

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

**FYZIOLOGIE PERITONEÁLNÍHO TRANSPORTU A JEHO
ALTERACE BĚHEM LÉČBY PERITONEÁLNÍ DIALÝZOU**

Habilitační práce

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Klinika Nefrologie, Transplantační Centrum

Institut Klinické a Experimentální Medicíny

Vídeňská 1958, Praha 4

E-mail: alena.parikova@ikem.cz

Obsah

1. Peritoneální dialýza
2. Peritoneální membrána
 - 2.1 Anatomie a histologie
 - 2.2 Peritoneum jako transportní bariéra
3. Transportní modely
 - 3.1 Tří-pórová teorie
4. Peritoneální permeabilita a transport
 - 4.1 Funkční charakteristiky peritoneální membrány
 - 4.2 Transport látek
 - 4.3 Transport tekutin
5. Hodnocení funkce peritoneální membrány
6. Dialyzační roztoky a jejich kompatibilita
 - 6.1 Glukózové dialyzační roztoky
 - 6.2 Bikarbonátem/laktátem pufrované dialyzační roztoky
 - 6.3 Glukózové polymery
 - 6.4 Aminokyselinové dialyzační roztoky
7. Vliv dlouhodobé léčby peritoneální dialýzou
 - 7.1 Peritoneální morfologie
 - 7.2 Alterace peritoneálního transportu
8. Biomarkery
9. Komentář
10. Reference
11. Vybrané publikace

Poděkování

Velmi děkuji prof. MUDr. Ondřeji Viklickému, CSc. a prof. MUDr. Vladimíru Tesařovi DrSc., MBA, FASN. Prof. Tesařovi děkuji za jeho neustálou podporu a veškerou pomoc od začátku mé profesní kariéry. Prof. Viklickému děkuji za rady, diskuse a kritické poznámky, které mne posouvají dál v práci klinické i vědecké. Děkuji za důvěru v mé úsudky, kterou mi dává.

Obrovský dík patří prof. R. T. Kredietovi, MD, PhD z Academic Medical Center, University of Amsterdam v Nizozemsku, který mě nadchnul pro peritoneální dialýzu. Za léta spolupráce mne naučil, že největší a nejtěžší umění je schopnost věci složité formulovat jednoduše, a že cílem mého výzkumu by mělo být zodpovězení všech zdánlivě jednoduchých otázek.

Děkuji Ing. Petře Hrubé, Ph.D. a Ing. Ireně Brabcové, Ph.D. za jejich entuziasmus se kterým přistupují ke zpracovávání materiálů a analýz výsledků mých experimentů. Jejich nadšení mě vytrhuje z klinické práce a pomáhá mi ponořit se do vědecké činnosti.

Děkuji as. MUDr. Vladěce Bednářové, CSc., prof. MUDr. S. Dusilové-Sulkové, DrSc., MBA a mnoha dalším, kteří mne svým přístupem a důvěrou v mé znalosti podporují v další práci. Děkuji spolupracovníkům v IKEM z jiných oddělení, kteří mě svým optimismem a pracovním přístupem vrací na správnou cestu ve chvílích, kdy propadám beznaději. A nemohu zapomenout ani na ty, kteří mne naopak svým negativním postojem nutí neustále na sobě pracovat.

Velký dík patří samozřejmě mé rodině, zvláště manželovi, bez jehož obrovské podpory a tolerance bych této mety nikdy nedosáhla.

Acknowledgement

My thanks go to prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc. and prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN. I would particularly like to thank prof. Tesař for his endless support and assistance from the early days of my professional career. I thank prof. Viklický for his suggestions, discussions, and critical notes that have moved me forward in my clinical and scientific work. I particularly want to thank him for his belief in my conclusions.

Huge thanks also go to prof. R. T. Krediet, MD, PhD from the Academic Medical Center at the University of Amsterdam in the Netherlands, who made me enthusiastic about peritoneal dialysis. Over the years of our cooperation, he has taught me that the ability to explain complex things simply is the greatest and most difficult art and that my research should focus on responding to all seemingly simple questions.

