

Received: 2009.02.18
Accepted: 2009.04.20
Published: 2009.04.30

Wybrane wskaźniki włóknienia otrzewnej u chorych w programach dializy otrzewnowej

Selected indices of peritoneal fibrosis in patients undergoing peritoneal dialysis

Józef Penar, Waclaw Weyde, Magdalena Krajewska, Katarzyna Madziarska, Tomasz Gołębowski, Maciej Szymczak, Renata Kłak, Marian Klinger

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Dializa otrzewnowa jest alternatywą do hemodializy metodą leczenia chorych na schyłkową niewydolność nerek. Czas leczenia dializą otrzewnową jest ograniczony postępującymi zmianami w błonie otrzewnowej, do których dochodzi pod wpływem ekspozycji na niefizjologiczne konwencjonalne płyny dializacyjne charakteryzujące się niskim pH, dużą zawartością glukozy i produktów jej degradacji (PDG) oraz wysoką molalnością. Ponadto, nawracające epizody bakteryjnego dializacyjnego zapalenia otrzewnej prowadzą do uszkodzenia błony otrzewnej. Charakterystyczne zmiany w otrzewnej u chorych leczonych dializą otrzewnową polegają na włóknieniu, zmianach morfologicznych w naczyniach otrzewnej, nagromadzeniu macierzy pozakomórkowej w warstwie pod mezotelium i utracie komórek mezotelialnych. Zmiany morfologiczne w błonie otrzewnowej powodują spadek ultrafiltracji i utratę efektywności dializy. Patogeneza uszkodzenia otrzewnej jest złożona. Jej poznanie będzie miało istotne znaczenie dla poprawy efektów leczenia dializą otrzewnową. W pracy omówiono udział niektórych czynników we włóknieniu otrzewnej u chorych leczonych dializą otrzewnową.

Słowa kluczowe:

dializa otrzewnowa • włóknienie otrzewnej • nowotworzenie naczyń • komórki mezotelium

Summary

Peritoneal dialysis is an alternative to hemodialysis in the treatment of patients with end-stage renal disease. Long-term use of peritoneal dialysis is limited by progressive alterations in the peritoneal membrane. The pathological changes in the peritoneum are due to the exposure to traditional nonphysiological peritoneal dialysis fluids that have low pH, high glucose and glucose degradation product content, and high molarity. Repeated episodes of bacterial peritonitis are another cause of peritoneal membrane damage. The characteristic features of peritoneal alterations include peritoneal fibrosis and morphologic changes in the peritoneal microvasculature with the accumulation of extracellular matrix in the submesothelial area and loss of mesothelial cells. These changes in the peritoneal membrane cause ultrafiltration failure and loss of dialysis efficacy. The pathogenesis of the peritoneal membrane damage is very complicated and understanding the processes involved in these alterations will be crucial in improving treatment with peritoneal dialysis. Some points of view on fibrosis of peritoneal membrane in patients undergoing peritoneal dialysis are presented here.

Key words:

peritoneal dialysis • peritoneal fibrosis • neoangiogenesis • mesothelial cells

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=884414>

Word count: 1654

Tables: –

Figures: 1

References: 42

Adres autora: dr n.med. Józef Penar, Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej AM, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław; e-mail: jpenar@interia.pl

Prawidłowa błona otrzewnowa wyścielona jest pojedynczą warstwą komórek mezotelialnych (KM) leżących na błonie podstawnej, pod którą leży warstwa śródmiąższu składająca się z kolagenu, fibroblastów, tkanki tłuszczowej, naczyń krwionośnych i limfatycznych (ryc. 1).

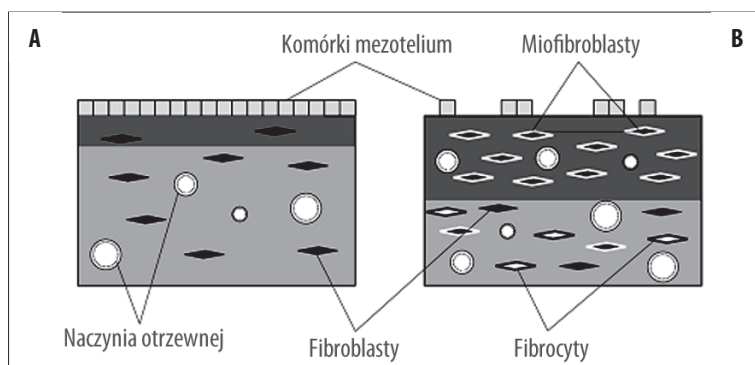
W trakcie leczenia dializą otrzewnową, komórki mezotelium są narażone na wpływ нефизjologicznego, hipertonicznego środowiska związanego z dużym stężeniem glukozy oraz niskim pH konwencjonalnych płynów dializacyjnych. Zależnie od rodzaju prowadzonego programu dializ otrzewnowych w ciągu roku przez jamę otrzewnową przepływa 2200–7000 l płynu dializacyjnego. Dodatkowym czynnikiem uszkadzającym są ciężkie lub nawracające epizody dializacyjnego zapalenia otrzewnej (DZO) [5,32].

