



Wojciech Załuska

Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Woda jako toksyna mocznicowa?

Water as a uraemic toxin?

ABSTRACT

According to the classic definition based on physico-chemical properties, uraemic toxins are substances with a defined molecular mass which accumulate in the body as a result of reduced glomerular filtration and which can be removed by dialysis or alternative methods. Water is an integral substance accounting, on average, for 60% of the body mass, which determines the maintenance of a constant internal environment in the human body. In simplified terms, water is a substance which accumulates in excess in the intravascular and interstitial spaces and causes very

dangerous sequelae in the form of peripheral oedema, pulmonary oedema and hypertension. It should be removed to ensure normovolaemia. For these reasons it should be regarded as a uraemic toxin. In everyday clinical practice the patient's water balance should be meticulously monitored by clinical examination, imaging studies (X-ray, computed tomography) and methods of water compartment evaluation (TBW, ECW, ICW) with electric bioimpedance generating the greatest interest among the researchers.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 1, 12–17

Key words: water, uraemic toxin, end-stage renal disease

POJĘCIE TOKSYNY (TOKSEMII) MOCZNICOWEJ (KLASYCZNE)

Mocznica jako zespół metaboliczny (*uremic syndrome*) wiąże się z uszkodzeniem wielonarządowym związanym z retencją substancji, które w warunkach fizjologii (prawidłowej funkcji nerek) są usuwane z moczem lub metabolizowane w nerkach. Wraz z postępującą utratą filtracji kłębuszkowej w przebiegu przewlekłej choroby nerek dochodzi do kumulacji substancji określanych jako mocznicowe produkty retencji (*uremic retention solutes*), a jeżeli charakteryzują się one aktywnością biologiczną, stają się toksynami mocznicowymi. Według klasycznego podziału opartego na charakterystyce fizykochemicznej toksyn mocznicowych, które warunkują możliwości usuwania tych substancji w czasie zabiegu dializy lub technik alternatywnych, wyróżnia się 3 grupy toksyn mocznicowych:

- 1) substancje rozpuszczalne w wodzie o niskiej masie cząsteczkowej (*small water soluble compounds*) (poniżej 500 Da), których klasycznymi przykładami są mocznik oraz kreatynina [relatywnie łatwo usuwane w czasie hemodializy (HD, *hemodialysis*) z dobrze poznaną kinetyką];
- 2) tak zwane średnie cząsteczki (*middle molecules*), o masie cząsteczkowej powyżej 500 Da, do których zalicza się β -2 mikroglobulinę. Te substancje można usuwać, stosując błony dializacyjne charakteryzujące się obecnością porów adekwatnej wielkości (strategie, *high-flux*);
- 3) substancje białkowe, z których większość charakteryzuje się niską masą cząsteczkową, lecz niektóre odpowiadają charakterystyce średnich cząsteczek (np. leptyna czy cytokiny); typowymi przedstawicielami tej grupy toksyn mocznicowych są fenole i indole; te substancje bardzo trudno się usuwa, stosując

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Wojciech T. Załuska
Katedra i Klinika Nefrologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin
tel.: (81) 724 53 37, faks: (81) 724 53 37
e-mail: wtzaluska2@poczta.onet.pl

klasyczne strategie dializacyjne (z włączeniem hemodializy *high-flux*).

Grupa inicjatywna *European Uremic Toxin Work Group*, stworzona w 2003 roku [1], w sposób kompleksowy podeszła do zagadnienia klasyfikacji i roli toksyn mocznicowych.

