

## **Deneysel Diyabet Modelinde İntraperitoneal ve Subkutan İnsülin Uygulanmasının Peritoneal Solüt Geçirgenliği ve Ultrafiltrasyon Üzerine Etkileri**

Göksel ÖZALP<sup>1</sup>, Ahmet IŞIK<sup>a2</sup>

<sup>1</sup>Besni Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, ADIYAMAN

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, ELAZIĞ

### **ÖZET**

**Giriş:** Ultrafiltrasyon (UF) yetersizliği, periton diyalizi hastalarında en önemli diyaliz yetersizliği nedenlerinden birisidir. Diyabetik periton diyalizi hastalarında kan şekeri regülasyonu için intraperitoneal (İP) insülin uygulanabilmektedir. İnsülinin, TGF-β1 ve VEGF gibi büyüme faktörlerini artırarak fibroz gelişimi ve yeni damar oluşumlarına neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, deneysel diyabet modelinde, İP ve subkutan (SC) insülin uygulamalarının peritoneal membran geçirgenliği üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, 24 adet wistar albino türü sıçan alındı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı. 1. grup kontrol grubu olarak kullanıldı. 60 mg/kg dozunda İP streptozosin uygulanarak diyabetik hale getirilen sıçanlardan 2. gruba İP, 3. gruba ise SC insülin uygulandı. 2 ay sonra tüm sıçanlara, peritoneal eşitleme testi yapıldı ve UF miktarları hesaplandı.

**Bulgular:** Heriki diyabetik grupta, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, UF miktarlarında azalma vardı ve İP insülin grubundaki azalma anlamlıydı (p<0.001). İP insülin grubunda, SC insülin grubuna göre, kan şekeri regülasyonu daha iyi olmasına karşın (p<0.001), UF değerleri daha düşüktü (p<0.001).

**Sonuç:** Diyabetik periton diyalizi modelinde İP insülin uygulanması, olasılıkla peritoneal membranın geçirgenlik özelliklerini değiştirerek, UF yetersizliğine neden olmaktadır. ©2007, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Periton diyalizi, insülin, ultrafiltrasyon yetersizliği

### **ABSTRACT**

#### **The Effects of Intraperitoneal and Subcutaneous Insulin Application on Peritoneal Solute Permeability and Ultrafiltration in Experimental Model of Diabetes**

**Objectives:** Ultrafiltration (UF) insufficiency is one of the important causes of inadequate dialysis. Intraperitoneal (IP) insulin might be administered for blood glucose regulation in diabetic peritoneal dialysis patients. Insulin is known to increase the development of fibrosis and neovascularization via increasing growth factors like TGF-β1 and VEGF. In our study, we aimed to investigate the effects of IP and subcutaneous (SC) insulin application on the peritoneal membrane permeability.

**Material and Methods:** 24 wistar albino rats were included in the study and three groups were formed. The first group was the control one. IP insulin for the 2<sup>nd</sup> group and SC insulin for the 3<sup>rd</sup> group rats in which diabetes was induced by 60 mg/kg streptozocin were applied. 2 months later all the rats underwent peritoneal equilibration test and quantification of UF.

**Results:** When compared with the control group UF quantity decreased in two diabetic groups and the decrease in the IP insulin group was significant (p<0.001). Although the blood glucose regulation was much better (p<0.001), UF values of the IP insulin group were lower than those of the SC insulin group (p<0.001).

**Conclusion** IP insulin application causes UF insufficiency in diabetic peritoneal dialysis model, probably by changing the membrane permeability characteristics. ©2007, Fırat University, Medical Faculty

**Key words:** Peritoneal dialysis, insulin, ultrafiltration insufficiency.

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), dünyada diyaliz hastalarının yaklaşık %15'i tarafından kullanılan bir renal replasman tedavisi yöntemidir (1). Periton diyalizi (PD) temel olarak, sıvı içeren iki kompartmanı ayıran bir membran-zar aracılığıyla su ve solütlerin transportuna dayanır. Bu iki kompartman, peritoneal kapillerlerdeki kan ve periton boşluğundaki diyaliz solüsyonudur (2). Peritoneal membrandan

küçük molekül ağırlıklı solütlerin transport oranı, temel olarak, efektif peritoneal yüzey alanına bağlıdır (3). Klinik ve deneysel çalışmalar, efektif peritoneal yüzey alanı artışıyla, küçük molekül ağırlıklı solütlerin arttığını ve sonuçta ultrafiltrasyon (UF) yetersizliği geliştiğini göstermiştir (4,5).

