metoda bioimpedancji elektrycznej jest lepszym kryterium oceny stanu nawodnienia organizmu w tej grupie chorych niż sama tylko ocena stanu klinicznego.

W badaniu własnym zaobserwowano, że przewodnienie oceniane metodą bioimpedancji elektrycznej dotyczy przede wszystkim kompartmentu wody zewnątrzkomórkowej. Kwan i wsp. wykazali korelację między stanem nawodnienia a wartościami ECW i TBW (4). Także w badaniu Hur i wsp. (148), obejmującym 170 chorych dializowanych otrzewnowo i hemodializowanych, autorzy zwrócili uwagę na zależność stanu nawodnienia, a przede wszystkim od objętości wody zewnątrzkomórkowej, oraz zauważyli zmianę proporcji zawartości wody w poszczególnych kompartmentach u chorych przewodnionych.

Uwagę zwraca nieznacznie większy udział mężczyzn w grupie chorych istotnie przewodnionych, co może sugerować, że płeć męska jest czynnikiem predysponującym do rozwoju przewodnienia, jednak nie była to różnica istotna statystycznie. Wielu autorów zwraca uwagę na płeć męską jako czynnik ryzyka rozwoju przewodnienia u chorych dializowanych otrzewnowo (64, 147, 149). Van Biesen i wsp. w swojej pracy wykazali istotną statystycznie zależność między płcią a stanem nawodnienia organizmu w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej, wskazując na płeć męską jako czynnik ryzyka rozwoju przewodnienia (64). Podobne wnioski przedstawili Kwan i wsp. (147) stwierdzając, że przewodnienie, oceniane metodą bioimpedancji elektrycznej, występowało częściej wśród mężczyzn. W badaniu Tang i wsp. (149), obejmującym 96 chorych dializowanych otrzewnowo, analizie poddano wpływ wybranych czynników na rozwój przewodnienia. Autorzy wykazali, że płeć męska wiązała się z większą częstością występowania przewodnienia zarówno w ocenie klinicznej jak i badaniu metodą bioimpedancji elektrycznej (149). Prawdopodobnie brak istotności statystycznej w przeprowadzonym badaniu wynika ze zbyt małej liczebności grupy badanej.

W badaniu własnym wykazano istotną statystycznie różnicę dotyczącą średniego wieku chorych z obu grup, co może wskazywać na wiek jako jeden z czynników predysponujących do rozwoju przewodnienia. Wyniki przeprowadzonego badania są zgodne

z danymi literaturowymi. W badaniu EuroBCM (64) wykazano zależność między stanem nawodnienia a wiekiem badanych. Podobnie Demirci i wsp. (117) w swojej pracy zwrócili uwagę, że grupa chorych przewodnionych cechowała się starszym wiekiem. W badaniu tym (117) oceniano stan nawodnienia organizmu u 95 chorych dializowanych otrzewnowo, wykorzystując w tym celu metodę bioimpedancji elektrycznej oraz ocenę echokardiograficzną. W badaniu Guo i wsp. (150), obejmującym 307 chorych dializowanych otrzewnowo, ocenie poddano wpływ wybranych czynników na obecność przewodnienia w tej grupie chorych. Autorzy (150) wykazali istotną statystycznie korelację między wiekiem a stanem nawodnienia organizmu ocenianym metodą bioimpedancji elektrycznej, co znajduje potwierdzenie także w przeprowadzonym badaniu.

W przeprowadzonym badaniu zwracają również uwagę różnice dotyczące patogenezy przewlekłej choroby nerek. W grupie chorych istotniej przewodnionych najczęstszym rozpoznaniem była cukrzycowa choroba nerek, natomiast u chorych mniej przewodnionych dominowały inne rozpoznania. Różnice dotyczyły także częstości współistnienia cukrzycy jako dodatkowego rozpoznania w obu grupach. Może to wskazywać na cukrzycę jako jeden z czynników ryzyka rozwoju przewodnienia. Wyniki przeprowadzonego potwierdzają uzyskane wcześniej przez innych autorów (64, 151). W badaniu EuroBCM wykazano zależność między obecnością cukrzycy a stanem przewodnienia organizmu u chorych dializowanych otrzewnowo (64). Taką samą zależność stwierdzono w badaniu na grupie 75 chorych leczonych w programie hemodializ (114). Co więcej podobną zależność wykazano także w innym badaniu obejmującym chorych w okresie przeddializacyjnym (151). Do badania Hung i wsp. (151) włączono 338 chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 do 5. W ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej przewodnienie stwierdzono u ponad 50% badanych oraz wykazano istotną statystycznie zależność między obecnością cukrzycy a stanem nawodnienia organizmu (151). Może to wskazywać na cukrzycę jako dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju przewodnienia także we wcześniejszych stadiach PChN, niezależnie od rodzaju leczenia nerkozastępczego, choć dokładne mechanizmy rozwoju tego powikłania cukrzycy nie są znane.

Kolejnym czynnikiem, który wydaje się mieć istotny wpływ na rozwój przewodnienia u chorych dializowanych otrzewnowo jest diureza resztkowa. W badaniu EuroBCM (64) wykazano tendencję do rozwoju przewodnienia u chorych z mniejszą diurezą resztkową. W badaniu Konings i wsp. (63), do którego włączono 37 chorych dializowanych otrzewnowo, udowodniono istotną statystycznie zależność między stanem nawodnienia organizmu a resztkową funkcją nerek, co znalazło potwierdzenie także w przeprowadzonym badaniu.

Wydaje się, że w przypadku chorych dializowanych otrzewnowo to właśnie diureza resztkowa odgrywa decydującą rolę w regulacji stanu nawodnienia organizmu. Jednak wyniki wielu badań wskazują, że korzyści z zachowania resztkowej funkcji nerek w dializie otrzewnowej wykraczają daleko poza regulację stanu nawodnienia organizmu (129). Zachowana diureza resztkowa może być istotnym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia chorych leczonych dializą otrzewnową (145, 152). Utrata resztkowej funkcji nerek może przyczyniać się do: przewlekłego stanu zapalnego, niedokrwistości, niedożywienia, zmniejszenia klirensu  $\beta$ 2-mikroglobuliny, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, zaburzeń lipidowych, zmniejszenia wydalania sodu, nadciśnienia tętniczego, przerostu lewej komory serca i powikłań sercowo-naczyniowych (135). Diureza resztkowa wydaje się mieć również pośredni wpływ na częstość występowania dializacyjnego zapalenia otrzewnej (136).

Z uwagi na, jak się wydaje, decydującą rolę diurezy resztkowej w regulacji stanu nawodnienia oraz inne korzyści wynikające z zachowanej diurezy resztkowej w dializie otrzewnowej, analizie poddano także zależności między wielkością diurezy resztkowej a innymi ocenianymi parametrami. W uzyskanych wynikach zwracają uwagę różnice w zakresie adekwatności dializy otrzewnowej w zależności od wielkości diurezy resztkowej. Wykazano także tendencję do zależności między diurezą resztkową a rodzajem transportu przezotrzewnowego. Podobne wyniki uzyskali także inni autorzy (63, 153, 154). W 2006r. Remon C. i wsp. (153) poddali analizie dane z Raportu Andaluzijskiego, do którego włączono 402 chorych rozpoczynających leczenie dializą otrzewnową w latach 1999-2004. Badana populacja została podzielona na dwie grupy w zależności od wielkości resztkowej funkcji nerek (153). W badaniu wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości całkowitego tygodniowego klirensu kreatyniny i mocznika w grupie z większą diurezą ( $p < 0.001$ ), co wpływało także na rokowanie i ogólny stan chorych (153). Natomiast nie wykazano istotnych różnic w charakterystyce transportu przezotrzewnowego. Podobnie w badaniu Konings i wsp. (63), wykazano zależność między resztkową funkcją nerek a wielkością ultrafiltracji i tygodniowego klirensu kreatyniny, nie wykazując jednoznacznej zależności w przypadku wyników PET. Natomiast w badaniu Matsuda i wsp. (154), przeprowadzonym na grupie 35 chorych leczonych w programie dializ otrzewnowych przez okres 6 lat, wykazano istotną statystycznie zależność między wielkością diurezy resztkowej a wartościami wyliczonego D/P kreatyniny. Różnice w wynikach PET wynikają najprawdopodobniej z różnic w czasie dializoterapii w grupie badanej, ponieważ to właśnie czas leczenia dializą otrzewnową wydaje się być decydującym czynnikiem wpływającym na charakterystykę transportu

przezotrzewnowego. W przypadku badania Remon i wsp. (153) oraz Konings i wsp. (63) podobnie jak w przeprowadzonym badaniu czas dializoterapii był krótszy, stąd prawdopodobne rozbieżności w wynikach w porównaniu do innych badań (154).

W przeprowadzonym badaniu wykazano także istotny wpływ wielkości diurezy resztkowej na obecność biochemicznych markerów przeciążenia układu krążenia (troponina T i NT-proBNP). Wyniki przeprowadzonego badania są zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa. W badaniu Wang i wsp. wykazano istotną wartość kliniczną markerów biochemicznych do oceny przeciążenia serca w dializie otrzewnowej oraz stwierdzono zależność między resztkową funkcją nerek a wartościami TnT i NT pro-BNP (155). Natomiast nie udało się w badaniu własnym wykazać zależności w zakresie wyników badania echokardiograficznego co pozostaje w sprzeczności z innymi badaniami (135, 156). Najprawdopodobniej różnice wynikały ze względu na zbyt krótki średni czas dializoterapii wśród badanych chorych oraz małą liczebność grupy badanej w przeprowadzonym badaniu. Dodatkowym czynnikiem obciążającym układ krążenia u chorych z minimalną resztkową funkcją nerek jest niedokrwistość związana m.in. z mniejszą produkcją erytropoetyny (156). W piśmiennictwie można znaleźć informacje na temat zależności między resztkową funkcją nerek a nasileniem niedokrwistości (157, 158), co potwierdzono także w przeprowadzonym badaniu.