Komórki mezotelium odgrywają istotną rolę w regulacji odpowiedzi zapalnej w jamie otrzewnowej. Uwalniając prozapalne cytokiny i czynniki o działaniu chemotaktycznym powodują napływ do otrzewnej leukocytów i ekspresję molekuł adhezyjnych. Długotrwała ekspozycja otrzewnej na płyn dializacyjny skutkuje powstaniem pod mezotelium, pozbawionej naczyń warstwy zbitiej. Ponadto w błonie otrzewnowej dochodzi do tworzenia nowych naczyń, co powoduje zwiększenie efektywnej powierzchni otrzewnej i wzrost przepuszczalności dla drobnych cząsteczek i wody. Następnym tych zmian jest zwiększone wchłanianie glukozy z płynu dializacyjnego do krwi, obniżenie gradientu osmotycznego i spadek ultrafiltracji [22,31]. Po wielu latach leczenia dializą otrzewnową dochodzi do włóknienia otrzewnej. W większości przypadków mamy do czynienia z prostym włóknieniem objawiającym się klinicznie wzrostem transportu otrzewnowego oraz spadkiem ultrafiltracji. Rzadko włóknienie otrzewnej jest przyczyną otorbiającego stwardnienia otrzewnej, w zaawansowanych przypadkach charakteryzującego się zaburzeniami drożności przewodu pokarmowego, niedożywieniem; niekiedy będącego przyczyną zgonu [19,28,39].

Na włóknienie otrzewnej ma wpływ wiele czynników. Wykazano, że otrzewna chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek oraz leczonych hemodializą wykazuje podobne zmiany jak otrzewna chorych dializowanych otrzewnowo (cechy stanu zapalnego w otrzewnej, objawy angiopatii) [6,8]. Pod wpływem obecnych w płynach dializacyjnych, zwłaszcza konwencjonalnych produktów degradacji glukozy (glucose degradation produkt – GDP) i końcowych produktów glikacji białek (advanced glycation end-products – AGE) komórki mezotelium zwiększają wytwarzanie transformującego czynnika wzrostu β (transforming growth factor – TGF- β) i czynnika wzrostu tkanki łącznej (connective tissue growth factor – CTGF). Ponadto GDP działają cytotoksycznie na komórki mezotelium oraz stymulują je do wytwarzania naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF) zwiększającego przepuszczalność naczyń i angiogenezę [7,25,40]. Produkty degradacji glukozy poprzez VEGF zmniejszają ekspresję białek odpowiedzialnych za połączenia międzykomórkowe komórek mezotelium (zonula occludens protein-1 (ZO-1), occludin, claudin-1) [12,17].

W badaniach *in vitro* wykazano, że związane z płynami dializacyjnymi czynniki, takie jak bufor, glukoza oraz powstające w czasie sterylizacji i przechowywania PDG są odpowiedzialne za hamowanie wzrostu komórek mezotelium, zmniejszenie ich żywotności, a także uwalnianie IL-6 i czynnika martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor – TNF- α). Po ekspozycji na PDG w komórkach mezotelium wzrasta synteza TGF- β i VEGF, zmniejsza się zdolność do remezotelizacji, nasila się przemiana nabłonkowo-mezenchymalna (epithelial mesenchymal transition – EMT) [6,10,19,21,31,41].