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Ahmet Işık, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji BD., Elazığ  
Tel: +90 424 2333555 /2004 Faks: +90 424 2388096 e-mail: drahmetisik@hotmail.com

PD uygulanan hastalarda, peritoneal membran yapı ve fonksiyonlarında zamanla birtakım değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Peritoneal membranın mezotel hücrelerinde mikrovilluslerin sayısı azalmakta, bazen dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Histokimyasal incelemelerde, hücre zarı ve sitoplazmasında enzim aktiviterinde artış saptanmıştır. İnterstisyel alanda tip III ve tip VI kollajen depolanması artmakta, ve sonuçta interstisyel fibroz gelişmektedir. Peritoneal membranda damar sayısı artmakta, kapiller duvarı endotel bazal membranında kalınlaşma ve bazal membranın reduplikasyonu ortaya çıkmaktadır. Damar duvarlarında tip IV kollajen birikimine bağlı fibrotik kalınlaşma ve hyalinozis gelişmektedir. Bu değişiklikler, periton diyaliz tedavisini sonlandırmada en önemli faktörlerden biri olan, UF yetmezliğine neden olmaktadır (6-9).

UF yetmezliğine birinci yıl sonunda %3, altıncı yıl sonunda ise %31 sıklığında rastlanmaktadır. Yüksek glukoz konsantrasyonlu solüsyonlar kullanılmasına karşın kuru ağırlığa ve normal kan basıncına ulaşılmasına, şiddetli tuz kısıtlamasına karşın semptomların devam etmesi, hastane tedavisi veya hemodiyaliz gerektirmesi, günde üç veya daha fazla %3.86 glukoz konsantrasyonlu sıvı kullanılmasına karşın hala sıvı dengesi kurulamaması ve daha objektif bir tanımla 4 saatlik peritoneal eşitleme testi (PET) sonunda %2.27 dekstroza 100 ml'den, %3.86 dekstroza 400 ml'den daha az UF yapılıyorsa UF yetmezliğinden bahsedilmektedir (10,11).

Alta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, peritoneal fibroz, mezotelial hücreler ve makrofajlardan sekrete edilen transforming growth faktör-β1 (TGF-β1) gibi büyüme faktörleri ve interlökin-1 gibi sitokinler ile ilişkilendirilmiştir. PD solüsyonlarının kronik irritasyon etkisi ve şiddetli ya da uzun süreli peritonitlerin, mezotel hücrelerini zedeleyerek peritoneal fibroz gelişimini başlattığı ileri sürülmektedir (12,13). PD'nde UF kaybına yol açan diğer önemli bir neden, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimindeki artışa bağlı neovaskülarizasyon ve vazodilatasyona ikincil peritoneal yüzey alanı artışıdır (14,15).

Diabetes mellitus (DM), birçok ülkede en sık kronik böbrek yetmezliği nedenidir. Diyabetik PD hastalarında glisemik kontrol, intraperitoneal (İP) veya subkutan (SC) insülin uygulanması ile sağlanabilir. İP yolla dengeli bir glukoz-insülin uygulamasının devam ettirilmesi, teorik olarak; daha iyi glukoz tüketimi, daha fizyolojik insülin verilmesi ve her iki maddenin de plazma konsantrasyonlarında büyük dalgalanmalar olmasının engellenmesini sağlar. İP insülin kullanılmasıyla; glisemi kontrolü ve beslenmenin iyileşmesi, hiperinsülineminin azalması ve çok sayıdaki günlük enjeksiyon ortadan kaldırılması olasıdır (16,17). Ancak, İP insülinin periton membranı üzerine etkilerini inceleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır. İn vivo çalışmalarda, insülinin TGF-β1 (18) ve VEGF (19) gibi büyüme faktörlerinin üretimini artırdığı gösterilmiştir.