Średni czas dializoterapii w grupie badanej wynosił  $31,7 \pm 22,2$  miesiąca i nie różnił się istotnie statystycznie w obu podgrupach. Jest porównywalny z badaniem EuroBCM (64), w którym średni czas dializoterapii wynosił ok. 33 miesiące zarówno w grupie chorych przewodnionych jak i normowolemicznych. Choć wydaje się, że w przypadku dłuższego okresu obserwacji czas dializoterapii może odgrywać istotną rolę w rozwoju przewodnienia organizmu, z uwagi na niewydolność ultrafiltracji u chorych długo leczonych dializą otrzewnową, na co zwrócili uwagę w swoim badaniu Matsuda i wsp. (154).

W przeprowadzonym badaniu zwraca także uwagę brak różnic między grupami ze względu na rodzaj stosowanej dializy otrzewnowej (CADO vs. ADO). Podobne doniesienia można znaleźć w piśmiennictwie (159, 160). W badaniu Cnossen i wsp. porównującym stan nawodnienia w grupach chorych leczonych w systemie CADO lub ADO nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między tymi grupami (159). Podobnie we wcześniejszym badaniu Devenport i wsp. autorzy nie wykazali żadnych różnic w stanie nawodnienia chorych w zależności od rodzaju stosowanej metody dializy otrzewnowej (160). Wydaje się więc, że

obie te metody, odpowiednio dobrane indywidualnie do potrzeb pacjenta, są jednakowo skuteczne w regulacji stanu nawodnienia organizmu.

Nie wykazano także istotnych różnic w zakresie oceny adekwatności dializy otrzewnowej. Co więcej także w grupie chorych przewodnionych obserwowano względnie wysokie parametry adekwatności dializoterapii. Wyniki przeprowadzonego badania pozostają w zgodzie z wynikami uzyskanymi przez van Biesen i wsp. (64). Podobnie w badaniu Asqhar i wsp. (161), obejmującym 68 stabilnych chorych leczonych w programie dializ otrzewnowych, autorzy nie wykazali różnic w zakresie Kt/V oraz średniego tygodniowego klirensu kreatyniny w grupie chorych przewodnionych i tych o prawidłowej kontroli stanu nawodnienia. Może to wskazywać, że chorzy dializowani otrzewnowo, którzy są przewodnieni mogą posiadać względnie zadowalające parametry adekwatności dializoterapii.

Zaobserwowano natomiast tendencję do wyższych średnich wartości D/P kreatyniny w badaniu PET w grupie chorych bardziej przewodnionych, jednak nie była to różnica istotna statystycznie. Jednocześnie wykazano istotną statystycznie zależność między wartościami D/P kreatyniny w badaniu PET a względnym i bezwzględnym stanem nawodnienia ocenianym w metodzie bioimpedancji elektrycznej. Brak jednoznacznych wyników w przeprowadzonym badaniu wynika najprawdopodobniej z relatywnie krótkiego czasu dializoterapii oraz zbyt małej liczebności badanych podgrup. Wyniki przeprowadzonego badania pozostają tylko częściowo w zgodzie z uzyskanymi w badaniu EuroBCM (64), w którym autorzy wykazali zależność między stanem nawodnienia organizmu a rodzajem transportu przez otrzewnowy i zaobserwowali tendencję do rozwoju przewodnienia w grupie pacjentów szybko-transportujących. Natomiast w badaniu Konings i wsp. (63) wyniki były uzależnione od czasu trwania badania, co zdaje się potwierdzać kluczowy wpływ samego czasu obserwacji. W badaniu przekrojowym w początkowym punkcie czasowym nie wykazano istotnej statystycznie zależności między stanem nawodnienia a wynikami badania PET, natomiast po dłuższym okresie obserwacji stwierdzono istotną statystycznie zależność między wartościami D/P kreatyniny a stanem nawodnienia w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej (63).

W grupie chorych bardziej przewodnionych wykazano istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia troponiny T i NT-proBNP w surowicy, co może świadczyć o wyższym ryzyku sercowo-naczyniowym w tej grupie chorych. Jednak w obu grupach średnie stężenia troponiny T i NT-proBNP wyraźnie przekraczały zakres wartości referencyjnych dla



populacji ogólnej, co może świadczyć o przeciążeniu układu krążenia w tej grupie chorych nawet przy prawidłowej kontroli stanu nawodnienia organizmu. Wyniki przeprowadzonego badania są zgodne z uzyskanymi przez innych autorów. W prospektywnym badaniu Davenport (162) obejmującym 92 chorych dializowanych otrzewnowo u wielu chorych stwierdzono podwyższone wartości NT-proBNP i wykazano zależność między stężeniem NT-proBNP a wartościami EBW i TBW w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej. Podobnie w pracy Papakrivopoulou i wsp., (163) w której autorzy w grupie 115 chorych dializowanych otrzewnowo badali zależności między stężeniami NT-proBNP a stanem nawodnienia organizmu, wykazano silną zależność między wartościami ECW a NT-proBNP. Podobne zależności dotyczą troponiny T. W badaniu Park i wsp. (164), obejmującym 74 chorych, wykazano zależność między stanem nawodnienia w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej a stężeniami troponiny T. Co więcej wydaje się, że zarówno NT-proBNP jak i troponina T dobrze korelują z echokardiograficznymi wykładnikami przeciążenia układu krążenia i przerostu lewej komory serca, co wykazano m.in. w badaniu Lee i wsp. oraz Wang i wsp. (155, 165). W piśmiennictwie można znaleźć także doniesienia na temat zależności między wartościami TnT a nasileniem zmian miażdżycowych (166). Caliskan i wsp. (166) w badaniu na grupie 37 chorych dializowanych otrzewnowo wykazali zależność między grubością warstwy wewnętrznej tętnicy szyjnej a stężeniem TnT w surowicy. Utrzymujący się stan przewodnienia organizmu bezpośrednio wpływa na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe.

Wbrew oczekiwaniom między badanymi grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości ciśnienia tętniczego oraz ilości stosowanych leków hipotensyjnych. Wyniki badania własnego pozostają w sprzeczności z wynikami badań EuroBCM (64) jak i Kwan i wsp. (147). Autorzy w badaniu na grupie 122 chorych dializowanych otrzewnowo wykazali zależność między oceną stanu nawodnienia metodą bioimpedancji elektrycznej a wartościami ciśnienia tętniczego (147). Prawdopodobnie taka rozbieżność wynika ze zbyt małej liczby chorych w przeprowadzonym badaniu. U części chorych stwierdzano wysokie wartości ciśnienia tętniczego pomimo dobrej kontroli stanu nawodnienia i braku innych cech klinicznych przewodnienia. Najprawdopodobniej nadciśnienie w tych przypadkach nie wynikało z komponenty przeciążenia objętościowego a ze sztywności naczyń. Z kolei u części chorych znacznie przewodnionych obserwowano niskie wartości ciśnienia tętniczego wynikające z towarzyszącej niewydolności serca. Przy

ograniczonej liczebności grupy badanej miało to wpływ na poszczególne wartości w podgrupach i ostateczne wyniki.

Zaskakująco nie obserwowano także różnic w wynikach badań obrazowych. W piśmiennictwie można znaleźć doniesienia na temat wpływu utrzymującego stanu przewodnienia organizmu na obecność cech przerostu lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym (99, 117). W badaniu Duman i wsp. autorzy wykazali istotną zależność między przewodnieniem organizmu w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej a cechami przerostu lewej komory serca w echokardiografii (99). Także w badaniu Demirci i wsp. (117) obejmującym 95 chorych dializowanych otrzewnowo autorzy stwierdzili zależność między stanem nawodnienia a wynikami badania echokardiograficznego. Brak takiej zależności w przeprowadzonym badaniu można prawdopodobnie tłumaczyć krótkim średnim czasem dializoterapii w grupie badanej. Zarówno w badaniu Duman i wsp. (99) jak i Demirci i wsp. (117) grupa badana cechowała się dłuższym średnim czasem dializoterapii, co może tłumaczyć rozbieżność w wynikach. W badaniu Io i wsp. (167) autorzy wykazali, że zmiany morfologiczne w sercu mają miejsce dopiero po 24 miesiącach dializoterapii. Wydaje się, że w związku ze stosunkowo krótkim czasem dializoterapii u wielu chorych w przeprowadzonym badaniu przewodnienie prawdopodobnie nie wpłynęło jeszcze istotnie na obraz morfologiczny serca.

W badaniu wykazano istotny związek między stanem nawodnienia a stanem odżywienia u chorych dializowanych otrzewnowo. Co ciekawe nie stwierdzono różnic w wartościach BMI i procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej. Natomiast we wszystkich innych kryteriach oceny stanu odżywienia (zawartość beztłuszczowej masy ciała w BCM, skala SGA, stężenia albumin i białka całkowitego w surowicy) stwierdzono istotne różnice między grupami badanymi, co może wskazywać na szczególne znaczenie beztłuszczowej masy ciała w tej grupie chorych. Uzyskane wyniki sugerują ważną rolę niedożywienia, będącego składową zespołu niedożywienie-zapalenie-miażdżyca (zespołu MIA; *ang. malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome*). Wyniki przeprowadzonego badania pozostają w zgodzie z uzyskanymi przez innych autorów. Fan i wsp. (126), w retrospektywnej analizie obejmującej grupę 600 chorych dializowanych otrzewnowo, wykazali ujemną zależność między przewodnieniem organizmu w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej a stężeniem albumin w surowicy. W pracy Kwan i wsp. (147) na grupie 122 stabilnych chorych dializowanych otrzewnowo autorzy wskazują na istotne zależności między stanem nawodnienia a stanem

odżywienia (BMI, SGA, stężenie albumin). Podobne wyniki uzyskano także u chorych hemodializowanych (114). Garagarza i wsp. (114) w badaniu obejmującym 75 chorych stwierdzili istotną statystycznie zależność między parametrami stanu odżywienia (SGA, stężenie albumin) a stanem nawodnienia organizmu. Podsumowując, u chorych przewodnionych częściej występuje niedożywienie, będące składową zespołu MIA oraz dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z PChN.