Bakteryjne dializacyjne zapalenie otrzewnej (DZO) wiąże się z gwałtownym wzrostem liczby komórek w dializacie, w tym zwłaszcza neutrofilów oraz martwych komórek mezo-



Ryc. 1. (A) budowa prawidłowej błony otrzewnowej wyścielonej pojedynczą warstwą komórek mezotelium z wąską warstwą podmezotelialną zawierającą nieliczne fibroblasty i naczynia krwionośne; (B) błona otrzewnowa chorego leczonego dializą otrzewnową. Zwraca uwagę utrata komórek mezotelium, znaczne pogrubienie warstwy podmezotelialnej, obecność myofibroblastów, fibrocytów i zwiększona liczba naczyń krwionośnych w podścielisku (wg [1] zmodyfikowano)

telialnych. W pierwszym dniu DZO wzrastają istotnie w dializacie stężenia IL-1, IL-6 i TGF- β , po czym stężenia tych czynników ulegają powolnej normalizacji. Mimo objawów klinicznej remisji DZO, zwiększone uwalnianie prozapalnych cytokin i czynników wzrostowych w dializacie utrzymuje się do 6 tygodni [15,18,36]. W bakteryjnym DZO wzrasta liczba makrofagów oraz zdolność ich do zwiększonego uwalniania prozapalnych cytokin (IL-1, TNF- α). W badaniach *in vitro* makrofagi z dializatu od chorych z DZO cechują się zwiększoną liczbą cząsteczek cDNA dla TGF- β . Brak korelacji między poziomem TGF- β a liczbą cząsteczek cDNA przypadających na 1 makrofag w dializacie dowodzi, że makrofagi nie są jedynym źródłem TGF- β [15].

Komórki mezotelium oprócz wyścielania otrzewnej i tworzenia swego rodzaju bariery, odgrywają istotną rolę w otrzewnowej homeostazie i obronie przeciwbakteryjnej. Nawracające epizody ostrych infekcji bakteryjnych odpowiedzialnych za DZO powodują często utratę komórek mezotelium (denudacja błony otrzewnej), a to promuje włóknienie i niewydolność otrzewnej jako błony dializacyjnej [16]. Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za uszkodzenie otrzewnej są zawarte w płynie dializacyjnym glukoza i produkty jej degradacji stymulujące komórki mezotelium do wytwarzania VEGF, który odgrywa zasadniczą rolę w procesie otrzewnowej neoangiogenezy [8].

Naczynia włosowate składają się z komórek śródbłonka i perycytów, które zawierają informację genetyczną niezbędną do tworzenia nowych odgałęzień. Neoangiogeneza, czyli powstawanie nowych naczyń z już istniejących poprzez ich rozgałęzianie i wydłużanie jest procesem wieloetapowym, który prowadzi do wytworzenia nowej, trójwymiarowej struktury zdolnej do dostarczania krwi do tkanek [37].

Długotrwała ekspozycja otrzewnej na płyn dializacyjny prowadzi do przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej (EMT) komórek mezotelium. W następstwie tego zjawiska komórki mezotelialne otrzymują fenotyp komórek fibroblastopodobnych z ekspresją α -aktyny mięśni gładkich i zdolnością do migracji. Jednocześnie ze zmianą morfologii komórki mezotelium tracą typowe markery, takie jak ICAM-1 i cytotokeratyna. W EMT istotną rolę pełni pobudzający włóknienie czynnik wzrostowy – TGF- β 1 [41].

W błonie otrzewnej chorych leczonych dializą otrzewnową wykrywane są końcowe produkty glikacji białek (advanced glycation end products – AGEs). Początkowo uważano wiązanie AGE do jego receptora za działanie prowadzące do eliminowania AGE. Okazało się jednak, że połączenie AGE z jego receptorem (receptor for AGE – AGER) powoduje aktywowanie głównych ścieżek przekazywania sygnału, takich jak czynnik jądrowy κ B (nuclear factor κ B – NF- κ B) oraz liczne kaskady sygnałów komórkowych, np. kinaza białkowa aktywowana mitogenem [2].

Podstawowym etapem patofizjologicznym wydaje się, zależne od produktów degradacji glukozy, tworzenie AGE w środowisku mocznicowym, co prowadzi do obserwowanego zwiększenia ekspresji AGER w otrzewnej. (Na komórkach mezotelialnych wykazano obecność 3 receptorów dla AGE – AGE-R-1, AGE-R-2, AGE-R-3). Miejscowe interakcje między AGER, AGE i GDP prowadzą do stanu