WODA JAKO TOKSYNA MOCZNICOWA

Woda jest integralną substancją stanowiącą przeciętnie 60% masy ciała człowieka, która warunkuje utrzymanie stałości środowiska wewnętrznego organizmu ludzkiego. Niezbędnym czynnikiem utrzymania stałości środowiska na poziomie komórkowym, tkanekowym czy jest narządowym utrzymanie odpowiedniej objętości wody w aspekcie składu i osmolarności płynów ustrojowych. Określana jako całkowita woda ustroju (TBW, *total body water*) przestrzeń jest zawarta w 2/3 we wnętrzu komórek (ICW, *intracellular compartment*) oraz w kompartmentie zewnątrzkomórkowym (ECW, *extracellular compartment*), stanowiącym około 1/3 całkowitej wody ustroju. Na wodę znajdującą się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej składa się płyn pozakomórkowy pozanaczyniowy (śródmiażdżowy) oraz płyn pozakomórkowy śródnaczyniowy. Optymalna regulacja wolemii jest uzależniona od takich czynników, jak: podaż płynowa (wody) w diecie, stopień jej eliminacji przez nerki, wielkość utraty wody pozanerkowej, wielkość produkcji wody endogennej (woda oksydacyjna powstała w wyniku przemiany węglowodanów, tłuszczów i białek) oraz wytwarzania hormonu antydiuretycznego, w zależności od osmolalności osocza i innych modulatorów hormonalnych, takich jak: aldosteron, czynniki natiuretyczne, kininy, prostoglandyny. Wielkość wolemii w przestrzeni zewnątrzkomórkowej (ECW) zależy od podaży sodu i bilansu wodnego i wpływa na objętość krwi krążącej, która determinuje wartości ciśnienia systemowego, a w konsekwencji poprzez wielkości powrotu żylnego ciśnienia tętniczego określa objętość wyrzutową, pierwszy komponent układu regulacji ciśnienia tętniczego. Wodę gromadzącą się w nadmiarze w organizmie pacjenta z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek na skutek upośledzenia mechanizmu jej wydalania w nerkach wraz z elektrolitami należy w odpowiednim czasie usuwać przez interwencję farmakologiczną z zastosowaniem diuretyków pętlowych, a w okresie rozpoczęcia dializoterapii — eliminować drogą kontrolowanej ultrafiltracji [2]. **Woda, w uproszczonym ujęciu, jest substancją,**

która, gromadząc się w nadmiarze w przestrzeni śródnaczyniowej oraz śródmiażdżowej, powoduje bardzo groźne następstwa w postaci obrzęku tkanek obwodowych i płuc, nadciśnienia tętniczego. Należy ją usuwać w celu zapewnienia normowolemii. Dlatego powinno się ją uważać za klasyczną toksynę mocznicową.

METODY KLINICZNE, OSZACOWANE I MIERZALNE OZNACZANIA WOLEMII (STANU NAWODNIENIA)

Metody klinicznej oceny normowolemii u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (leczonych dializami) opierają się na uzyskaniu tak zwanej suchej czy oczekiwanej masy ciała.

Według większości badaczy tego zjawiska, pacjenci osiągają prawidłowy stan nawodnienia, jeżeli uzyskają najniższą możliwą masę ciała po hemodializie bez istotnych powikłań w czasie dializy, bez hipotonii śródodializacyjnej oraz symptomów klinicznych hipo- lub hiperwolemii [3, 4]. Metody izotopowe z użyciem znakowanego tlenu (^{18}O) lub tlenku deuterium ($2\text{H}_2\text{O}$) do oceny całkowitej wody ustroju oraz izotopu $^{35}\text{SO}_4$ w celu oceny wielkości przestrzeni zewnątrzkomórkowej uważa się za „złoty standard” w ocenie stanu nawodnienia u osób zdrowych, natomiast z powodu inwazyjności i wysokich kosztów nie można ich stosować w codziennej praktyce klinicznej [5]. W ilościowej ocenie całkowitej wody ustroju za pomocą wzorów matematycznych (Watson), nie uwzględnia się istotnych zmian w proporcji masy tłuszczowej do masy wolnej od tłuszczu w populacji pacjentów z rozpoznaniem schyłkowej niewydolności nerek [6]. Interesującym badaniem była ultrasonograficzna ocena średnicy żyły głównej dolnej oraz jej zmian w różnych fazach oddechowych, która straciła na znaczeniu, ponieważ mimo dodatniej korelacji z wielkością ultrafiltracji i parametrami hemodynamicznymi, a także łatwości w użyciu, jest ograniczona błędem pomiaru wynikającym z doświadczenia osoby badającej oraz występujących w populacji różnic w wielkości żyły głównej dolnej [7]. Za pomocą technik opierających się na ciągłym pomiarze wielkości hemoglobiny, hematokrytu lub całkowitego stężenia białka w surowicy (BVM, *Fresenius Medical Care* czy *Criteline, Riverdale Utah*) monitoruje się relatywne zmiany objętości osocza (RBV, *relative blood volume*) w czasie, ale nie ocenia się aktualnej całkowitej objętości osocza. Interpretując zmiany RBV podczas dializy, należy brać pod uwagę takie czynniki, jak: podaż posiłków w czasie HD, zmiany pozycji ciała,