Zaskakująco w przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w obecności wykładników stanu zapalnego między grupami. Aczkolwiek zwraca uwagę fakt, że w obu grupach badanych średnie wartości markerów stanu zapalnego w surowicy przekraczają zakres wartości referencyjnych, co może świadczyć o istnieniu przewlekłego systemowego stanu zapalnego w obu grupach. Wyniki te są tylko częściowo zgodne z danymi literaturowymi (64). Pozostają w zgodzie z wynikami uzyskanymi przez van Biesen i wsp. (64). W badaniu EuroBCM autorzy nie wykazali zależności między wartościami CRP a stanem nawodnienia w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej (64). Natomiast większość autorów wskazuje na zależność między przewodnictwem a współistnieniem stanu zapalnego, co wydaje się mieć kluczowe znaczenie dla rozwoju powikłań w grupie chorych przewodnionych (63, 126, 168). Fan i wsp. w retrospektywnym badaniu obejmującym grupę 600 chorych stwierdzili zależność między stężeniem CRP a wartościami ECW i TBW (126). Istotną statystycznie zależność między ECW i CRP wykazali także Konings i wsp. w swojej pracy na grupie 37 pacjentów dializowanych otrzewnowo (63). Natomiast Gangji i wsp. (168), w przekrojowym badaniu obejmującym 22 chorych dializowanych otrzewnowo, wskazują na zależność między stanem nawodnienia ocenianym metodą bioimpedancji elektrycznej a wartościami IL-6 i TGFβ1. Jednym z ograniczeń prezentowanej pracy była zapewne zastosowana metodyka oznaczeń, ponieważ do oceny nie zastosowano testów wysokoczułych. Wydaje się także, że w przypadku chorych dializowanych otrzewnowo szczególne znaczenie może mieć miejscowy proces zapalny w obrębie błony otrzewnowej, co nie zostało poddane analizie w tym badaniu.

W badaniu własnym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach stężenia cholesterolu całkowitego oraz poszczególnych jego frakcji, choć spodziewano się niższych wartości cholesterolu w grupie chorych przewodnionych, co miałyby wynikać z gorszego stanu odżywienia i składników zespołu MIA w tej grupie chorych. W piśmiennictwie można natomiast znaleźć liczne doniesienia o zaburzeniach gospodarki lipidowej u chorych z PChN i związanym z tym wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym

(169, 170). Prawdopodobnie odpowiedzialne za to jest współistnienie w tej grupie chorych poszczególnych elementów zespołu MIA, a przede wszystkim niedożywienia (171). Baraqueti i wsp. w swojej pracy na grupie 176 chorych w różnych stadiach PChN wykazali, że wraz z pogarszaniem się stanu funkcji nerek dochodzi do zaburzeń gospodarki lipidowej i wynikających z tego powikłań sercowo-naczyniowych (169). W badaniu Altaf i wsp. (170) autorzy, porównując stan odżywienia i wartości stężenia cholesterolu w grupie 70 chorych hemodializowanych i 70 zdrowych ochotników, zaobserwowali wyraźnie niższe wartości BMI i cholesterolu u chorych z PChN. W badaniu Kagan i wsp. (172), obejmującym 20 chorych dializowanych otrzewnowo, stwierdzono wyższe wartości cholesterolu w surowicy i lepszy profil lipidowy u chorych z zachowaną resztkową funkcją nerek. Brak istotnej statystycznie zależności między stanem nawodnienia a gospodarką lipidową w przeprowadzonym badaniu może wynikać z ograniczonej liczebności i dużej różnorodności grup badanych np. ze względu na współistnienie cukrzycy w grupie A i B.

Co do zaburzeń z zakresu gospodarki wapniowo-fosforanowej wykazano, że chorzy bardziej przewodnieni cechowali się niższymi stężeniami wapnia w surowicy. Jednak nie stwierdzono zmian w zakresie pozostałych parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej. Dane z piśmiennictwa także nie są jednoznaczne. W badaniu Cheng i wsp. (125) autorzy opisali istotną statystycznie zależność między stanem nawodnienia a regulacją gospodarki wapniowo-fosforanowej. Z kolei Garagarza i wsp. (114) stwierdzili istotną statystycznie zależność między stężeniami witaminy D<sub>3</sub> a kontrolą stanu nawodnienia. Dokładne określenie tych zależności wymaga dalszych analiz. Wydaje się jednak, że zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej jako jedno z częstszych powikłań schyłkowej niewydolności nerek, mogą występować częściej u chorych przewodnionych.

W przeprowadzonym badaniu obserwowano tendencję do wyższych wartości stężenia hemoglobiny i większej liczby erytrocytów w grupie chorych mniej przewodnionych, jednak nie były to różnice istotne statystycznie. Podobne zależności stwierdzono we wcześniejszych badaniach (64). W badaniu Euro-BCM (64) wykazano istotną statystycznie zależność między stanem nawodnienia w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej a stężeniem hemoglobiny i hematokrytem, obserwując tendencję do częstszego występowania niedokrwistości u chorych przewodnionych. Także w polskim badaniu (87) opisano związek między stężeniem hemoglobiny w surowicy a stanem nawodnienia. Prawdopodobnie utrzymujący się stan przewodnienia organizmu związany jest z częstszym

współwystępowaniem niedokrwistości, co powoduje dodatkowe obciążenie układu sercowo-naczyniowego.

W badaniu własnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wykładników funkcji nerek i gospodarki elektrolitowej. W piśmiennictwie można znaleźć różne obserwacje (150, 161). W badaniu Asghar i wsp. (161), obejmującym 68 stabilnych chorych leczonych w programie przewlekłych dializ otrzewnowych, nie wykazano różnic w zakresie stężenia elektrolitów oraz mocznika i kreatyniny między chorymi przewodnionymi i normowolemicznymi. Z kolei w pracy Guo i wsp. (150), obejmującej 307 chorych dializowanych otrzewnowo, autorzy zwracają uwagę na różnice w parametrach funkcji nerek i gospodarki elektrolitowej w zależności od stanu nawodnienia. Brak różnic w tym zakresie w przeprowadzonym badaniu prawdopodobnie wynika z faktu, że chorzy dializowani otrzewnowo, którzy są istotnie przewodnieni mogą posiadać względnie wyrównane poziomy toksyn mocznicowych, w tym elektrolitów, może wynikać z przepuszczalności otrzewnej. W przypadku szybkiego transportu przezotrzewnowego łatwo równoważy się stężenie małych cząsteczek, natomiast problemem pozostaje niska ultrafiltracja i wynikające z tego przewodnienie (37).

## 6. WNIOSKI

1. Przewodnienie oceniane za pomocą bioimpedancji elektrycznej występuje u bardzo wielu chorych dializowanych otrzewnowo (46%), pomimo braku klinicznych wykładników przewodnienia u ponad połowy z nich.
2. Istnieje silna zależność między stanem nawodnienia a stanem odżywienia i markerami ryzyka sercowo-naczyniowego.
3. Starszy wiek i/lub cukrzyca są potencjalnymi czynnikami predysponującymi do rozwoju przewodnienia organizmu u chorych dializowanych otrzewnowo.
4. Zachowana diureza resztkowa odgrywa istotną rolę chroniącą przed rozwojem przewodnienia u chorych dializowanych otrzewnowo.
5. Chorzy dializowani otrzewnowo, pomimo istotnego przewodnienia mogą posiadać względnie wysokie parametry adekwatności dializoterapii.
6. U chorych dializowanych otrzewnowo bioimpedancja elektryczna jest czulszą metodą oceny stanu nawodnienia niż sama tylko ocena kliniczna.

## 7. STRESZCZENIE

Przewodnienie to poważny problem dotyczący chorych poddawanych przewlekłej dializoterapii, zwłaszcza chorych leczonych w programie dializ otrzewnowych. Wodę należy uznać za klasyczną toksynę mocznicową. Jeszcze kilkanaście lat temu powszechnie uważano dializę otrzewnową jako skuteczną metodę regulacji stanu nawodnienia organizmu, jednak w ostatnich latach podkreśla się znaczenie przewodnienia w tej grupie chorych. Przewodnienie niesie ze sobą liczne konsekwencje kliniczne. Wśród wielu negatywnych skutków przewodnienia wyróżnia się nadciśnienie tętnicze oraz przerost lewej komory serca, które z kolei warunkują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. Retencja płynu może powodować również znaczne obniżenie wartości hematokrytu i związane z tym konsekwencje, co dodatkowo obciąża układ krążenia. Przewodnienie jest także czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłego stanu zapalnego u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Sugeruje się także istotny związek między przewodnieniem a stanem odżywienia. W licznych badaniach klinicznych wykazano istotny wpływ stanu nawodnienia na chorobowość i śmiertelność wśród chorych leczonych nerkozastępczo.

Co ważne brak klinicznie jawnej retencji wody w organizmie nie wyklucza subklinicznie występującego przewodnienia i związanych z tym powikłań. Dlatego od dawna poszukuje się dobrej metody oceny stanu nawodnienia organizmu. Metodą, która zyskuje coraz większe znaczenie z uwagi na nieinwazyjność, powtarzalność oraz łatwość wykonania i obiecujące wyniki stała się bioimpedancja elektryczna.

Celem pracy była ocena wpływu stanu nawodnienia organizmu na stan kliniczny chorych dializowanych otrzewnowo oraz wpływu wybranych czynników na rozwój stanu przewodnienia w tej grupie chorych. Ocenie poddano także samą metodę bioimpedancji elektrycznej do oceny suchej masy ciała u chorych dializowanych otrzewnowo.