İnsülinin, peritoneal membranda fibrozis gelişiminde kilit rol oynadığı varsayılan TGF-β1 ve yeni damar oluşumlarını artırdığı gösterilmiş olan VEGF gibi büyüme faktörlerinin üretimini artırması, teorik olarak, insülinin de peritoneal fibroz ve UF yetmezliği gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, deneysel diyabetik sıçan modelinde, İP ve SC insülin uygulamasının peritoneal membranın UF kapasitesi üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 150-250 gr ağırlığında, 3-4 aylık 24 erkek Wistar-Albino sıçan alındı. Sıçanlar 4'lü gruplar halinde polikarbon kafeslerde barındırıldı, standart laboratuvar diyetiyle beslendi, ve istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. Oda sıcaklığı 28-30 °C'de tutuldu. Deney süresince, uygun şekilde ışık almaları sağlanan bir ortamda (12'şer saatlik ışık-karanlık siklusu içinde) ve günde iki kez temizlenen kafeslerde barındırıldılar. Hayvan yemleri özel çelik kafeslerde, su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda verildi. Çalışma için Etik Kurul onayı alındı.

Sıçanlar randomize olarak sekizerli üç gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu (K) olarak alındı ve intakt peritonu görmek için herhangi bir tedavi uygulanmadı. Diğer sıçanlara 26 gauge'lık insülin enjektörüyle 60 mg/kg dozunda streptozosin, 0.25 ml sitratlı tamponda çözündürülerek, İP olarak uygulandı. 72 saat sonra, 12 saatlik açlık kan şekerleri ölçüldü. Açlık kan şekeri 250 mg/dl'nin üzerinde olan sıçanlar diyabetik olarak yorumlandı. Diyabetik sıçanlar 2. ve 3. gruplar olarak ikiye ayrıldı. İkinci (İPİ) gruptaki diyabetik sıçanlara, günde iki kez İP 20 cc/kg ringer laktat (RL) solüsyonu ve İP 3 Ü kristalize insülin; üçüncü (SCİ) gruptaki diyabetik sıçanlara ise günde iki kez İP 20 cc/kg RL solüsyonu ve 9 Ü SC kristalize insülin uygulandı. 2. ve 3. gruplarda, iki günde bir 12 saatlik açlık kan şekerleri ölçüldü. Tüm enjeksiyonlar 26 gauge'lık insülin iğnesiyle yapıldı. İP insülinler, peritoneal kavite içinde iyice dağılması açısından, RL solüsyonu ile verildi.

İki ay sonra, bir saatlik PET testi yapıldı. Bu açıdan, sıçanlara 20 ml 37°C sıcaklıkta %2.27'lik PD solüsyonu İP yavaş şekilde verildi. Enjeksiyon sonrası, sıçanlar tekrar kafeslerine konuldu ve istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. İP enjeksiyon sonrası, 55. dakikada, 60 mg/kg dozunda intramüsküler ketamin uygulandı. Sıçanlar tamamen bayıldıktan sonra, orta hat insizyonu, kısaltılmış PD kateteri yerleştirildi. Kateter kenarından dışarıya diyalizat sızması önlemleri. PD kateteri yardımıyla diyalizat boşaltıldı. Kan örnekleri kardiyak ponksiyonla alındı.

Ependorf tüpleri içinde -20°C'de bekletilen örnekler oda ısısında çözündürüldü. Standart laboratuvar yöntemleriyle, diyalizat ve kan üre ve glukoz düzeyleri belirlendi. Verilen sıvı ile geri alınan sıvı farkı, net UF olarak ölçüldü. Diyalizat/plazma üre, ve D1/D0 glukoz (D0; PET testinde kullanılan PD sıvısının peritona verilmeden önceki glukoz miktarı, D1; geri alınan diyalizatın glukoz miktarı) oranları hesaplandı.