Let me thank ing. Petra Hrubá, Ph.D. and ing. Irena Brabcová, Ph.D. for the enthusiasm they devote to processing the materials and analyses of the results of my experiments. Their keenness rouses me from my clinical work and helps me submerge myself in scientific activities.

I want to thank MUDr. Vladka Bednářová, CSc., prof. MUDr. S. Dusilová-Sulková, DrSc., MBA and many others whose approach and trust in my knowledge support me in my further work. I thank my colleagues at the other wards in IKEM, whose optimism and work approach puts me back on the right track at moments of despair. I cannot forget those whose criticisms forced me to work on myself.

Of course, my big thanks go to my family, especially to my husband without whose huge support and tolerance I would never have reached my goals.

Souhrn

Peritoneální dialýza (PD) je vedle hemodialýzy srovnatelnou metodou náhrady funkce ledvin, kterou je léčeno celosvětově přibližně 200 000 pacientů v terminálním stádiu renálního selhání. Během léčby peritoneální dialýzou dochází vlivem dlouhodobé expozice bio-inkompatibilním dialyzačním roztokům ke strukturálním změnám peritonea a následně k alteraci permeability peritoneální membrány. Funkční změny peritonea limitují dlouhodobou léčbu peritoneální dialýzou, protože jsou spojeny s technickým selháním, zvýšenou morbiditou a mortalitou. Nejzávažnější komplikací dlouhodobé léčby PD s vysokou mortalitou je enkapsulující sklerozující peritonitida. Proč u minority pacientů dochází k vystupňované fibrogenezi vedoucí k EPS zůstává neobjasněno.

Propustnost peritonea je u PD pacientů pravidelně vyšetřována pomocí peritoneálního ekvilibračního testu. Biopsie peritonea k určení morfologických změn není z důvodu invazivity s nutností následného přerušení léčby a dočasného transferu na hemodialýzu rutinně prováděna. Proto je výzkumné úsilí v oblasti peritoneální dialýzy v současnosti zaměřeno na vývoj změn funkčních determinant peritoneálního transportu, které předcházejí technickému selhání metody nebo vývoji EPS. Dále je upřena pozornost na hledání biomarkerů, potenciálních prediktorů míry peritoneální inflamace a fibrózy a jejich využití v klinické praxi.

Cílem práce bylo analyzovat různé faktory ovlivňující transport vody a solutů během léčby peritoneální dialýzou. Kromě toho byly sledovány některé klinické aspekty komplikací u PD pacientů.

1. Historie peritoneální dialýzy

Peritoneální dialýza (PD) je jedna z metod náhrady funkce ledvin. Zatímco při hemodialýze je dialýza prováděna přes mimotělní oběh, během peritoneální dialýzy slouží jako dialyzační membrána peritoneum. Už v roce 1877 fyziolog Wegner instilloval intraperitoneálně roztoky obsahující glukózu králíkům a psům za účelem studia fyziologie peritonea (1). Téměř o pět dekad později bylo *in vivo* lidské peritoneum využito jako biologická dialyzační membrána. První zkušenosti s užitím PD jsou datovány z roku 1923, kdy byli touto metodou léčeni dva pacienti s urémií (2). Po roce 1946 začala být peritoneální dialýza úspěšně používána v léčbě pacientů s akutním selháním ledvin a od roku 1976 je kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (CAPD) považována za plnohodnotnou metodu léčby chronického selhání ledvin (3).

CAPD je charakterizována kontinuální přítomností dialyzačního roztoku v dutině břišní, který je čtyřikrát až pětkrát denně vyměňován. Dialyzační roztok je na podkladě gravitace instilován do dutiny břišní přes zavedený peritoneální permanentní katetr. Kontinuální přítomnost dialyzačního roztoku udržuje vodní bilanci a homeostázu. Přes pobřišnici je odstraňována nadbytečná voda a produkty látkové výměny z cirkulace do peritoneální dutiny.

V roce 1980 byla uvedena jako dialyzační metoda Automatizovaná Peritoneální Dialýza (APD), při které jsou výměny prováděny speciálním přístrojem, tzv. cyclerem. Při APD jsou využívány různé intermitentní a kontinuální léčebné režimy (4).