zapalnego, neoangiogenezy i w następstwie do włóknienia otrzewnej. W modelu doświadczalnym włóknienia otrzewnej wykazano, że neoangiogeneza z towarzyszącym wzrostem liczby komórek T CD3⁺ i zwiększeniem zdolności wiązania NF- κ B oraz zwiększona ekspresja lektyny i VEGF była bardziej nasiloną u zwierząt leczonych płynem dializacyjnym o dużym stężeniu GDP. Zastosowanie przeciwciał anti-RAGE częściowo zapobiegało wystąpieniu włóknienia w warstwie podmezotelialnej w tkance śródmiąższowej błony otrzewnej. Ponadto, RAGE prawdopodobnie bierze udział w indukowaniu EMT komórek mezotelialnych, czego dowodzić ma zmniejszenie nasilenia EMT pod wpływem przeciwciał anti-RAGE [6,29,30].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na udział otrzewnowych adipocytów w rozwoju procesu zapalnego w otrzewnej chorych dializowanych otrzewnowo. Tkanka tłuszczowa występuje obficie w sieci i otrzewnej pokrywającej krezkę. Mniejsza jej ilość spotykana jest w otrzewnej ściennej. W otrzewnej ściennej komórki tłuszczowe leżą głęboko pod mezotelium i tkanką łączną. W czasie dializy cząsteczki płynu dializacyjnego wchodzi w kontakt z komórkami tłuszczowymi. Także wskutek zniszczenia połączeń między komórkami mezotelialnymi lub „denudacji” błony otrzewnej, np. w DZO dochodzi do kontaktu adipocytów z płynem dializacyjnym, co powoduje ich aktywację. Tkanka tłuszczowa jest złożonym narządem, którego czynność wykracza poza magazynowanie materiału energetycznego [20,24,42]. Adipocyty mogą wpływać na różne fizjologiczne procesy poprzez sekrecję wielu adipokin, takich jak leptyna, adiponektyna, rezystyna, TNF- α , IL-6, TGF- β i inne czynniki wzrostowe. Ponadto adipocyty wykazują ekspresję receptorów leptyny, insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), TNF- α , IL-6, TGF- β . Wszystkie adipokiny mogą uczestniczyć w rozwoju ogólnego procesu zapalnego. U chorych dializowanych otrzewnowo ma to istotne znaczenie, ponieważ rozpoczęcie leczenia łączy się często ze wzrostem masy tkanki tłuszczowej w związku z wchłanianiem glukozy z płynu dializacyjnego. Uwalnianie czynników wzrostowych zależy m.in. od umiejscowienia tkanki tłuszczowej. Adipocyty z sieci uwalniają 2–3 razy więcej IL-6 niż te umiejscowione w tkance podskórnej. Masa trzewnej tkanki tłuszczowej koreluje z poziomem krążącej IL-6. Adipocyty aktywowane płynem dializacyjnym działają prozapalnie przez uwalnianie adipokin i mogą się przyczyniać do dysfunkcji otrzewnej jako błony dializacyjnej [42].

Należy podkreślić, że włóknienie otrzewnej, jako przyczyna jej niewydolności nie jest procesem rozwijającym się z jednakową szybkością i równym natężeniem u wszystkich chorych.

Z naszkicowanego zarysu różnych czynników uczestniczących w tym procesie, ich wzajemnych oddziaływań i zależności wynika, że rozpoczynając leczenie dializą otrzewnową u konkretnego pacjenta nie jesteśmy w stanie przewidzieć końcowego efektu. Dodać należy, że zupełnie pominięte zostały uwarunkowania genetyczne, które determinują odpowiedź na czynniki infekcyjne, a także ekspresję różnych elementów uczestniczących w procesie zapalnym.

Przedmiotem wielu programów badawczych dotyczących dializy otrzewnowej, a zwłaszcza profilaktyki niewydol-

ności otrzewnej jest poszukiwanie markerów najlepiej odzwierciedlających stan otrzewnej u chorego dializowanego tą metodą. Jak dotychczas nie znaleziono wskaźnika, który by zapowiadał rozwój zmian w otrzewnej u chorych leczonych w programie dializy otrzewnowej.

Jak wspomniano wcześniej angiogeneza może mieć negatywny wpływ na strukturę i czynność błony otrzewnej. Nowotworzenie naczyń oprócz włóknienia otrzewnej jest procesem przyczyniającym się do niewydolności błony otrzewnej jako błony dializacyjnej.