» Za pomocą technik opierających się na ciągłym pomiarze wielkości hemoglobiny, hematokrytu lub całkowitego stężenia białka w surowicy monitoruje się relatywne zmiany objętości osocza w czasie, ale nie ocenia się aktualnej całkowitej objętości osocza «

działanie leków wpływających na układ sercowo-naczyniowy oraz dużą zmienność osobniczą w populacji pacjentów dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Na przykład niektórzy pacjenci z łatwością tolerują 20% zmian RBV, natomiast inni mogą nie tolerować nawet niewielkich zmian. Dotyczy to z reguły osób starszych, chorych na cukrzycę, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz zastoinową niewydolnością serca [8, 9].

Metoda absorpcjometrii wiązek promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych energiach (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*), tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny (nawodnienie tkanki płucnej) charakteryzują się precyzją w ocenie, ale nie można ich wielokrotnie stosować u pacjentów dializowanych (koszty, inwazyjność).

Poszukiwanie biochemicznych markerów oznaczanych w surowicy krwi, takich jak przedsiolkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*), cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), kostne białko morfogeniczne (BMP, *bone morphogenic protein*), neuropeptyd Y czy adrenomodulina, nie przyniosło oczekiwanych efektów [10].

Metoda bioimpedancji elektrycznej zyskuje coraz większe znaczenie z powodu braku inwazyjności, relatywnej prostoty wykonania oraz coraz lepszej walidacji w stosunku do standardowych procedur.

METODA (WIELOCZĘSTOTLIWOŚCIOWEJ) BIOIMPEDANCJI ELEKTRYCZNEJ W OCENIE PARAMETRÓW STANU NAWODNIENIA. WALIDACJA METODY W PORÓWNANIU ZE „ZŁOTYMI STANDARDAMI” I DOWODY NA PRAKTYCZNE ZASTOSOWANIE

Metoda ta opiera się na dielektrycznej teorii przewodności elektrycznej przez ciała mieszane i emulgowane. Na podstawie tej teorii prąd zmienny o niskich częstotliwościach nie może przeniknąć błony komórkowej, natomiast osiągnie przestrzeń zewnątrzkomórkową. Przy zastosowaniu wysokich częstotliwości (do 500 kHz) błona komórkowa przepuszcza prąd zmienny. 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, takie jak: wielkość całkowitej wody ustroju (TBW, *total body water*) wielkość ECW oraz wielkość

przestrzeni wewnątrzkomórkowej (ICW, *intracellular water*). W większości doniesień opisyje się metodę pomiaru bioimpedancji całego ciała ludzkiego (WBIA, *whole body bioimpedance*), która opiera się na umieszczeniu elektrod na dłoni oraz stopie, jednak znacznie dokładniejsza jest ocena poszczególnych segmentów ciała ludzkiego (eliminuje efekt ortostatyczny w czasie pomiaru) [11, 12]. W badaniach Zhu i wsp. stwierdzono większą dokładność techniki segmentalnej bioimpedancji elektrycznej, gdy sumaryczny pomiar z poszczególnych segmentów ciała ludzkiego (kończyny, tułów) jest niezależny od wpływu wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) na pomiar pojemności przestrzeni pozakomórkowej (ECV, *extracellular volume*) u pacjentów dializowanych [12]. Metodę bioimpedancji elektrycznej poddano bardzo precyzyjnej walidacji w stosunku do „złotych standardów” [takich jak: tlenek deuterium, jodek bromu, DEXA, potas całkowity (TBP, *total body potassium*), pletysmografia] oznaczania przestrzeni wodnych w modelu wieloprzedziałowym, w badaniu wykonanym u ponad 500 osób zdrowych i pacjentów dializowanych, a współczynnik R^2 w tych badaniach wynosił 0,76–0,90 [13, 14]. Kolejnym przełomem w praktycznym zastosowaniu bioimpedancji elektrycznej w codziennej praktyce w celu oszacowania masy ciała stał się model zaproponowany przez Wabela i wsp. [15], oparty na ocenie różnicy stanu nawodnienia ECV mierzonego wielkością przewodnienia lub odwodnienia (ΔOH) w korelacji z wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego. Wartości referencyjne ΔOH uzyskano na podstawie pomiaru bioimpedancyjnego wieloczęstotliwościowego (BIS, *bioimpedance spectroscopy*) w populacji 1247 osób rasy kaukaskiej. Za pomocą wartości referencyjnych w grupie kontrolnej (region N) określa się wielkość ΔOH od $-1,1$ L do $+1,1$ L (zakres między 10. a 90. percentylem). Na podstawie badań przeprowadzonych w populacji ponad 500 pacjentów leczonych hemodializami, pochodzących z centrów dializacyjnych Niemiec, Czech oraz Polski (Klinika Nefrologii UM w Lublinie), określono przedziały zawarte w tym modelu (BCM, *body composition monitoring*), reprezentujące zależność między wielkością ΔOH a ciśnieniem tętniczym skurczowym w następujących przedziałach: przedział I; RR skurczowe > 140 mm Hg oraz $\Delta OH > 2,5$, przedział I-II (przejściowy); RR skurczowe > 150 mm Hg oraz $\Delta OH > 1,1 < 2,5$ L, przedział II; RR skurczowe > 150 mm Hg oraz $\Delta OH \pm 1,0$ l (normowolemia), przedział III; RR skurczowe