Çalışmada sonuçları, ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.00 bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc. Software Chicago, IL, USA) kullanıldı. Bağımsız gruplarda, gruplar arası fark Kruskal Wallis testi ile, gruplar arası farkın anlamlılığı ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. P<0.05 anlamlı olarak yorumlandı.

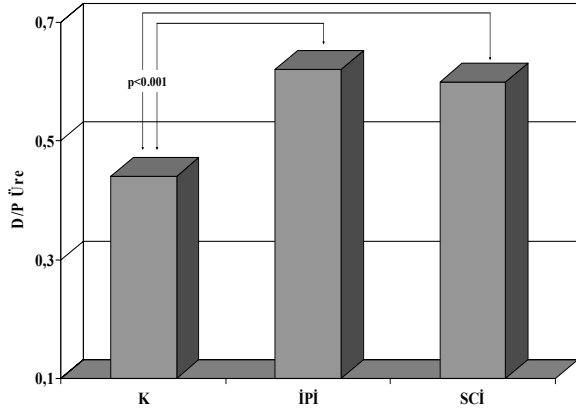
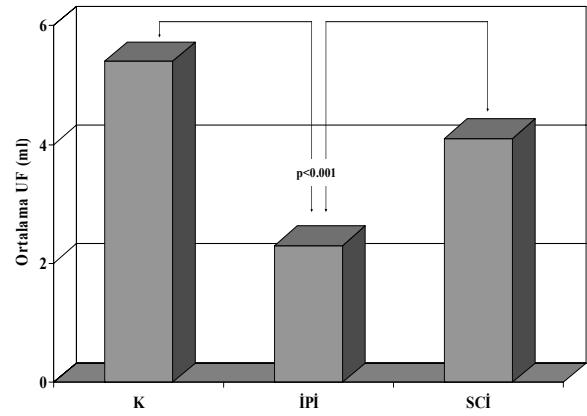
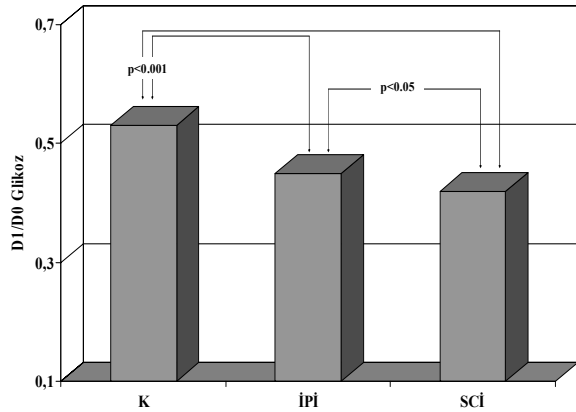
## BULGULAR

Çalışma sonuçları Tablo-1'de sunuldu. İPİ ve SCİ gruplarında glukoz düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (herikisi için, p<0.001). İP insülin uygulanan grupta, SC insülin uygulanan gruba göre, anlamlı olarak daha iyi glisemik kontrol sağlandı (p<0.001).

**Tablo 1.** İntraperitoneal ve subkutan insülin uygulanmasının peritoneal solüt geçirgenliği ve ultrafiltrasyon üzerine etkileri

	K (n=8)	İPİ (n=8)	SCİ (n=8)
AKŞ (mg/dl)	88±8.9	178±23.9 <sup>a</sup>	209±18.0 <sup>a,b</sup>
D <sub>1</sub> /D <sub>0</sub> glukoz	0.53±0.03	0.45±0.02 <sup>a</sup>	0.42±0.02 <sup>a,c</sup>
D/P üre	0.44±0.04	0.62±0.04 <sup>a</sup>	0.60±0.06 <sup>a</sup>
UF (ml)	5.4±0.9	2.3±0.5 <sup>a</sup>	4.1±1.4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>; kontrol grubuna göre p<0.001, <sup>b</sup>; intraperitoneal insülin grubuna göre p<0.001, <sup>c</sup>; intraperitoneal insülin grubuna göre p<0.05.