Przekrojowym badaniem objęto 74 chorych leczonych w programie dializ otrzewnowych. W grupie badanej było 40 kobiet i 34 mężczyzn. Wiek pacjentów wahał się w granicach od 24 do 88 lat. Średni wiek chorych wynosił  $56,9 \pm 16,6$  lat. Średni czas leczenia dializą otrzewnową wynosił  $31,7 \pm 22,2$  miesiąca. Chorzy zostali podzieleni na 2 podgrupy w zależności od wyników oceny stanu nawodnienia w badaniu metodą bioimpedancji elektrycznej z użyciem aparatu BCM Fresenius. Grupa A obejmowała chorych o stanie przewodnienia  $< 1.1$  litra, natomiast grupa B  $\geq 1.1$  litra. Do oceny stanu odżywienia zastosowano ilościową subiektywną ocenę stanu odżywienia SGA. Do oceny ryzyka sercowo-

naczyniowego oraz oceny obecności zmian miażdżycowych u poszczególnych chorych wykorzystano: stężenia w surowicy troponiny T oraz NT-proBNP, badanie echokardiograficzne oraz obecność zmian miażdżycowych opisywanych na przeglądowym zdjęciu rtg klatki piersiowej. Celem oceny przepuszczalności błony otrzewnowej wykorzystano standardowy test PET, opisany przez Twardowskiego. Oceny adekwatności dawki dializy dokonywano na podstawie wyliczeń wielkości wskaźnika Kt/V oraz tygodniowego klirensu kreatyniny. Celem ogólnej oceny stanu klinicznego chorych spośród badań laboratoryjnych kontrolowane były: parametry morfologii krwi obwodowej, gospodarka elektrolitowa i wapniowo-fosforanowa, profil lipidowy, glikemia na czczo, mocznik, kreatynina, kwas moczowy, stężenia białka całkowitego i albumin. Jako markery stanu zapalnego wybrano stężenia w surowicy: CRP, Il-1, Il-6, TNF $\alpha$ .

W całej grupie badanej kliniczne cechy przewodnienia stwierdzono u 25,7% chorych, natomiast w badaniu metodą bioimpedancji elektrycznej kryteria przewodnienia spełniało 46,0% chorych. Wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania objawów klinicznych przewodnienia między grupami A i B ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w rozkładzie płci w obu grupach, choć uwagę zwraca wyraźnie większy udział mężczyzn w grupie B. Między grupami badanymi wykazano istotną statystycznie różnicę dotyczącą: średniego wieku chorych ( $p < 0,03$ ), przyczyn rozwoju PChN ( $p < 0,03$ ), częstość występowania cukrzycy ( $p < 0,02$ ), wielkości diurezy resztkowej ( $p < 0,05$ ). W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu dializoterapii, rodzaju dializy otrzewnowej, oceny adekwatności dializy otrzewnowej oraz innych cech opisujących metodę dializoterapii. Zaobserwowano wyższe średnie wartości D/P kreatyniny w badaniu PET w grupie chorych bardziej przewodnionych, jednak nie była to różnica istotna statystycznie. W badaniu stwierdzono istotne statystycznie różnice w stężeniach troponiny T oraz NT-proBNP. Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości ciśnienia tętniczego i w wynikach badań obrazowych (rtk klatki piersiowej, echo serca). W grupie B uzyskano istotnie statystycznie wyższe średnie wartości w ocenie SGA ( $p < 0,007$ ) oraz niższe stężenia białka całkowitego ( $p < 0,001$ ) i albumin ( $p < 0,001$ ) w surowicy, świadczące o niedożywieniu w grupie chorych bardziej przewodnionych. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w obecności wykładników stanu zapalnego. W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach stężenia cholesterolu całkowitego oraz poszczególnych jego frakcji. W grupie A stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wartości stężenia wapnia całkowitego w surowicy



krwi ( $p < 0,04$ ). Obserwowano także tendencję do wyższych wartości stężenia hemoglobiny i większej liczby erytrocytów w grupie chorych mniej przewodnionych, jednak nie były to różnice istotne statystycznie.

W badaniu wykazano istotne statystycznie zależności między stanem nawodnienia a: wiekiem chorych ( $R=0,25$ ;  $p < 0,04$ ), stężeniem troponiny T ( $R=0,59$ ;  $p < 0,001$ ) oraz NT-proBNP ( $R=0,43$ ;  $p < 0,001$ ) w surowicy, wartościami D/P kreatyniny w badaniu PET ( $R=0,28$ ;  $p < 0,02$ ) i oceną SGA ( $R=0,33$ ;  $p < 0,005$ ) oraz ujemne zależności między przewodnieniem a: wartością diurezy resztkowej ( $R = -0,30$ ;  $p < 0,02$ ), stężeniem parathormonu w surowicy ( $R = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ) oraz stężeniem białka całkowitego ( $R = -0,43$ ;  $p < 0,001$ ) i albumin w surowicy ( $R = -0,54$ ;  $p < 0,001$ ). W przypadku przewodnienia wyrażonego w wartościach procentowych, oprócz wyżej wymienionych zależności wykazano także istotną statystycznie odwrotną korelację stężeniem hemoglobiny ( $R = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ) oraz liczbą erytrocytów w morfologii krwi obwodowej ( $R = -0,25$ ,  $p < 0,04$ ).

Na podstawie uzyskanych wyników wysunięto następujące wnioski: przewodnienie oceniane za pomocą bioimpedancji elektrycznej występuje u bardzo wielu chorych dializowanych otrzewnowo (46%), pomimo braku klinicznych wykładników przewodnienia u ponad połowy z nich, w związku z tym u chorych dializowanych otrzewnowo metoda bioimpedancji elektrycznej jest czulszym sposobem oceny stanu nawodnienia niż sama tylko ocena kliniczna. Istnieje silna zależność między stanem nawodnienia a: stanem odżywienia (SGA, beztłuszczowa masa ciała w BCM, albuminy i białko całkowite w surowicy), markerami ryzyka sercowo-naczyniowego (TnT, NT-proBNP) oraz tendencja między stanem nawodnienia a: niedokrwistością (stężenie hemoglobiny, ilość erytrocytów). Starszy wiek i/lub cukrzyca są potencjalnymi czynnikami predysponującymi do rozwoju przewodnienia organizmu u chorych dializowanych otrzewnowo. Chorzy dializowani otrzewnowo, którzy są istotnie przewodnieni ( $>1,1L$ ) mogą posiadać względnie wysokie parametry adekwatności dializoterapii ( $Kt/V$ , klirens tygodniowy kreatyniny). Zachowana diureza resztkowa odgrywa istotną rolę chroniącą przed rozwojem przewodnienia u chorych dializowanych otrzewnowo.

## 8. SUMMARY

Fluid overload is a serious problem for patients on chronic dialysis especially in patients treated with peritoneal dialysis. Accordingly, water should be considered a classic uremic toxin. Several years ago peritoneal dialysis was regarded as an effective method for adjusting the hydration status of the body but in recent years emphasis has been placed on the importance of overhydration in these patients. Hyperhydration has numerous clinical implications. Among the many negative effects of overhydration important to consider are arterial hypertension and left ventricular hypertrophy which, in turn, influence the cardiovascular risk. Fluid retention can also cause a significant reduction in hematocrit and related consequences which puts additional strain on the cardiovascular system. Overhydration is also a risk factor for the development of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease. It is also suggested that a significant relationship between overhydration and nutritional status exists. Numerous clinical studies have shown that hydration status has a significant effect on morbidity and mortality among patients treated with renal replacement therapy.

Importantly, the lack of clinically symptomatic water retention does not exclude the presence of subclinical overhydration and related complications. Therefore, many resources have been allocated with the intention of finding a good method for the assessment of the state of hydration. A method which has become increasingly important due to non-invasiveness, reproducibility and ease of performance with promising results is multi-frequency bioelectrical impedance.

The aim of the study was to evaluate the effect of hydration status on the clinical status of patients on peritoneal dialysis as well as the influence of several factors on the development of a state of overhydration in these patients. The lean body mass of patients on peritoneal dialysis was also evaluated by method of bioelectrical impedance.

The cross-sectional study involved 74 patients treated in the peritoneal dialysis program. There were 40 women and 34 men in the study group. The age of the patients ranged from 24 to 88 years old. The mean age of the patients was  $56.9 \pm 16.6$  years. The average duration of the treatment with peritoneal dialysis was  $31.7 \pm 22.2$  months. The patients were divided into two subgroups according to the results of the assessment of hydration status when analyzed by method of bioelectrical impedance using a BCM Fresenius apparatus. Group A consisted of patients with a state of overhydration  $<1.1$  liters, whereas group B had

overhydration of  $\geq 1.1$  liters. A quantitative subjective assessment of nutritional status SG was used to assess the nutritional state. In order to assess the cardiovascular risk and the presence of atherosclerotic lesions in individual patients the following were used: serum concentrations of troponin T and NT-proBNP, echocardiography and presence of atherosclerotic lesions as described on routine chest X-ray. In order to evaluate the permeability of the peritoneal membrane a standard PET test was used as described by Twardowski. The assessments of the adequacy of the dialysis dosage were made based on the size ratio Kt/V as well as weekly creatinine clearance. To evaluate the overall clinical status of the patient the following controlled laboratory tests were monitored: complete blood count parameters, serum electrolyte and calcium phosphate levels, lipid profile, fasting blood glucose, urea, creatinine, uric acid, total protein and albumin. Serum levels of CRP, Il-1, Il-6 and TNF $\alpha$  were used as inflammatory markers.

In the whole study group clinical features of overhydration were found in 25.7% of patients, whereas in the study using bioelectrical impedance 46.0% met the criteria for fluid excess. A statistically significant difference was demonstrated in the incidence of clinical signs of overhydration between groups A and B ( $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference in gender distribution between the two groups, although attention is paid to the clearly greater participation of men in group B. Also, a statistically significant difference between the groups was shown concerning: the average age of patients ( $p < 0.03$ ), the reasons for the development of CKD ( $p < 0.03$ ), the incidence of diabetes ( $p < 0.02$ ) and residual urine volume ( $p < 0.05$ ). The study found no statistically significant differences between the groups in terms of time of dialysis therapy, type of peritoneal dialysis, assessment of adequacy of peritoneal dialysis and other features describing the method of dialysis. Observed were higher mean D/P creatinine values in PET in the group of patients with greater overhydration, but the difference was not statistically significant. The study did find however, statistically significant differences in the values of troponin T and NT-proBNP. Surprisingly, there was no statistically significant difference in arterial blood pressure or the results of imaging studies. Group B also gave higher mean values in the SGA assessment ( $p < 0.007$ ) and lower concentrations of total protein ( $p < 0.001$ ) and albumin ( $p < 0.001$ ) in the serum which is evidence of malnutrition in the group of more overhydrated patients. Surprisingly, the study showed no statistical difference in the presence of inflammation. The study additionally found no statistical significant differences in the values of total cholesterol and its various fractions. Group A had significantly higher concentrations of total calcium in

serum ( $p < 0.04$ ). Also observed was a tendency for higher values of hemoglobin and red blood cell count in the group of overhydrated patients, yet the results were not statistically significant.