Obě PD modality jsou srovnatelné, co se týče kvality života (5-6) a přežití (6-7). Nicméně, transportní parametry, transkapilární ultrafiltrace a rychlost lymfatické absorpce se na obou metodách liší.

2. Peritoneální membrána

2.1. Anatomie a histologie

Peritoneum, tvořené jednoduchou vrstvou mesoteliálních buněk, intersticiem a peritoneální mikrovaskulaturou, kontinuálně pokrývá vnitřní abdominální stěnu a vnější povrch orgánů dutiny břišní. Rozlišujeme viscerální peritoneum, parietální peritoneum, omentum a mezenterium. Parietální peritoneum tvoří 10% peritoneální membrány, viscerální 60%, zbytek je tvořen omentem a mezenteriem. Potenciální prostor mezi povrchy lemovanými viscerálním a parietálním peritoneem je nazýván peritoneální dutina. Za normálních okolností je hlavním úkolem peritonea bránit tření a adhezím, v peritoneální dutině nachází méně než 100ml tekutiny (8).

Peritoneum je složeno ze tří hlavních vrstev: mezotelium, intersticiem a peritoneální mikrovaskulatura. Ne všechny vrstvy jsou považovány za bariéry k peritonálnímu transportu solutů a tekutin, nicméně ve všech vrstvách dochází během léčby peritoneální dialýzou k morfologickým změnám (9-10).

Vrstva mezoteliálních buněk uložených na bazální membráně je hraniční strukturou peritonea vystýlající peritoneální dutinu. Za normálních okolností jsou mezoteliální buňky ploché polygonální buňky, jejichž membrána je na lumbální straně pokrytá mikrokly za účelem zvětšení mezoteliálního povrchu. Během léčby peritoneální dialýzou se zvyšuje jejich počet a mění se jejich tvar (11-12). Jsou to buňky sekreční produkující látky podporující lubrikaci a lokální imunokompetenci. Kromě mnoha dalších substancí produkují lubrikační roztok, primárně tvořený fosfolipidy a glykosaminoglykany, který zabraňuje vzniku adhezí mezi serózními povrchy (13-14). Dalším produktem je tumorový marker CA 125, membránový glykoprotein o velikosti 220 kD. Funkce CA 125 není známá, nicméně, jeho množství koreluje s množstvím mezoteliálních buněk (15). Pokud je měřen v dialyzátu PD pacientů, je jeho koncentrace používána k odhadu mezoteliální masy a buněčného obratu (16-18). Při léčbě peritoneální dialýzou se látky produkované mezoteliálními buňkami

účastní v lokální imunitní odpovědi (19). Pravděpodobně jsou hlavním, ne-li jediným zdrojem hyaluronanu, markeru tkáňové remodelace, morfogeneze a inflamace (19-20). Bylo ukázáno, že hyaluronan ovlivňuje buněčný obrat a zdá se, že má hlavní roli v časných stádiích hojení ran (21-24). Protože mezotelium je velmi náchylné k arteficiálnímu poškození během peritoneální biopsie, je velmi těžké získat morfometrická data. Nicméně, i přes buněčné spoje, *in vivo* experimenty ukazují, že nízkomolekulární látky a tekutiny se mohou pohybovat přes mezotelium bez omezení (25-26).

Druhou komponentou peritoneální membrány je intersticiium tvořené intersticiální matrix vyplňující prostor mezi intersticiálními buňkami. Intersticiální matrix je velmi pravidelná struktura, ve které jsou kolagenní vlákna adhezivními molekulami spojeny s intersticiálními buňkami (27). Kolem kolagenních fibril jsou obtočeny a pravděpodobně k nim připoutány podlouhlé molekuly hyaluronanu, na které jsou navázány proteoglykany interagující s okolními buňkami (10). Anatomicky nevykazuje intersticiium charakteristiky typické membrány. Jakým způsobem se účastní peritoneálního transportu není úplně jasné. Do intersticia jsou zanořeny kapiláry, venuly a lymfatické cévy. Ve stěně parietálních lymfatik v subdiafragmatické oblasti se vyskytují mezibuněčné mezery, kterými mohou být z peritoneální dutiny resorbovány nízkomolekulární látky a tekutina. Ty jsou pak transportovány mizními cévami hlavně do ductus lymphaticus dexter, z menší části do ductus thoracicus. Parietální lymfatická drenáž je zajišťována zejména cestou subdiafragmatických mizních cév, viscerální lymfatika sbírají lymfu do ductus thoracicus cestou parietálních lymfatických uzlin (28-30).