**Şekil 1.** İPİ ve SCİ uygulanan gruplarda, kontrol grubuna göre, Diyalizat/Plazma üre oranları artmaktadır.**Şekil 3.** İP insülin uygulaması, SC uygulamadan daha fazla UF yetmezliğine yol açmaktadır.**Şekil 2.** İP insülin uygulaması, SC uygulamadan daha iyi kan şekeri regülasyonu sağlamaktadır.

İPİ ve SCİ gruplarında, kontrol grubuna göre; D/P üre oranında artış (her ikisi için, p<0.001), D1/D0 glukoz oranında azalma vardı (her ikisi için, p<0.001) (Şekil 1, 2). Her iki diyabetik grupta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, UF miktarlarında azalma vardı ve İPİ grubundaki azalma anlamlı (p<0.001), SCİ grubundaki ise anlamsızdı (Şekil 3).

İPİ grubuyla SCİ grubu karşılaştırıldığında; D/P üre oranları arasında farklılık yokken, SCİ grubunda D1/D0 glukoz oranı anlamlı olarak azalmıştı (p<0.05). SCİ grubunda, İPİ grubunun yaklaşık iki katı UF sağlandı ve bu farklılık anlamlıydı (SCİ: 4.1±1.4 ml, İPİ: 2.3±0.5 ml; p<0.001).

## TARTIŞMA

SAPD hastalarında, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalite açısından en önemli faktörler olduğu kabul edilmektedir (20). Bu grup hastalarda, hipertansiyon sıklığı %29-83 arasında bildirilmektedir (21,22). Diyaliz hastalarında hipertansiyonun en önemli nedeni olarak sıvı fazlalığı gösterilmekte (23-25) ve bu hastalarda UF yetmezliği sıvı retansiyonuna yol açmaktadır (26). Diyabetin peritoneal membran üzerine etkilerini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar içermektedir. Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre, peritoneal membranda üre (27) ve kreatininin (27-29) gibi solütlere karşı geçirgenliğin arttığı ve daha düşük transkapiller UF (30) gerçekleştiği yönünde çalışmalar vardır. Bununla birlikte, solüt transportu ve UF miktarında değişiklik oluşmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (31).

SAPD'nde zamanla; peritoneal membranda interstisyel fibroz, mezotel hücre soyulması, bazal membranın reduplikasyonu, vasküler duvarlarda fibroz ve hyalinizasyon gibi diyabetik mikroangiopatiye benzer değişiklikler, vazodilatasyon ve neovaskülarizasyon meydana gelmektedir (6,32). Vazodilatasyon ve neovaskülarizasyon sonucu, peritoneal yüzey alanında artış olmaktadır (33,34). Bu yapısal değişiklikler, düşük molekül ağırlıklı solütlerin peritoneal membrandan transportunu artırmakta, ve SAPD'nden ayrılmanın en önemli nedeni olan UF yetmezliğine yol açmaktadır (35). Peritoneal fibroz gelişimi, mezotel hücresi ve makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve sitokinler ile ilişkilendirilmektedir. Endotelial ve mezotelial hücrelerin yüksek glukoz içerikli sıvılarla karşılaşması, VEGF (36,37) ve TGF-β (38,39) ekspresyonunu artırmaktadır. Peritoneal

membranın kronik olarak yüksek glukoz konsantrasyonu ile karşılaşmasının, peritoneal değişikliklerin gelişiminde anahtar rol oynadıkları düşünülen VEGF ve TGF- $\beta$ 1 aracılığıyla, mikrovasküler proliferasyon ve submezotelyal fibroza neden olduğu in vivo olarak gösterilmiştir (40,41).