U ludzi zdrowych czynniki hamujące angiogenezę pozostają w stanie równowagi z czynnikami proangiogennymi. Wśród czynników o właściwościach mitogennych, pobudzających wzrost naczyń, u chorych dializowanych otrzewnowo pewne zainteresowanie wzbudziła angiogenina. Jest to białko należące do rodziny rybonukleaz o m.c. 14 kDa, którego mRNA obecne jest powszechnie w komórkach zdrowych i nowotworowych, co może świadczyć o jego istotnej roli. Poziom angiogeniny w surowicy wynosi 250–360 ng/ml [33,38]. Angiogenina łączy się z komórkami śródbłonna poprzez aktyne, a następnie transportowana jest z powierzchni komórki do jądra i dalej do jąderka. Kompleks angiogenina-aktyna powoduje aktywację kilku kaskad proteaz (m.in. proteazy serynowej plazminy i metaloproteinaz). Umożliwia to degradację błony podstawnej naczyń i przenikanie oraz migrację komórek śródbłonna do tkanki okołonaczyniowej. Angiogenina pełni funkcję molekuly adhezyjnej dla komórek śródbłonna [23].

Terapia antyangiogeninowa może w przyszłości odegrać istotną rolę w hamowaniu patologicznej angiogenezy. Wykazano, że wiązanie angiogeniny do powierzchni komórek śródbłonna powoduje aktywację fosfolipazy C i fosfolipazy A2. Aktywowanie fosfolipazy A2 przez

angiogenezę powoduje zwiększoną sekrecję prostacyklin przez komórki śródbłonna. Antybiotyki aminoglikozydowe interferując z aktywnością fosfolipazy C wykazują zdolność do hamowania angiogenezy indukowanej przez angiogenezę [11].

Wśród inhibitorów angiogenezy należy wymienić endostatynę. Jest to C-końcowa niekolagenowa część domeny 1 kolagenu XVIII o m.c. 20 kDa [26].

Endostatyna wykazuje dużą aktywność antyangiogenną hamując proliferację i migrację komórek śródbłonna oraz tworzenie naczyń. Wpływa hamująco na ekspresję VEGF i na przepuszczalność naczyń. Wykazano, że syntetyczny peptyd pochodzący z N-końcowej domeny endostatyny charakteryzuje się aktywnością antyangiogenną [3].

Aktywność endostatyny jest związana z obecnością receptora na powierzchni komórek śródbłonna, którym jest $\alpha 5\beta 1$ -integryna [33]. Leczenie peptydem endostatyny istotnie zmniejsza grubość otrzewnej, a także akumulację kolagenu i monocytów/makrofagów w warstwie pod mezotelium. Przypuszcza się, że endostatyna wywiera swoje działanie poprzez zmniejszenie aktywności VEGF i TGF- β oraz hamowanie EMT komórek mezotelium [9,13,35].