The study showed a statistically significant relationship between the hydration status and: age ( $R = 0.25$ ,  $P < 0.04$ ), troponin T ( $R = 0.59$ ,  $p < 0.001$ ) and NT-proBNP ( $R = 0.43$ ,  $p < 0.001$ ) in the serum, the values D / P creatinine in PET ( $R = 0.28$ ,  $p < 0.02$ ) and SGA assessment ( $R = 0.33$ ,  $p < 0.005$ ) and the negative relationship between overhydration and : the value of residual urine ( $R = -0.30$ ,  $p < 0.02$ ) serum parathyroid hormone levels ( $R = -0.24$ ,  $p < 0.05$ ) and total protein concentration ( $R = -0.43$ ,  $p < 0.001$ ) and serum albumin ( $R = -0.54$ ,  $p < 0.001$ ). In the event of overhydration in percentage terms, in addition to the aforementioned dependence also demonstrated a statistically significant inverse correlation between hemoglobin levels ( $R = -0.24$ ,  $p < 0.05$ ) and the number of erythrocytes in the peripheral blood counts ( $R = -0.25$ ,  $p < 0.04$ ).

The results point to the following conclusions: fluid overload assessed by electrical bioimpedance occurs in many patients on peritoneal dialysis (46%) despite the absence of clinical markers in over half of these patients, thus in patients on peritoneal dialysis the method of bioelectrical impedance is a more sensitive way of assessing hydration status than mere clinical evaluation. There is a strong relationship between the state of hydration and the following: the nutritional status (SGA, BCM, albumin and total serum protein), markers of cardiovascular risk (TnT, NT-proBNP) as well as a relationship between hydration status and the following: anemia (hemoglobin, number of erythrocytes). Older age and/or diabetes are potential predisposing factors for the development of overhydration in peritoneal dialysis patients. Peritoneal dialysis patients who are significantly overhydrated ( $>1.1$  L) may have relatively high parameters regarding adequacy of dialysis therapy ( $Kt/V$ , weekly creatinine clearance). A maintained residual diuresis plays an important role in preventing the development of overhydration in patients on peritoneal dialysis.

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266. PubMed PMID: 11904577.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2005 Jun;67(6):2089-100. PubMed PMID: 15882252.
3. Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek. W Rutkowski B, *Nefrologia i leczenie nerkozastępcze Via Medica*, Gdańsk. 2013:110-20.
4. Myśliwiec M, Rydzewska-Rosołowska A. Nowości terapii nerkozastępczej – zalecenia i wytyczne. *Przew Lek*. 2007;2:89-93.
5. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, Czekalski S, Durlik M, Bautembach S. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2007. Gdańsk. Wydawnictwo Drukonsul 2009.
6. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney international*. 2002 Jun;61(6):2165-75. PubMed PMID: 12028457.
7. Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, Shaw JE, Zimmet PZ, Chadban SJ. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney international Supplement*. 2004 Nov(92):S22-4. PubMed PMID: 15485411.
8. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, Keane WF, Collins A, Chen SC, et al. Early detection of kidney disease in community settings: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003 Jul;42(1):22-35. PubMed PMID: 12830453.
9. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003 Jan;41(1):1-12. PubMed PMID: 12500213.
10. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway. *American journal of kidney diseases : the*

official journal of the National Kidney Foundation. 2003 Sep;42(3):466-73. PubMed PMID: 12955674.

11. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney international*. 2003 Apr;63(4):1468-74. PubMed PMID: 12631363.

12. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005 Jun;20(6):1048-56. PubMed PMID: 15814534.

13. Stompór T, Sułowicz W. Zespół Malnutrition- Inflammation- Atherosclerosis (MIA)- istotna przyczyna zwiększonej chorobowości i śmiertelności pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol Dial Pol* 2002;6:65-73.

14. Lichodziejewska-Niemierko M. Podstawy dializy otrzewnowej. W Rutkowski B, *Nefrologia i leczenie nerkozastępcze Via Medica*, Gdańsk 2013:259-73.

15. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 2 The initiation of dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005 Dec;20 Suppl 9:ix3-ix7. PubMed PMID: 16263750.

16. Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek (PChN) – wyzwanie XXI wieku. *Przew Lek*. 2007;2:2.

17. Colombi A. Transpot otrzewnowy. W Colombi A, *Dializa otrzewnowa PZWL*, Warszawa. 1984:17-28.

18. Cameron S. *History of the treatment of renal failure by dialysis*. Oxford University Press Inc. 2002.

19. Ostrowski J, Rutkowski B, Muszytowski M. Unknown Polish pioneers of peritoneal dialysis. *Journal of nephrology*. 2011 May-Jun;24 Suppl 17:S89-92. PubMed PMID: 21614786.

20. Nolph KD, Popovich RP, Moncrief JW. Theoretical and practical implications of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*. 1978;21(3):117-22. PubMed PMID: 673094.

21. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Artificial organs*. 1978 Feb;2(1):84-6. PubMed PMID: 687024.

22. Waniewski J, Heimbürger O, Weryński A, Lindholm B. Aqueous solute concentrations and evaluation of mass transport coefficients in peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1992;7(1):50-6. PubMed PMID: 1316581.
23. Waniewski J, Weryński A, Heimbürger O, Lindholm B. A comparative analysis of mass transport models in peritoneal dialysis. *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs*. 1991 Apr-Jun;37(2):65-75. PubMed PMID: 1854555.
24. Waniewski J, Weryński A, Heimbürger O, Lindholm B. Simple models for description of small-solute transport in peritoneal dialysis. *Blood purification*. 1991;9(3):129-41. PubMed PMID: 1801855.
25. Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *American journal of physiology Renal physiology*. 2005 Mar;288(3):F433-42. PubMed PMID: 15692055.
26. Pietrzak B. Przewodnienie chorych dializowanych otrzewnowo- retencja wody czy sodu? *Forum Nefrologiczne*. 2010;3(1):7-11.
27. Lichodziejewska-Niemierko M, Rutkowski B. Ocena adekwatności i optymalizacja leczenia dializą otrzewnową. W: Rutkowski B (red) *Dializoterapia w praktyce lekarskiej* MAKmedia, Gdańsk. 2006:306-14.
28. Olszowska A, Wańkowicz Z. Biozgodność płynu dializacyjnego w dializie otrzewnowej– ograniczenia i możliwości poprawy. *Pol Merk Lek*. 2008;XXIV(142):364.
29. Cho Y, Johnson DW, Badve SV, Craig JC, Strippoli GF, Wiggins KJ. The impact of neutral-pH peritoneal dialysates with reduced glucose degradation products on clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Kidney international*. 2013 Nov;84(5):969-79. PubMed PMID: 23698236.
30. Shockley TR, Martis L, Tranaeus AP. New solutions for peritoneal dialysis in adult and pediatric patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1999;19 Suppl 2:S429-34. PubMed PMID: 10406559.
31. Garcia-Lopez E, Lindholm B, Tranaeus A. Biocompatibility of new peritoneal dialysis solutions: clinical experience. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2000;20 Suppl 5:S48-56. PubMed PMID: 11229612.
32. Diaz-Buxo J, Clark SC, Ho CH, Jensen LE. New pH-neutral peritoneal dialysis solution, low in glucose degradation products, in a double-chamber bag. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 2010;26:28-32. PubMed PMID: 21348375.

33. Feriani M. Twenty years of bicarbonate solutions. *Contributions to nephrology*. 2012;178:1-5. PubMed PMID: 22652707.
34. Garcia-Lopez E, Lindholm B, Davies S. An update on peritoneal dialysis solutions. *Nature reviews Nephrology*. 2012 Apr;8(4):224-33. PubMed PMID: 22349485.
35. Peritoneal Dialysis: Peritoneal Dialysis in the Treatment of Stage 5 Chronic Kidney Disease. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London 2011.
36. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987;7:138-47.
37. Lichodziejewska-Niemierko M. Ocena właściwości błony otrzewnowej- wskazania grupy European Renal Best Practice 2010. Wolny transport otrzewnowy- postępowanie i rokowanie. *Forum Nefrologiczne*. 2010;3:154-61.
38. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1992;12(1):14-27. PubMed PMID: 1347465.
39. Tranaeus A, Heimbürger O, Lindholm B. Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): diagnostic findings, therapeutic outcome and complications. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1989;9(3):179-90. PubMed PMID: 2488363.
40. Mactier R. Peritonitis is still the achilles' heel of peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2009 May-Jun;29(3):262-6. PubMed PMID: 19458293.
41. Lichodziejewska-Niemierko M. Dializa otrzewnowa. W: Myśliwiec M (red) *Wielka Interna-Nefrologia Medical Tribune*, Warszawa 2009:422-48.
42. Gracia Toledo M, Borrás Sans M, Gabarrell A, Duran J, Fernández Giraldez E. [Risk factors for abdominal hernias in patients undergoing peritoneal dialysis]. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2011;31(2):218-9. PubMed PMID: 21461017. Factores de riesgo para desarrollar hernias abdominales en enfermos en diálisis peritoneal.
43. Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis: the experience in Australia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998 Jan;13(1):154-9. PubMed PMID: 9481732.