Krevní zásobení viscerálního peritonea je zajišťováno přes aa. mesentericae a coeliacae. Venózní krev z parietálního peritonea je drenována přes lokální žilní systém, z viscerálního peritonea do portální žíly. Arterie se postupně větví na konečné kapiláry a postkapilární venuly lokalizované v peritoneálním intersticiu. Kapiláry jsou tvořené jednou vrstvou endoteliálních buněk ležících na bazální membráně. Endotel je většinou souvislého typu, v lidském parietálním peritoneu se ale vyskytuje i malé množství fenestrováných kapilár (31). Na lumenární straně endoteliálních buněk a v interendoteliálním prostoru je rozprostřen glykokalyx, dynamická komponenta ovlivňující endoteliální buněčnou funkci. Hlavní komponentou glykokalyxu je hyaluronan, membránové makromolekuly produkované endoteliálními buňkami a vazebné molekuly jako fibrinogen a albumin (32).

2.2. Peritoneum jako transportní bariéra

Anatomická velikost povrchu peritonea dosahuje u dospělých v průměru 0,55 m² (33-34). Vlastního peritoneálního transportu během peritoneální dialýzy se účastní jen malá část anatomického povrchu (35). Data týkající se velikosti tzv. efektivního peritoneálního povrchu, tj. té části anatomického povrchu, která má přímou účast v peritoneálním transportu, se liší. Bylo publikováno několik studií, jejichž hlavním cílem bylo zjistit, která část peritonea je pro peritoneální dialýzu zásadní (36-39). Experimenty na hlodavcích a observační studie u pacientů, kteří podstoupili parciální nebo totální peritonektomii ukázaly, že bariérou pro transport solutů a tekutin není viscerální peritoneum, ale endotel a buněčná matrix obklopující cévy. Limitujícím faktorem pro transport není velikost vlastního peritonea, ale velikost plochy peritonea, která je v kontaktu s dialyzačním roztokem (36). Studie zkoumající difuzivní transport přes izolovanou vrstvu mezotelií ukázaly korelaci mezi velikostí difuze a molekulární hmotností částic. Na základě dosud provedených pozorování se předpokládá, že mezoteliální vrstva tedy rovněž není bariérou pro transport solutů (40-41).

O restriktivních schopnostech intersticia se dlouho nevědělo. *In vitro*, experimentální i klinické studie poskytovaly nekonzistentní výsledky. Nicméně, recentní studie stále více a více ukazují na intersticiium jako signifikantní transportní bariéru (36,40,42-46). Hromadění složek extracelulární matrix pravděpodobně přispívá

k poklesu efektivní difuzivity. Negativně nabitý hyaluronan pravděpodobně nejvýznamněji ovlivňuje transport bílkovin, jejichž transport je intersticiem omezen až na 50% (47-48).

Endotel je struktura, která ovlivňuje permeabilitu peritoneální membrány pro transport nízkomolekulárních látek patrně nejvýrazněji. Panuje všeobecná shoda, že na velikosti závislý transport solutů je uskutečňován přes systém pórů (49) - ultramalé, malé a velké. Restrikce k transportu jednotlivých látek daná velikostí pórů je navíc modifikována dynamickým glykokalyxem, který obklopuje endoteliální buňky. Speciálně jeho hlavní komponenta hyaluronan přispívá k restrikci transportu látek endotelem na základě molekulární hmotnosti, náboje a struktury (50). Struktura glykokalyxu může být změněna různými mediátory, což vede ke změnám endoteliální permeability (32). U peritoneálně dialyzovaných pacientů byla pozorována změna složení systémového glykokalyxu sublinguálně (51). Jak se však podílí glykokalyx na peritoneální transportní permeabilitě, stále není jasné.