< 140 mm Hg oraz $\Delta\text{OH} \pm 1,0 \text{ L}$ (normowolemia), przedział IV; RR skurczowe < 140 mm Hg oraz $\Delta\text{OH} > 2,5 \text{ l}$ (znaczna hiperwolemia) [15]. Bardzo ciekawym spostrzeżeniem był fakt występowania w 10% badanej populacji znacznej hiperwolemii przy prawidłowym ciśnieniu tętniczym. Wabel i wsp. podali wstępne dane ponad 1500 pacjentów z 22 europejskich ośrodków dializacyjnych (średni wiek: 68 ± 14 lat, BMI: $26,8 \pm 5,4$ oraz ciśnienie tętnicze skurczowe 141 ± 24 mm Hg). U ponad 25% osób stwierdzono wielkość przewodnienia (w stosunku do normowolemii, model BMC) powyżej 2,5 l. Ponadto stwierdzono, że w tej grupie znacznie przewodnionych pacjentów u 38% występowały prawidłowe wartości ciśnienia skurczowego poniżej 140 mm Hg [16].

WPLYW STANU NAWODNIENIA (HIPERWOLEMII) NA WSKAŹNIKI ŚMIERTELNOŚCI W POPULACJI PACJENTÓW DIALIZOWANYCH (HEMODIALIZA I DIALIZA OTRZEWNOWA)

W wielu badaniach wskazuje się na wpływ przewodnienia, określanego poprzez regularne zwiększenie masy ciała powyżej zakładanych norm (2,5 kg wzrost masy ciała lub 3,5% masy należnej w okresie między dializami) [17, 18]. W analizie dokonanej w ramach *The Swedish Dialysis DataBase and The Swedish Renal Registry of Active Treatment of Uremia*, obejmującej 4498 pacjentów hemodializowanych (9693 sesji dializacyjnych) w latach 2002–2006, scharakteryzowano pacjentów w aspekcie zwiększenia masy ciała jako 3,5% należnej masy ciała w okresie między dializami. Autorzy stwierdzili, że u 30% pacjentów masa ciała zwiększyła się ponad 3%, a u 5% — ponad 5,7%. Ze względu na duże zwiększenie masy ciała zastosowano wyższą ultrafiltrację — powyżej 10 ml/h/kg. W tej obserwacji pacjenci przewodnieni charakteryzowali się młodym wiekiem, relatywnie niskim BMI oraz wyższym ciśnieniem tętniczym [19]. Interwencja w postaci zmniejszenia nadmiernego zwiększenia masy ciała istotnie wpłynęła na wskaźniki śmiertelności w badanej populacji pacjentów. W badaniu wieloośrodkowym, przeprowadzonym przez Wizemann i wsp., u 269 hemodializowanych pacjentów stwierdzono znacznie wyższą śmiertelność w grupie pacjentów, u których indeks przewodnienia ΔOH , oceniany w modelu bioimpedancyjnym BCM, wyniósł powyżej 2,5 l [20]. Pacjentów tych obserwowano przez 3,5 roku.