44. Hendriks MP, de Sevaux RG, Hilbrands LB. Encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis. *The Netherlands journal of medicine*. 2008 Jul-Aug;66(7):269-74. PubMed PMID: 18663253.
45. Nakao M, Yokoyama K, Yamamoto I, Matsuo N, Tanno Y, Ohkido I, et al. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in long-term peritoneal dialysis: a retrospective observational study. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2014 Feb;18(1):68-73. PubMed PMID: 24499086.
46. Kim YL. Update on mechanisms of ultrafiltration failure. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2009 Feb;29 Suppl 2:S123-7. PubMed PMID: 19270200.
47. Kuzlan M, Pawlaczyk K, Wieczorowska-Tobis K, Korybalska K, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Peritoneal surface area and its permeability in rats. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1997 May-Jun;17(3):295-300. PubMed PMID: 9237292.
48. Pawlaczyk K, Holmes CJ, Czekalski S, Breborowicz A, Lindholm B. Effects of bicarbonate/lactate dialysis solution on the inflammatory response of spontaneous peritonitis in rats undergoing chronic peritoneal dialysis. *Blood purification*. 2009;28(3):200-8. PubMed PMID: 19648739.
49. Breborowicz A, Rodela H, Oreopoulos DG. Toxicity of osmotic solutes on human mesothelial cells in vitro. *Kidney international*. 1992 May;41(5):1280-5. PubMed PMID: 1614042.
50. Liberek T, Topley N, Mistry CD, Coles GA, Morgan T, Quirk RA, et al. Cell function and viability in glucose polymer peritoneal dialysis fluids. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1993;13(2):104-11. PubMed PMID: 8388260.
51. Manuprasert W, Kanchanabuch S, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T. The in vitro toxicity of peritoneal dialysis fluid. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 2011 Sep;94 Suppl 4:S140-7. PubMed PMID: 22043582.
52. Witowski J, Korybalska K, Wisniewska J, Breborowicz A, Gahl GM, Frei U, et al. Effect of glucose degradation products on human peritoneal mesothelial cell function. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000 Apr;11(4):729-39. PubMed PMID: 10752532.

53. Witowski J, Bender TO, Wisniewska-Elnur J, Ksiazek K, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A, et al. Mesothelial toxicity of peritoneal dialysis fluids is related primarily to glucose degradation products, not to glucose per se. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2003 Jul-Aug;23(4):381-90. PubMed PMID: 12968847.
54. Załuska W. Woda jako toksyna mocznicowa? *Forum Nefrologiczne*. 2010;3(1):12-7.
55. Kokot F, Franek E. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. W: Myśliwiec M (red) *Choroby nerek* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa. 2008:12.
56. Salem MM. Pathophysiology of hypertension in renal failure. *Seminars in nephrology*. 2002 Jan;22(1):17-26. PubMed PMID: 11785065.
57. Czekalski S. Cukrzycowa choroba nerek (nefropatia cukrzycowa) i inne choroby nerek w cukrzycy. *Termedia* 2007.
58. Hall JE, Mizelle HL, Brands MW, Hildebrandt DA. Pressure natriuresis and angiotensin II in reduced kidney mass, salt-induced hypertension. *The American journal of physiology*. 1992 Jan;262(1 Pt 2):R61-71. PubMed PMID: 1733341.
59. Książek A, Załuska W, Mozul S. Ocena stanu nawodnienia jako czynnika rokowniczego za pomocą techniki bioimpedancji elektrycznej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Postępy Nauk Medycznych*. 2009;10:789-93.
60. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney international*. 2003 May;63(5):1934-43. PubMed PMID: 12675874.
61. Nakayama M, Kasai K, Imai H, Group TRMS. Novel low Na peritoneal dialysis solutions designed to optimize Na gap of effluent: kinetics of Na and water removal. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2009 Sep-Oct;29(5):528-35. PubMed PMID: 19776046.
62. Wańkiewicz Z. OA, Żelichowski G. Przyczyny i implikacje kliniczne przewodnienia w dializie otrzewnowej. *Pol Merk Lek* 2006;XXI:122-7.
63. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Struijk DG, Gladziwa U, Hoorntje SJ, et al. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function: evidence from a longitudinal study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003 Apr;18(4):797-803. PubMed PMID: 12637651.
64. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition

Monitoring (EuroBCM) study cohort. PloS one. 2011;6(2):e17148. PubMed PMID: 21390320. Pubmed Central PMCID: 3044747.

65. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Erturk S, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney international*. 2001 Aug;60(2):767-76. PubMed PMID: 11473661.

66. Faller B, Lameire N. Evolution of clinical parameters and peritoneal function in a cohort of CAPD patients followed over 7 years. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1994;9(3):280-6. PubMed PMID: 8052436.

67. Krediet RT. Dry body weight: water and sodium removal targets in PD. *Contributions to nephrology*. 2006;150:104-10. PubMed PMID: 16720999.

68. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney international*. 2001 Mar;59(3):1128-33. PubMed PMID: 11231370.

69. Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Annals of internal medicine*. 2003 Jul 15;139(2):105-12. PubMed PMID: 12859160.

70. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004 Jun;43(6):1056-64. PubMed PMID: 15168386.

71. Lo WK. Effect of PD solutions on patient outcome. *Contributions to nephrology*. 2006;150:90-6. PubMed PMID: 16720997.

72. Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, et al. Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003 Sep;14(9):2338-44. PubMed PMID: 12937311.

73. Grzegorzewska AE, Leander M. Upośledzona zdolność ultrafiltracyjna otrzewnej – relacja między badaniami klinicznymi i eksperymentalnymi. *Adv Clin Exp Med* 2004;13:109-15.

74. Davies SJ, Brown B, Bryan J, Russell GI. Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test: a population-based study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official*

publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1993;8(1):64-70. PubMed PMID: 8381939.

75. Thomson GE, Waterhouse K, McDonald HP, Jr., Friedman EA. Hemodialysis for chronic renal failure. Clinical observations. Archives of internal medicine. 1967 Aug;120(2):153-67. PubMed PMID: 4952668.

76. Załuska W. Sucha masa ciała- stary problem, nowe metody. Forum Nefrologiczne. 2011;4(2):100-3.

77. Sinha AD, Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. Seminars in dialysis. 2009 Sep-Oct;22(5):480-2. PubMed PMID: 19744155.

78. Kosiak W, Świętoń D, Czarniak P. Przydatność badania ultrasonograficznego w ocenie stopnia nawodnienia pacjenta. Ultrasonografia. 2008;32:12-4.

79. Natori H, Tamaki S, Kira S. Ultrasonographic evaluation of ventilatory effect on inferior vena caval configuration. The American review of respiratory disease. 1979 Aug;120(2):421-7. PubMed PMID: 475160.

80. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, van Hooff JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1989;4(6):563-8. PubMed PMID: 2507979.

81. Horejs J, Ort J, Nemecek K, Strakova M. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of 'dry weight' in haemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1990;5(3):238. PubMed PMID: 2113657.

82. Chang ST, Chen CL, Chen CC, Hung KC. Clinical events occurrence and the changes of quality of life in chronic haemodialysis patients with dry weight determined by echocardiographic method. International journal of clinical practice. 2004 Dec;58(12):1101-7. PubMed PMID: 15646404.

83. Chang ST, Chen CL, Chen CC, Lin FC, Wu D. Enhancement of quality of life with adjustment of dry weight by echocardiographic measurement of inferior vena cava diameter in patients undergoing chronic hemodialysis. Nephron Clinical practice. 2004;97(3):c90-7. PubMed PMID: 15292685.

84. Charra B, Chazot C. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. Lessons from hemodialysis treatment. *Nephron Physiology*. 2003;93(4):p94-101. PubMed PMID: 12759570.
85. Sakurai T, Ando Y, Masunaga Y, Kusano E, Asano Y. Diameter of the inferior vena cava as an index of dry weight in patients undergoing CAPD. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1996 Mar-Apr;16(2):183-5. PubMed PMID: 9147557.
86. Siritopol D, Hogas S, Voroneanu L, Onofriescu M, Apetrii M, Oleniuc M, et al. Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013 Nov;28(11):2851-9. PubMed PMID: 23828163.
87. Bednarek-Skublewska A, Zaluska W, Ksiazek A. The relationship between serum level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and nutritional status, and inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clinical nephrology*. 2010 Jan;73(1):14-20. PubMed PMID: 20040347.
88. Yashiro M, Watanabe H, Tomita M, Yamadori N, Muso E. Relationship between filtration coefficients of microvasculature and levels of atrial natriuretic peptide or echocardiographic measurements. *Blood purification*. 2005;23(6):431-9. PubMed PMID: 16155375.
89. Armstrong LE. Hydration assessment techniques. *Nutrition reviews*. 2005 Jun;63(6 Pt 2):S40-54. PubMed PMID: 16028571.
90. Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL. Measurement of body fat and hydration of the fat-free body in health and disease. *Metabolism: clinical and experimental*. 1985 Jun;34(6):509-18. PubMed PMID: 3999971.
91. Chan C, McIntyre C, Smith D, Spanel P, Davies SJ. Combining near-subject absolute and relative measures of longitudinal hydration in hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009 Nov;4(11):1791-8. PubMed PMID: 19808228. Pubmed Central PMCID: 2774951.
92. Kraemer M, Rode C, Wizemann V. Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney international*. 2006 May;69(9):1609-20. PubMed PMID: 16501488.
93. Bhatla B, Moore H, Emerson P, Keshaviah P, Prowant B, Nolph KD, et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics, bioimpedance, and dual energy x-ray absorptiometry

in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO journal*. 1995 Jul-Sep;41(3):M442-6. PubMed PMID: 8573842.

94. van Biesen W, Claes K, Covic A, Fan S, Lichodziejewska-Niemierko M, Schoder V, et al. A multicentric, international matched pair analysis of body composition in peritoneal dialysis versus haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013 Oct;28(10):2620-8. PubMed PMID: 24078645.

95. Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P, et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008 Sep;23(9):2965-71. PubMed PMID: 18458032.

96. Ward LC. Bioelectrical impedance validation studies: alternative approaches to their interpretation. *European journal of clinical nutrition*. 2013 Jan;67 Suppl 1:S10-3. PubMed PMID: 23299865.

97. Raimann JG, Zhu F, Wang J, Thijssen S, Kuhlmann MK, Kotanko P, et al. Comparison of fluid volume estimates in chronic hemodialysis patients by bioimpedance, direct isotopic, and dilution methods. *Kidney international*. 2013 Sep 25. PubMed PMID: 24067432.

98. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosity-Westphal A, et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiological measurement*. 2006 Sep;27(9):921-33. PubMed PMID: 16868355.

99. Sipahi S, Hur E, Demirtas S, Kocayigit I, Bozkurt D, Tamer A, et al. Body composition monitor measurement technique for the detection of volume status in peritoneal dialysis patients: the effect of abdominal fullness. *International urology and nephrology*. 2011 Dec;43(4):1195-9. PubMed PMID: 21541804.