Morrisey ve arkadaşları (18), renal proksimal tubuluste insülinin TGF- $\beta$ 1 üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, insülinin TGF- $\beta$ 1 sentezini artırdığını belirlemişlerdir. Bu çalışmada, hücrelerin, insülinle stimüle edildiklerinde, tip IV kollajen mRNA ekspresyonu ve ekstraselüler matrikste birikimine neden oldukları saptanmıştır (18). Diğer çalışmalarda da, insülin ve IGF-1'in, farklı hücre sistemlerinde, VEGF mRNA ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir (19,42-44).

Çalışmamızda, diyabetik sıçanlarda peritoneal membran solüt geçirgenliğinin arttığı; transkapiller UF miktarının ise, özellikle İPİ grubunda, azaldığı ortaya konuldu. Kontrol

grubuyla karşılaştırıldığında; UF kaybı İPİ grubunda anlamlı, SCİ grubunda ise azalmaya karşın anlamlı değildi. Bu durum, İPİ'nin lokal olarak peritoneal membranda, olasılıkla TGF- $\beta$ 1 ve VEGF sentezini artırarak, birtakım değişikliklere neden olduğunu düşündürmektedir. Kan şekeri regülasyonunun İPİ grubunda, SCİ grubuna göre, daha iyi olmasına karşın UF miktarının daha az olması da, insülinin, peritoneal membranda UF yetmezliğine yol açan değişikliklere neden olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak; diyabetik PD hastalarında İPİ uygulaması, daha iyi kan şekeri regülasyonu sağlmasına karşın, UF yetmezliğine yol açmaktadır. Bu nedenle, diyabetik PD hastalarında glisemik kontrolün sağlanması açısından, insülin gereksinimlerinin SC yoldan sağlanması gerektiğini düşünmekteyiz. İnsülinin peritoneal membranda hangi histopatolojik değişiklikler sonucu UF yetmezliğine yol açtığı konusunda kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Gillerot G, Goffin E, Michel C, et al. Genetic and clinical factors influence the baseline permeability of the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005; 67: 2477-2487.
- Mactier RA, Nolph KD. Peritoneal dialysis. In: Massry SG, Glasscock RJ. *Textbook of nephrology*. 2. edition, Baltimore: Williams and Wilkins, 1989: 1403-1410.
- Twardowski ZJ. Pathophysiology of peritoneal transport. *Contrib Nephrol* 2006; 150: 13-19.
- Margetts P, Churchill DN. Acquired ultrafiltration dysfunction in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2787-2794.
- Gillerot G, Devuyst O. Molecular mechanisms modifying the peritoneal membrane exposed to peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2003; 60: 1-6.
- Rubin J, Herrera GA, Collins D. An autopsy study of the peritoneal cavity from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 97-102.
- Fracasso A, Baggio B, Ossi E, et al. Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 105-110.
- Honda K, Nitta K, Horita S, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultrafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1541-1549.
- Struijk DG, Douma CE. Future research in peritoneal dialysis fluids. *Semin Dial* 1998; 11: 207-212.
- Shetty A, Oreopoulos DG. Ultrafiltration failure in CAPD. *J Postgrad Med* 1994; 40: 185-193.
- Krediet RT. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 341-356.
- Chaimovitz C. Peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 1226-1240.
- Dobbie JV. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12: 14-27.
- Zweers MM, de Waart DR, Smit W, Struijk DG, Krediet RT. Growth factors VEGF and TGF- $\beta$  in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 124-132.
- Pecoito-Filho R, Araujo MR, Lindholm B, et al. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1480-1486.
- Khanna R, Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis in diabetic end stage renal disease. *J Diabetic Compl* 1989; 3: 12-17
- Selam J-L, Raccach D, Jean-Didier N, et al. Randomized comparison of metabolic control achieved by intraperitoneal insulin infusion with implantable pumps versus intensive subcutaneous insulin therapy in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 53-58.
- Morrisey K, Evans RA, Wakefield L, Philips AO. Translational regulation of renal proximal tubular epithelial cell transforming growth factor  $\beta$ 1 generation by insulin. *Am J Pathol* 2001; 159: 1905-1915.
- Miele C, Rochford JJ, Filippa N, Giorgetti-Peraldi S, Van Obberghen E. Insulin and IGF-1 induce vascular endothelial growth factor mRNA expression via different signaling pathways. *J Biol Chem*. 2000; 275: 21695-21702.
- Excerpts from the USRDS 1996 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 93-102.
- Rocco MV, Flanigan MJ, Beaver S, et al. Report from the 1995 Core Indicators for Peritoneal Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 165-173
- Cocchi R, Esposti ED, Fabbri A, et al. Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1536-1540.
- Rahman M, Dixit A, Donley V, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 498-506.
- Gunal AI, Duman S, Ozkahya M, et al. Strict volume control normalise hypertension in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 588-593.
- Fishbane S, Natke E, Maesaka JK. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 257-261.
- Wong PN, Mak SK, Lo KY, Tong GM, Wong AK. Factors associated with poorly-controlled hypertension in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Singapore Med J* 2004; 45: 520-524.