Złożony i wieloczynnikowy mechanizm procesów prowadzących do uszkodzenia otrzewnej i jej niewydolności jako błony dializacyjnej powoduje, że nie można określić jednego wskaźnika określającego aktualny stan otrzewnej. Podobnie oddziaływania terapeutyczne mające na celu zapobieganie niekorzystnym zmianom w otrzewnej prowadzącym do jej niewydolności jako błony dializacyjnej muszą być wielokierunkowe, uwzględniające różne mechanizmy patogenetyczne. Mimo stałego postępu, wyjaśnienie tych zagadnień wymaga dalszych badań w modelach doświadczalnych, jak i badań klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aroeira L.S., Aguilar A., Sanchez-Tomero J.A., Bajo M.A., del Peso G., Jimenez-Heffernan J.A., Selgas R., Lopez-Cabrera M.: Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 2004–2013
- [2] Bierhaus A., Schiekofer S., Schwaninger M., Andrassy M., Humpert P.M., Chen J., Hong M., Luther T., Henle T., Kloting I., Morcos M., Hofmann M., Tritschler H., Weigle B., Kasper M., Smith M., Perry G., Schmidt A.M., Stern D.M., Haring H.U., Schleicher E., Nawroth P.P.: Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- κ B. *Diabetes*, 2001; 50: 2792–2808
- [3] Cattaneo M.G., Pola S., Francescato P., Chillemi F., Vicentini L.M.: Human endostatin-derived synthetic peptides possess potent antiangiogenic properties *in vitro* and *in vivo*. *Exp. Cell. Res.*, 2003; 283: 230–236
- [4] Combet S., Ferrier M.L., Van Landschoot M., Stoenoiu M., Moulin P., Miyata T., Lameire N., Devuyt O.: Chronic Uremia induces permeability changes, increased nitric oxide synthase expression, and structural modifications in peritoneum. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 2146–2157
- [5] Davies S.J., Bryan J., Phillips L., Russell G.I.: Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996; 11: 498–506
- [6] De Vriese A.S., Tilton R.G., Mortier S., Lameire N.H.: Myofibroblast transdifferentiation of mesothelial cells is mediated by RAGE and contributes to peritoneal fibrosis in uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 2549–2555
- [7] De Vriese A.S., Tilton R.G., Stephan C.C., Lameire N.H.: Vascular endothelial growth factor is essential for hyperglycemia-induced structural and functional alterations of peritoneal membrane. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12: 1734–1741
- [8] Ferrara N.: Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int.*, 1999; 56: 794–814
- [9] Hajitou A., Grignet C., Devy L., Berndt S., Blacher S., Deroanne C.F., Bajou K., Fong T., Chiang Y., Foidart J.M., Noël A.: The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells. *FASEB J.*, 2002; 16: 1802–1804
- [10] Higuchi C., Nishimura H., Sanaka T.: Biocompatibility of peritoneal dialysis fluid and influence of compositions on peritoneal fibrosis. *Ther. Apher. Dial.*, 2006; 10: 372–379
- [11] Hu G.F.: Neomycin inhibits angiogenin-induced angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 9791–9795
- [12] Ito T., Yorioka N., Yamamoto M., Kataoka K., Yamakido M.: Effect of glucose on intercellular junctions of cultured human peritoneal mesothelial cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 1969–1979
- [13] Kim Y.M., Hwang S., Kim Y.M., Pyun B.J., Kim T.Y., Lee S.T., Gho Y.S., Kwon Y.G.: Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 27872–27879
- [14] Krishnan M., Tam P., Wu G., Bręborowicz A., Oreopoulos D.G.: Glucose degradation products (GDP's) and peritoneal changes in patients on chronic peritoneal dialysis: Will new dialysis solutions prevent the changes? *Int. Urol. Nephrol.*, 2005; 37: 409–418