100. Davenport A. Does peritoneal dialysate affect body composition assessments using multi-frequency bioimpedance in peritoneal dialysis patients? *European journal of clinical nutrition*. 2013 Feb;67(2):223-5. PubMed PMID: 23249878.

101. Parmentier SP, Schirutschke H, Schmitt B, Schewe J, Herbrig K, Pistrosch F, et al. Influence of peritoneal dialysis solution on measurements of fluid status by bioimpedance spectroscopy. *International urology and nephrology*. 2013 Feb;45(1):229-32. PubMed PMID: 22710970.

102. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001 Jun;16(6):1120-9. PubMed PMID: 11390709.
103. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008 Mar;3(2):505-21. PubMed PMID: 18184879.
104. Pawlaczyk K, Oko A, Lindholm B, Czekalski S. [Malnutrition -- inflammation -- atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with renal failure]. *Polski Merkuriusz Lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2003 Oct;15(88):334-41; discussion 41-3. PubMed PMID: 14974361.
105. Garcia-Lopez E, Carrero JJ, Suliman ME, Lindholm B, Stenvinkel P. Risk factors for cardiovascular disease in patients undergoing peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2007 Jun;27 Suppl 2:S205-9. PubMed PMID: 17556305.
106. Matuszkiewicz-Rowińska J. Kontrowersje na temat zespołu niedożywienie, zapalenie, miażdżyca (MIA) w przewlekłej niewydolności nerek. *Nefrol Dial Pol* 2006;10:88-90.
107. Covic A, Voroneanu L, Locatelli F. Uraemic toxins versus volume and water as the major factor that matters with dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012 Jan;27(1):58-62. PubMed PMID: 22287702.
108. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB, et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation*. 2009 Feb 10;119(5):671-9. PubMed PMID: 19171851. Pubmed Central PMCID: 2773290.
109. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009 May;24(5):1574-9. PubMed PMID: 19131355. Pubmed Central PMCID: 2668965.

110. Raimann J, Liu L, Ulloa D, Kotanko P, Levin NW. Consequences of overhydration and the need for dry weight assessment. *Contributions to nephrology*. 2008;161:99-107. PubMed PMID: 18451664.
111. Cader RA, Ibrahim OA, Paul S, Gafor HA, Mohd R. Left ventricular hypertrophy and chronic fluid overload in peritoneal dialysis patients. *International urology and nephrology*. 2013 Dec 5. PubMed PMID: 24307428.
112. Juan-Garcia I, Puchades MJ, Sanjuan R, Torregrosa I, Solis MA, Gonzalez M, et al. Echocardiographic impact of hydration status in dialysis patients. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2012;32(1):94-102. PubMed PMID: 22240880.
113. Vanholder R, Abou-Deif O, Argiles A, Baurmeister U, Beige J, Brouckaert P, et al. The role of EUTox in uremic toxin research. *Seminars in dialysis*. 2009 Jul-Aug;22(4):323-8. PubMed PMID: 19708975.
114. Garagarza C, Joao-Matias P, Sousa-Guerreiro C, Amaral T, Aires I, Ferreira C, et al. Nutritional status and overhydration: can bioimpedance spectroscopy be useful in haemodialysis patients? *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2013;33(5):667-74. PubMed PMID: 24089158.
115. Espinosa Cuevas MA, Navarrete Rodriguez G, Villeda Martinez ME, Atilano Carsi X, Miranda Alatraste P, Tostado Gutierrez T, et al. Body fluid volume and nutritional status in hemodialysis: vector bioelectric impedance analysis. *Clinical nephrology*. 2010 Apr;73(4):300-8. PubMed PMID: 20353738.
116. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2013 Sep 11. PubMed PMID: 24025647.
117. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A, et al. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011 May;26(5):1708-16. PubMed PMID: 20921295.
118. Vicente-Martinez M, Martinez-Ramirez L, Munoz R, Avila M, Ventura MD, Rodriguez E, et al. Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated with increased extracellular fluid volume. *Archives of medical research*. 2004 May-Jun;35(3):220-4. PubMed PMID: 15163463.
119. Devolder I, Verleysen A, Vijt D, Vanholder R, Van Biesen W. Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients.



Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 2010 Mar-Apr;30(2):208-14. PubMed PMID: 20081049.

120. Avram MM, Fein PA, Borawski C, Chattopadhyay J, Matza B. Extracellular mass/body cell mass ratio is an independent predictor of survival in peritoneal dialysis patients. *Kidney international Supplement*. 2010 Aug(117):S37-40. PubMed PMID: 20671743.

121. Yao YH, Fu CH, Ho SJ, Tsai SH, Ng YY, Chuang CL, et al. Peritoneal dialysis as compared with hemodialysis is associated with higher overhydration but non-inferior blood pressure control and heart function. *Blood purification*. 2012;34(1):40-7. PubMed PMID: 22922709.

122. Papakrivopoulou E, Booth J, Pinney J, Davenport A. Comparison of volume status in asymptomatic haemodialysis and peritoneal dialysis outpatients. *Nephron extra*. 2012 Jan;2(1):48-54. PubMed PMID: 22619667. Pubmed Central PMCID: 3350348.

123. Issad B, Mouquet C, Bitker MO, Allouache M, Baumelou A, Rottembourg J, et al. Is overhydration in CAPD patients a contraindication to renal transplantation? *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 1994;10:68-72. PubMed PMID: 7999867.

124. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Hinojosa-Heredia H, Mendez-Duran A, Cueto-Manzano A, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010 Feb;25(2):551-7. PubMed PMID: 19679559.

125. Cheng LT, Gao YL, Qin C, Tian JP, Gu Y, Bi SH, et al. Volume overhydration is related to endothelial dysfunction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2008 Jul-Aug;28(4):397-402. PubMed PMID: 18556383.

126. Fan S, Sayed RH, Davenport A. Extracellular volume expansion in peritoneal dialysis patients. *The International journal of artificial organs*. 2012 May;35(5):338-45. PubMed PMID: 22466994.

127. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2003 Nov;14(11):2948-57. PubMed PMID: 14569106.

128. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, Panuccio V, Parlongo S, Cutrupi S, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001 Jul;16(7):1459-64. PubMed PMID: 11427641.
129. Marron B, Remon C, Perez-Fontan M, Quiros P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney international Supplement*. 2008 Apr(108):S42-51. PubMed PMID: 18379546.
130. Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F, Ibels L, Keen M, Lindholm B, et al. The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs*. 1991 Oct-Dec;37(4):598-604. PubMed PMID: 1768496.
131. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000 Mar;11(3):556-64. PubMed PMID: 10703680.
132. Misra M, Vonesh E, Van Stone JC, Moore HL, Prowant B, Nolph KD. Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: a comparative analysis of the decline of GFR on dialysis. *Kidney international*. 2001 Feb;59(2):754-63. PubMed PMID: 11168959.
133. Lang SM, Bergner A, Topfer M, Schiffh H. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2001 Jan-Feb;21(1):52-7. PubMed PMID: 11280496.
134. Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney international*. 2002 Sep;62(3):1046-53. PubMed PMID: 12164889.
135. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Lui SF, Li PK, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004 Aug;15(8):2186-94. PubMed PMID: 15284304.
136. Han SH, Lee SC, Ahn SV, Lee JE, Kim DK, Lee TH, et al. Reduced residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007 Sep;22(9):2653-8. PubMed PMID: 17517797.

137. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:1-253.
138. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1999 Jul;14(7):1732-8. PubMed PMID: 10435884.
139. Prasad N, Gupta A, Sinha A, Sharma RK, Saxena A, Kaul A, et al. Confounding effect of comorbidities and malnutrition on survival of peritoneal dialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2010 Nov;20(6):384-91. PubMed PMID: 20226687.
140. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005 Feb 8;111(5):697-716. PubMed PMID: 15699287.
141. Matthie JR. Bioimpedance measurements of human body composition: critical analysis and outlook. *Expert review of medical devices*. 2008 Mar;5(2):239-61. PubMed PMID: 18331184.
142. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood purification*. 2009;27(1):75-80. PubMed PMID: 19169022. Pubmed Central PMCID: 2813803.
143. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1686-744. PubMed PMID: 9118558.
144. Chrzanowski Ł, Gackowski A, Podolec P. Echokardiografia. W Szczeklik A, Tendera M: *Kardiologia Medycyna Praktyczna* Kraków. 2009;1:156-84.
145. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, Group CPDS. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001 Oct;12(10):2158-62. PubMed PMID: 11562415.

146. Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Wang AY, Law MC, Lui SF, et al. Importance of dialysis adequacy in mortality and morbidity of chinese CAPD patients. *Kidney international*. 2000 Jul;58(1):400-7. PubMed PMID: 10886588.
147. Kwan BC, Szeto CC, Chow KM, Law MC, Cheng MS, Leung CB, et al. Bioimpedance Spectroscopy for the Detection of Fluid Overload in Chinese Peritoneal Dialysis Patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2014 Jan 2. PubMed PMID: 24385329.
148. Hur E, Yildiz G, Budak Kose S, Kokturk F, Musayev O, Gungor O, et al. Bioimpedance and echocardiography used interchangeably in volume comparison of dialysis patients. *Hippokratia*. 2012 Oct;16(4):329-34. PubMed PMID: 23935312. Pubmed Central PMCID: 3738607.
149. Tang W, Xue T, Lu XH, Luo YJ, Wang T. Factors contributing to formation of edema in volume overloaded continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2011 Mar-Apr;31(2):160-7. PubMed PMID: 21282372.
150. Guo Q, Yi C, Li J, Wu X, Yang X, Yu X. Prevalence and risk factors of fluid overload in Southern Chinese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *PloS one*. 2013;8(1):e53294. PubMed PMID: 23341936. Pubmed Central PMCID: 3544813.
151. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2014 Mar;85(3):703-9. PubMed PMID: 24025647.
152. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002 May;13(5):1307-20. PubMed PMID: 11961019.
153. Remon C, Quiros PL, Perez Banasco V, Toran D, Tejuca F, Merino MJ, et al. [Report of the Andalusian registry of patients with end stage renal disease in treatment with peritoneal dialysis: period 1999-2004]. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2006;26(1):45-55. PubMed PMID: 16649425. Informe del registro de pacientes con insuficiencia renal cronica en tratamiento con dialisis peritoneal de Andalucia: periodo 1999-2004.
154. Matsuda A, Matsumura O, Ogawa T, Tayama Y, Motojima M, Maeda T, et al. Contribution of residual renal function on peritoneal solute transport in dialysis patients. *American journal of nephrology*. 2010;32(3):187-93. PubMed PMID: 20639626.