Je nutno dodat, že přestože kapilární stěna a okolní intersticiální tkáň jsou hlavní determinanty peritoneální permeability, v přítomnosti zánětlivého stimulu, jako je přítomnost dialyzačního roztoku, stimulace makrofágů a mezoteliálních buněk spustí cytokinovou kaskádu vedoucí k angiogenezi, fibróze a alteraci restriktivních transportních vlastností peritoneální membrány, a tímto významně přispívají k udržení peritoneální bariéry (10).

3. Transportní modely

K odhadu transportních rychlostí solutů a vody přes peritoneální membránu byly vytvořeny matematické modely. Hlavním kritériem pro výběr modelu je záměr, za jakým účelem chceme model užít: pro vyšetření patofyziologických změn v peritoneální membráně vznikl tzv. distribuční model, pro výpočet a porovnání transportu solutů a vody v klinické praxi jsou používány membránové modely (52).

Membránové modely, tj. Pyle-Popovičův model (53) nebo tří-pórová teorie (54), jsou jedno-dimenzionální modely ignorující komplexnost peritonea a zjednodušující peritoneální membránu na jednoduchou vrstvu s uniformní permeabilitou a distribucí cév. Hlavní výhodou je matematická simplexnost a omezení na výpočet klinických dat. Nevýhodou naopak je, že tyto modely neumí rozlišit specifické patofyziologické změny peritoneální bariéry.

Distribuční model (55-56) je dvou-dimenzionální model, komplikovaný pro snahu o integraci lokálních odlišností v denzitě mikrovaskulatury, okolních buněk a intersticia s cílem co nejvíce přiblížit model skutečné tkáni. Obsahují parciálně diferenciální rovnice s mnoha proměnnými pro výpočty časových závislostí transportu na změně tlakových gradientů a délce transportní dráhy. Proto tento model není určených pro běžnou klinickou praxi, ale pouze pro výzkum. V prvních variantách modelu byla předpokládána rovnoměrná distribuce cév v intersticiu s isotrofními vlastnostmi, následně byl model upraven k možnosti přizpůsobení modelu variacím v lokální cévní denzite nebo v lokálních změnách propustnosti intersticia a krevních kapilár. Hlavní výhodou modelu je více realistická reprezentace transportu látek v závislosti na patofyziologických změnách submezoteliálního prostoru.

3.1 Tří-pórová teorie

Jak je výše zmíněno, je všeobecně předpokládáno, že transport solutů a vody je selektivní podle velikosti částic a probíhá přes systém pórů (49). Na základě počítačových simulací byl vytvořen model skládající se ze tří druhů pórů o různé velikosti a postulována tzv. tří-pórová teorie (54,57-58). Podle tohoto modelu je v peritoneu přítomno velké množství malých pórů o poloměru kolem 40Å, přes které prochází nízkomolekulární látky a voda. Jejich velikost je mírně větší než poloměr molekuly albuminu (36 Å), nicméně významně omezují

transport albuminu a úplně brání transportu velkých molekul, jako jsou imunoglobuliny nebo α_2 -makroglobulin. Makromolekuly mohou proniknout do intersticia (a peritoneální dutiny) přes malé množství velkých (transendoteliálních) pórů s průměrnou velikostí nad 150-250Å. Tyto póry tvoří 0,01% všech pórů a transport přes ně probíhá na základě hydrostatického tlakového gradientu. Třetím typem pórů jsou tzv. ultramalé neboli transcelulární póry v membráně endotelu. Jsou menší než 5Å a díky své extrémně malé velikosti jsou výlučně propustné pro vodu. Žádné soluty nepropouští.

Ve skutečnosti jsou identifikovány pouze ultramalé póry, jejichž morfologickým ekvivalentem je aquaporin-1, přítomný v peritoneálních kapilárách a venulách (59-66). Předpoklad, že aquaporin-1 kanály, anatomický ekvivalent ultramalých pórů, je zodpovědný za tzv. volný vodní transport, byl testován na krysích a králíciích modelech. Aquaporin-1 byl inhibován intraperitoneálním podáním chloridu rtuťnatého, čímž bylo dosaženo téměř kompletní blokády sievingu sodíku (65;67). Anatomickým ekvivalentem malých pórů jsou inter-endoteliální štěrby (68). Lokální aplikací vazoaktivních substancí byla indukována aktivita velkých pórů, jejichž morfologickou paralelou se zdají být inter-endoteliální mezery (69-70).