W badaniu Kalanter-Zadeh i wsp. w 2-letniej obserwacji, obejmującej 34 107 hemodializowanych pacjentów (*Circulation* 2009), u których zwiększenie masy ciała wyniosło powyżej 0,5 kg poddializacyjnej suchej masy ciała (w przedziale 0,5–4,0 kg), stwierdzono zależności między wielkością zwiększenia masy ciała a ryzykiem zgonu z wszystkich przyczyn (analogicznie jak u pacjentów z rozpoznaniem niewydolności krążenia). W dodatkowych analizach większy wzrost masy ciała korelował z wyższymi parametrami odżywienia (albumina, BMI) i dotyczył głównie młodszych pacjentów (mężczyzn), u których rozpoznano cukrzycę [21].

W populacji pacjentów leczonych za pomocą ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CAPD, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*) wykazano również wpływ przewodnienia na ryzyko zgonu [22]. W badaniu opublikowanym przez Davisona w *CJASN* w 2009 roku nie stwierdzono istotnych różnic w stanie nawodnienia (ECW za pomocą BIS) u pacjentów leczonych manualną CAPD oraz z zastosowaniem cyklera [23].

WPLYW PRZEWODNIENIA NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY. PODSUMOWANIE

Wielkość wolemii w przestrzeni zewnątrzkomórkowej (ECW) jest zdeterminowana wielkością podaży sodu i bilansu wodnego oraz wpływa na objętość krwi krążącej, determinującej wielkości ciśnienia systemowego, a w konsekwencji poprzez wielkości powrotu żylnego ciśnienia tętniczego, określając objętości wyrzutowej serca, stanowi pierwszą komponentę układu regulacji ciśnienia tętniczego. Stan długo utrzymującej się przewlekłej retencji płynowej (przewodnienia) wpływa na przerost lewej komory mięśnia sercowego, powoduje niewydolność serca oraz rzutuje na rozwój objętościowo-zależnego nadciśnienia tętniczego. Przewodnienie sprzyja rozwojowi procesu zapalnego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (korelacja między czynnikami prozapalnymi a stanem przewodnienia) [24]. Przewodnienie może powodować znaczne obniżenie wielkości hematokrytu oznaczanego w surowicy krwi przed hemodializą, a kontrola ECW wpływa na istotny jego wzrost [25].

W podobnym mechanizmie jak niewydolność serca, hiperwolemia jest bardzo istotnym czynnikiem ryzyka zgonu u pacjentów z rozpoznaniem schyłkowej niewydolności nerek w stadium IV–V, włączając pacjentów le-

►►Przewodnienie sprzyja rozwojowi procesu zapalnego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek◄◄

czonych hemodializą, dializą otrzewnową oraz po przeszczepieniu nerki [26]. W codziennej praktyce klinicznej należy wnikliwie ocenić stan nawodnienia z zastosowaniem badania klinicznego, badań obrazowych (zdję-

cie RTG, tomografia komputerowa) oraz metody oceny wielkości przedziałów wodnych (TBW, ECW, ICW), z których największe zainteresowanie budzi wśród badaczy bioimpedancja elektryczna.

STRESZCZENIE

Według klasycznej definicji opartej na charakterystyce fizykochemicznej, toksyny mocznicowe to substancje o określonej masie cząsteczkowej, gromadzone w organizmie w związku z ubytkiem filtracji kłębuszkowej, które można usuwać w czasie zabiegu dializy lub technik alternatywnych. Woda jest integralną substancją stanowiącą przeciętnie 60% masy ciała człowieka, warunkującą utrzymanie stałości środowiska wewnętrznego organizmu ludzkiego. Woda, w uproszczonym ujęciu, jest substancją, która gromadząc się w nadmiarze w przestrzeni śródnaczyniowej oraz śródmiąższowej, powoduje

bardzo groźne następstwa w postaci obrzęku tkanek obwodowych i płuc, nadciśnienia tętniczego. Należy ją usuwać w celu zapewnienia normowolemii. Dlatego powinno się ją uważać za klasyczną toksynę mocznicową. W codziennej praktyce klinicznej należy wnikliwie kontrolować stan nawodnienia z zastosowaniem badania klinicznego, badań obrazowych (zdjęcie RTG, tomografia komputerowa) oraz metod oceny wielkości przedziałów wodnych (TBW, ECW, ICW), z których największe zainteresowanie budzi wśród badaczy bioimpedancja elektryczna.

Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 1, 12–17

Słowa kluczowe: woda, toksyna mocznicowa, schyłkowa niewydolność nerek

Piśmiennictwo

1. Vanholder R., Abou-Deif O., Argiles A. i wsp. The role of EUTox in uremic toxin research. *Semin. in Dial.* 2009; 22: 323–328.
2. Kokot F., Franek E. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. W: Myśliwiec M. (red.). *Choroby nerek*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 12.
3. Wizemann V., Schilling M. Dilemma of assessing volume state—the use and the limitations of a clinical score. *Nephrol. Dial. Transpl.* 1995; 10: 2114–2117.
4. Jaeger J.Q., Mehta R.L. Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 392–403.
5. Kraemer M., Rode C., Wizemann V. Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 69: 1609–1620.
6. Watson P.E., Watson I.D., Batt R.D. Total body water volumes for adult males, and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; 33: 27–39.
7. Charra B., Chazot C. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. Lessons from hemodialysis treatment. *Nephron. Physiol.* 2003; 93: 94–101.
8. Daselaar J.J., Huisman R.M., De Jong P.E., Franseen C.F.M. Measurement of relative blood volume changes during hemodialysis: merits and limitations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 2043–2049.
9. Reddan D.N., Szczech L.A., Hasselblad V. i wsp. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2162–2169.
10. Bednarek-Skublewska A., Zaluska W., Ksiązek A. The relationship between serum level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and nutritional status, and inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2010; 73: 14–20.
11. Matthie J.R. Bioimpedance measurements of human body composition: critical analysis and outlook. *Expert. Rev. Med. Devices.* 2008; 5: 239–261.
12. Zhu F., Leonard E.F., Levin N.W. Extracellular fluid redistribution during hemodialysis: bioimpedance measurement and model. *Physiol. Meas.* 2008; 29: S491–S501.
13. Chamney P.W., Wabel P., Moissl U.M. i wsp. Whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 80–89.
14. Moissl U.M., Wabel P., Chamney P.W. i wsp. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol. Meas.* 2006; 27: 921–933.
15. Wabel P., Moissl U., Chamney P. i wsp. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 9: 2965–2971.
16. Wabel P., Chamney P., Moissl U., Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif.* 2009; 27: 75–80.
17. Lopez-Gomez J.M., Villaverde M., Jofre R., Rodriguez-Benitez P., Perez-Garcia R. Interdialytic weight gain as a marker of blood pressure, nutrition, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int. Suppl.* 2005; 67: S63–S68.
18. Stegmayr B.G., Brannstrom M., Bucht S. i wsp. Minimized weight gain between hemodialysis contributes to a reduced risk of death. *Int. J. Artif. Organs.* 2006; 29: 675–680.
19. Linberg M., Prütz K.G., Linberg P. i wsp. Interdialytic weight gain and ultrafiltration rate in hemodialysis: Lessons about fluid adherence from a national registry of clinical practice. *Hemodialysis Intern.* 2009; 13: 181–188.

20. Wizemann V., Wabel P., Chamney P., Zaluska W. i wsp. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1574–1579.
21. Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., Kovesdy C.P. i wsp. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation* 2009; 119: 671–679.
22. Paniagua R., Ventura M.D., Avila-Diaz M. i wsp. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009 doi: 10.1093/ndt/gfp395.
23. Davison S.N., Jhangri G.S., Jindal K., Pannu N. Comparison of volume overload with cycler-assisted versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4:1044–1050.
24. Avila-Diaz M., Ventura M.D., Valle D. i wsp. Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 2006; 26: 574–580.
25. Ozkahya M., Ok E., Cirit M., Aydin S. i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1489–1493.
26. Charra B. Fluid balance, dry weight, and blood pressure in dialysis. *Hemodialysis Int.* 2007; 11: 21–31.