- [15] Lai K.N., Lai K.B., Lam C.W., Chan T.M., Li F.K., Leung J.C.: Changes of cytokine profile during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 644–652
- [16] Lai K.N., Tang S.C.W., Leung J.C.K.: Mediators of inflammation and fibrosis. *Perit. Dial. Int.*, 2007; 27 (Suppl.2): S65–S71
- [17] Leung J.C., Chan L.Y., Li F.F., Tang S.C., Chan K.W., Chan T.M., Lam M.F., Wieslander A., Lai K.N.: Glucose degradation products down-regulate ZO-1 expression in human peritoneal mesothelial cells: the role of VEGF. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; 20: 1336–1349
- [18] Lin C.Y., Chen W.P., Yang L.Y., Chen A., Huang T.P.: Persistent transforming growth factor-beta 1 expression may predict peritoneal fibrosis in CAPD patients with frequent peritonitis occurrence. *Am. J. Nephrol.*, 1998; 18: 513–519
- [19] Lopez-Cabrera M., Aquilera A., Aroeira L.S., Ramirez-Huesca M., Perez-Lozano M.L., Jimenez-Heffernan J.A., Bajo M.A., del Peso G., Sanchez-Tomero J.A., Selgas R.: *Ex vivo* analysis of dialysis effluent-derived mesothelial cells as an approach to unveiling the mechanism of peritoneal membrane failure. *Perit. Dial. Int.*, 2006; 26: 26–34
- [20] Margetts P.J., Bonniaud P.: Basic mechanisms and clinical implications of peritoneal fibrosis. *Perit. Dial. Int.*, 2003; 23: 530–541
- [21] Margetts P.J., Bonniaud P., Liu L., Hoff C.M., Holmes C.J., West-Mays J.A., Kelly M.M.: Transient overexpression of TGF- β 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 425–436
- [22] Mateijsen M.A., van der Wal A.C., Hendriks P.M., Zweers M.M., Mulder J., Struijk D.G., Krediet R.T.: Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit. Dial. Int.*, 1999; 19: 517–525
- [23] Moroianu J., Riordan J.F.: Nuclear translocation of angiogenin in proliferating endothelial cells is essential to its angiogenic activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 1677–1681
- [24] Norrby K.: Mast cells and angiogenesis. *APMIS*, 2002; 110: 355–371
- [25] Oh K.H., Margetts P.J.: Cytokines and growth factors involved in peritoneal fibrosis of peritoneal dialysis patients. *Int. J. Artif. Organs*, 2005; 28: 129–134
- [26] O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane W.S., Flynn E., Birkhead J.R., Olsen B.R., Folkman J.: Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*, 1997; 88: 277–285
- [27] Pawlaczyk K., Połubińska A., Numata N., Nakayama M., Pecoits-Filho R., Czekalski S., Lindholm B., Breborowicz A.: Vascular endothelial growth factor in dialysate in relation to intensity of peritoneal inflammation. *Int. J. Artif. Organs.*, 2008; 31: 535–544
- [28] Plum J., Hermann S., Fuscholler A., Schoenicke G., Donner A., Rohrborn A., Grabensee B.: Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients related to dialysis settings and peritoneal transport properties. *Kidney Int. Suppl.*, 2001; 78: S42–S47
- [29] Schwenger V.: GDP and AGE receptors: mechanism of peritoneal damage. *Contrib. Nephrol.*, 2006; 150: 77–83
- [30] Schwenger V., Morath C., Salava A., Amann K., Sereginy Y., Deppisch R., Ritz E., Bierhaus A., Nawroth P.P., Zeier M.: Damage to the peritoneal membrane by glucose degradation products is mediated by the receptor for advanced glycation end-products. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 199–207
- [31] Selgas R., Bajo A., Jimenez-Heffernan J.A., Sanchez-Tomero J.A., del Peso G., Aguilera A., Lopez-Cabrera M.: Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cells – its role in the response of the peritoneum to dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21(Suppl.2): ii2–ii7
- [32] Selgas R., Fernandes-Reyes M.J., Bosque E., Bajo M.A., Borrego F., Jimenez C., Del Peso G., De Alvaro F.: Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? Results of a prospective medium long-term study. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994; 23: 64–73
- [33] Siebert J., Reiwer-Gostomska M.: Angiogenina – nowy kierunek badań w chorobie niedokrwiennej serca? *Kardiol. Pol.*, 2006; 64: 899–900
- [34] Sudhakar A., Sugimoto H., Yang C., Lively J., Zeisberg M., Kalluri R.: Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by α v β 3 and α 5 β 1 integrins. *Proc. Natl. Acad. USA*, 2003; 100: 4766–4771
- [35] Tanabe K., Maeshima Y., Ichinose K., Kitayama H., Takazawa Y., Hirokoshi K., Kinomura M., Sugiyama H., Makino H.: Endostatin peptide, an inhibitor of angiogenesis, prevents the progression of peritoneal sclerosis in a mouse experimental model. *Kidney Int.*, 2007; 71: 227–238
- [36] Topley N., Liberek T., Davenport A., Li F.K., Fear H., Williams J.D.: Activation of inflammation and leukocyte recruitment into the peritoneal cavity. *Kidney Int. Suppl.*, 1996; 56 : S17–S21
- [37] Van Biesen W., Mortier S., Lameire N., De Vriese A.: Effect of peritoneal dialysis on vascular bed of peritoneal membrane. *Contrib. Nephrol.*, 2006; 150: 84–89
- [38] Wiedlocha A.: Following angiogenin during angiogenesis: a journey from the cell surface to the nucleolus. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1999; 47: 299–305
- [39] Williams J.D., Craig K.J., Topley N., von Ruhland C., Fallon M., Newman G.R., MacKenzie R.K., Williams G.T.: Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 470–479
- [40] Witowski J., Korybalska K., Wisniewska J., Breborowicz A., Gahl G.M., Frei U., Passlick-Deetjen J., Jörres A.: Effect of glucose degradation products on human peritoneal mesothelial cell function. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 729–739
- [41] Yanez-Mo M., Lara-Pezzi E., Selgas R., Ramirez-Huesca M., Dominguez-Jimenez C., Jimenez-Heffernan J.A., Aguilera A., Sanchez-Tomero J.A., Bajo M.A., Alvarez V., Castro M.A., del Peso G., Cirujeda A., Gamallo C., Sanchez-Madrid F., Lopez-Cabrera M.: Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *New. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 403–413
- [42] Zareie M., Fabbrini P., Hekking L.H. Keuning E.D., ter Wee P.M., Beelen R.H., van der Born J.: Novel role for mast cells in omental tissue remodeling and cell recruitment in experimental peritoneal dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 3447–3457

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.