27. Stoenoiu MS, De Vriese AS, Brouet A, et al. Experimental diabetes induces functional and structural changes in the peritoneum. *Kidney Int* 2002; 62: 668-678.
28. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, et al. Functional longevity of the human peritoneum: how long is continuous peritoneal dialysis possible? *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 64-73.
29. Lamb EJ, Worrall J, Buhler R, et al. Effect of diabetes and peritonitis on the peritoneal equilibration test. *Kidney Int* 1995; 47: 1760-1767.
30. Serlie MJ, Struijk DG, de Blok K, Krediet RT. Differences in fluid and solute transport between diabetic and nondiabetic patients at the onset of CAPD. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 29-32.
31. Rubin J, Nolph K, Arfania D, et al. Influence of patient characteristics on peritoneal clearances. *Nephron* 1981; 27: 118-121.
32. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H. Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure. *Nephron* 1996; 72: 171-176.
33. Struijk DG, Krediet RT, Koomen GCM, et al. A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1739-1744.
34. Mateijsen MA, van der Wal AC, Hendriks Pm, et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 517-525.
35. Kawaguchi Y, Hasegawa T, Nakayama M, Kubo H, Shigematu T. Issues affecting the longevity of the continuous peritoneal dialysis therapy. *Kidney Int* 1997; 52: 105-107.
36. Seo MJ, Oh SJ, Kim SI, et al. High glucose dialysis solutions increase synthesis of vascular endothelial growth factors by peritoneal vascular endothelial cells. *Perit Dial Int* 2001; 21: 35-40.
37. Ha H, Cha MK, Choi HN, Lee HB. Effects of peritoneal dialysis solutions on the secretion of growth factors and extracellular matrix proteins by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2002; 22: 171-177.
38. Kang DH, Hong YS, Lim HJ, et al. High glucose dialysis solution and spent dialysate stimulate the synthesis of transforming growth factor beta 1 of human peritoneal mesothelial cells: effect of cytokine costimulation. *Perit Dial Int* 1999; 19: 221-230.
39. Ha H, Yu MR, Lee HB. High glucose-induced PKC activation mediates TGF-beta 1 and fibronectin synthesis by peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 2001; 59: 463-470.
40. De Vriese AS, Tilton RG, Stephan CC, Lameire NH. Vascular endothelial growth factor is essential for hyperglycemia-induced structural and functional alterations of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1734-1741.
41. De Vriese AS, Flyvbjerg A, Mortier S, et al. Inhibition of the interaction of AGE-RAGE prevents hyperglycemia-induced fibrosis of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2109-2118.
42. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Ferrara N, Donner DB. Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth factor 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem* 1996; 271: 29483-29488.
43. Goad DL, Rubin J, Wang H, Tashjian AH Jr, Patterson C. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human SaOS-2 osteoblast-like cells and murine osteoblasts induced by insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1996; 137: 2262-2268.
44. Punglia RS, Lu M, Hsu J, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by insulin-like growth factor I. *Diabetes* 1997; 46: 1619-1626.

*Kabul Tarihi: 23.08.2006*