155. Wang AY, Lam CW, Wang M, Chan IH, Lui SF, Zhang Y, et al. Diagnostic potential of serum biomarkers for left ventricular abnormalities in chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009 Jun;24(6):1962-9. PubMed PMID: 19237403.
156. Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Kidney international*. 2002 Aug;62(2):639-47. PubMed PMID: 12110029.
157. Perez-Flores I, Coronel F, Cigarran S, Herrero JA, Calvo N. Relationship between residual renal function, inflammation, and anemia in peritoneal dialysis. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis*. 2007;23:140-3. PubMed PMID: 17886621.
158. Teruel-Briones JL, Fernandez-Lucas M, Rivera-Gorrin M, Ruiz-Roso G, Diaz-Dominguez M, Rodriguez-Mendiola N, et al. Progression of residual renal function with an increase in dialysis: haemodialysis versus peritoneal dialysis. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2013;33(5):640-9. PubMed PMID: 24089155.
159. Cnossen TT, Konings CJ, Fagel WJ, van der Sande FM, van Geel K, Leunissen KM, et al. Fluid state and blood pressure control: no differences between APD and CAPD. *ASAIO journal*. 2012 Mar-Apr;58(2):132-6. PubMed PMID: 22370683.
160. Davenport A, Willicombe M. Comparison of fluid status in patients treated by different modalities of peritoneal dialysis using multi-frequency bioimpedance. *The International journal of artificial organs*. 2009 Nov;32(11):779-86. PubMed PMID: 20020409.
161. Asghar RB, Green S, Engel B, Davies SJ. Relationship of demographic, dietary, and clinical factors to the hydration status of patients on peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2004 May-Jun;24(3):231-9. PubMed PMID: 15185771.
162. Davenport A. Changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide correlate with fluid volume changes assessed by bioimpedance in peritoneal dialysis patients. *American journal of nephrology*. 2012;36(4):371-6. PubMed PMID: 23051933.
163. Papakrivopoulou E, Lillywhite S, Davenport A. Is N-terminal probrain-type natriuretic peptide a clinically useful biomarker of volume overload in peritoneal dialysis patients? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012 Jan;27(1):396-401. PubMed PMID: 21765049.

164. Park J, Chung HC, Kim MS, Kim SJ, Chang JW, Lee JS. Relationship between extracellular water fraction of total body water estimated by bioimpedance spectroscopy and cardiac troponin T in chronic haemodialysis patients. *Blood purification*. 2009;28(1):61-8. PubMed PMID: 19346743.
165. Lee JA, Kim DH, Yoo SJ, Oh DJ, Yu SH, Kang ET. Association between serum n-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration and left ventricular dysfunction and extracellular water in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2006 May-Jun;26(3):360-5. PubMed PMID: 16722030.
166. Caliskan Y, Ozkok A, Akagun T, Alpay N, Guz G, Polat N, et al. Cardiac biomarkers and noninvasive predictors of atherosclerosis in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney & blood pressure research*. 2012;35(5):340-8. PubMed PMID: 22473007.
167. Io H, Ro Y, Sekiguchi Y, Shimaoka T, Inuma J, Hotta Y, et al. Cardiac function and structure in longitudinal analysis of echocardiography in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2010 May-Jun;30(3):353-61. PubMed PMID: 20338970.
168. Gangji AS, Brimble KS, Margetts PJ. Association between markers of inflammation, fibrosis and hypervolemia in peritoneal dialysis patients. *Blood purification*. 2009;28(4):354-8. PubMed PMID: 19729905.
169. Baragetti A, Norata GD, Sarcina C, Rastelli F, Grigore L, Garlaschelli K, et al. High density lipoprotein cholesterol levels are an independent predictor of the progression of chronic kidney disease. *Journal of internal medicine*. 2013 Sep;274(3):252-62. PubMed PMID: 23607805.
170. Altaf A, Halim A, Khan DA, Khalid M, Fatima Tuz Z, Saif I. Assessment of lipid dysfunction in patients on maintenance haemodialysis. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2007 Oct-Dec;19(4):32-6. PubMed PMID: 18693593.
171. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004 Jan 28;291(4):451-9. PubMed PMID: 14747502.
172. Kagan A, Elimalch E, Lemer Z, Fink A, Bar-Khayim Y. Residual renal function affects lipid profile in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 1997 May-Jun;17(3):243-9. PubMed PMID: 9237284.

## 10. ANEKS

### 10.1. Załącznik 1.

Kwestionariusz SGA.

Skala ocen	1	2	3	4	5	OCENA
BADANIE PODMIOTOWE						
Zmiana masy w ostatnich 6 miesiącach	brak lub wzrost	<5%	5 - 10%	10-15%	> 15%	
Przyjmowanie pokarmów	normalne	suboptymalne, pok. stałe	dieta płynna	płynna niskokaloryczna	głodzenie	
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	brak	nudności	wymioty	biegunka	brak łąknienia	
Inwalidyzacja związana z niedożywieniem	brak	poza domem	trudności w codziennym życiu	mała aktywność	w zakresie krzesła / łóżka	
Choroby współistniejące	brak	niewielkie	istotne lub wiek > 75 lat	ciężkie	bardzo ciężkie lub mnogie	
BADANIE PRZEDMIOTOWE						
Zmniejszenie tkanki tłuszczowej	brak		mierne		ciężkie	
Zmniejszenie masy mięśniowej	brak		mierne		ciężkie	
OCENA ŁĄCZNA						

(Na podstawie: Kalantar-Zadeh K., Kleiner M., Dunne E., et al.: A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jul;14(7):1732-1738)

## 10.2. Spis tabel i rycin.

### Tabele:

Tabela 1. Stadia przewlekłej choroby nerek.

Tabela 2. Skład standardowego płynu dializacyjnego.

Tabela 3. Rodzaje transportu przezotrzewnowego.

Tabela 4. Najczęstsze powikłania dializy otrzewnowej.

Tabela 5. Badanie pilotażowe nad wpływem obecności płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej na wyniki uzyskane w badaniu BCM.

Tabela 6. Zakres wartości referencyjnych w badaniu echokardiograficznym.

Tabela 7. Wyniki badania metodą bioimpedancji elektrycznej

Tabela 8. Charakterystyka badanych podgrup.

Tabela 9. Charakterystyka metody dializoterapii.

Tabela 10. Wyniki badań obrazowych w obu grupach.

Tabela 11. Wartości ciśnienia tętniczego i liczby stosowanych leków hipotensyjnych.

Tabela 12. Wykładniki stanu odżywienia w badaniu BCM.

Tabela 13. Markery stanu zapalnego w grupach badanych.

Tabela 14. Gospodarka lipidowa.

Tabela 15. Gospodarka wapniowo-fosforanowa.

Tabela 16. Morfologia krwi obwodowej.

Tabela 17. Stężenia elektrolitów w surowicy w obu grupach.

Tabela 18. Parametry biochemiczne.

### Ryciny:

Ryc. 1. Badanie z użyciem aparatu BCM Fresenius Medical Care (Niemcy).

Ryc. 2. Przewodnienie (L) w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej w obu podgrupach.



- Ryc. 3. Przewodnienie (%) w ocenie metodą bioimpedancji elektrycznej w obu grupach badanych.
- Ryc. 4. Wartości ECW w obu grupach badanych.
- Ryc. 5. Wartości TBW w obu grupach badanych.
- Ryc. 6. Wartości ICW w obu grupach badanych.
- Ryc. 7. Przyczyny rozwoju PChN w obu grupach badanych.
- Ryc. 8. Wartości diurezy resztkowej w podgrupach badanych.
- Ryc. 9. Rodzaje transportu otrzewnowego w obu grupach.
- Ryc. 10. Wartości stężenia w surowicy troponiny T w obu grupach badanych.
- Ryc. 11. Wartości stężenia w surowicy NT-proBNP w obu grupach badanych.
- Ryc. 12. Wartości SGA w grupach badanych.
- Ryc. 13. Stężenia białka całkowitego w surowicy w obu grupach badanych.
- Ryc. 14. Stężenie albumin w surowicy w obu grupach badanych.
- Ryc. 15. Zależność między wiekiem a stanem nawodnienia.
- Ryc. 16. Zależność między stanem nawodnienia a stężeniem troponiny T w surowicy.
- Ryc. 17. Zależność między stanem nawodnienia a stężeniem NT-proBNP w surowicy.
- Ryc. 18. Zależność między wartościami D/P kreatyniny w badaniu PET a stanem nawodnienia organizmu.
- Ryc. 19. Zależność między stanem nawodnienia a oceną SGA
- Ryc. 20. Zależność między diurezą resztkową a stanem nawodnienia.
- Ryc. 21. Zależność między stanem nawodnienia a stężeniem parathormonu.
- Ryc. 22. Zależność między stanem nawodnienia a stężeniem białka całkowitego i albumin w surowicy.
- Ryc. 23. Zależność między stanem nawodnienia a wartościami stężenia hemoglobiny.
- Ryc. 24. Zależność między stanem nawodnienia a liczbą erytrocytów.

Ryc. 25. Zależność między diurezą resztkową a wartościami Kt/V.

Ryc. 26. Zależność między diurezą resztkową a tygodniowym klirensiem kreatyniny.

Ryc. 27. Zależność między diurezą resztkową a stężeniem TnT w surowicy.

Ryc. 28. Zależność między diurezą resztkową a stężeniem NT-proBNP w surowicy.

Ryc. 29. Zależność między diurezą resztkową a liczbą erytrocytów.

Ryc. 30. Zależność między diurezą resztkową a stężeniem hemoglobiny.