4. Peritoneální permeabilita a transport

4.1 Funkční charakteristiky peritoneální membrány

Transport látek z peritoneálních kapilár do dialyzátu se děje difuzí a konvekcí. Hlavními determinantami ovlivňujícími transport je velikost peritoneálního povrchu a vnitřní permeabilita peritonea.

Ta část peritoneální membrány, přes kterou je transport uskutečňován, je nazývána efektivní peritoneální povrch. Je značně menší než anatomický peritoneální povrch (35) a je určen množstvím perfundovaných peritoneálních kapilár (71-74). Za bazálních podmínek je perfundováno pouze 25% peritoneálních kapilár (75). Samotná přítomnost dialyzátu v peritoneální dutině zvýší prokrvení splachnikem (76) a k dalšímu zvýšení efektivního peritoneálního povrchu může být dosaženo přidáním vazoaktivních látek do dialyzačního roztoku (71-74). To naznačuje, že efektivní peritoneální povrch je dynamickou vlastností peritoneální membrány závislou na rozličných okolnostech (77).

Peritoneální membrána omezuje transport látek na základě jejich molekulární hmotnosti. Selektivita podle velikosti molekuly, pravděpodobně závislá na průměru jednotlivých druhů pórů, se nazývá vnitřní permeabilita peritonea (78). Pro látky s nízkou molekulární hmotností je nejdůležitějším transportním mechanismem difuze. Jednou z determinant difuzivního transportu je molekulární hmotnost (79-80). Rychlost transportu přes peritoneální membránu je ale kromě hmotnosti ovlivněna i tvarem a hustotou látky. Protože většina solutů nemá sférický tvar, pro popis transportu solutů je užíván Einstein-Stokesův rádius (r) imitující ideální kouli se stejnými vlastnostmi, jako má daná látka. Volný difuzní koeficient je pak vztažen k Einstein-Stokesovu rádiu v tzv. Einstein-Stokesově rovnici: $D = RT/6\pi\eta rN$ ve které D je volný difuzní koeficient, R je Boltzmannova plynová konstanta, T je absolutní teplota, η je viskozita roztoku, r je poloměr solutu a N je Avogadrova konstanta. Tudíž platí, že v případě ideální koule je volný difuzní koeficient solutu dán čtvrtou odmocninou jeho molekulární hmotnosti. Mocnina představuje korelační koeficient. Jestliže rychlost peritoneálního transportu (mass transfer area coefficient MTAC, nebo clearance) je zakreslena do grafu proti molekulární hmotnosti ve dvojitém logaritmickém měřítku, je výsledná korelace signifikantně negativní (78). Tato souvislost může být vyjádřena jako vztah mezi clearancí (C) a molekulární hmotností (MW): $C = a \cdot MW^{-b}$, kde a je konstanta a b sklon regresní křivky. Pro látky s molekulární hmotností do 5500 je korelace téměř identická se sklonem křivky znázorňující vztah mezi volnou difuzí těchto látek ve vodě a molekulární hmotností (81-82). Výše uvedené naznačuje, že difuzivní pohyb malých molekul skrz peritoneální membránu není omezen a je určen pouze

velikostí peritoneálního povrchu (81-83). Proto transport nízkomolekulárních látek přes peritoneální membránu, popisovaný jako MTAC (mass transfer area coefficient) malých solutů, je užíván jako funkční charakteristika k popisu velikosti efektivního peritoneálního povrchu (84).

Co se týče makromolekul, regresní křivka vztahu mezi transportní rychlostí a molekulární hmotností má mnohem strmější sklon než křivka korelace mezi volnými difuzními koeficienty a molekulovou hmotností. Tímto naznačená přídatná restrikce peritoneální membrány k transportu látek o velké molekulové hmotnosti je nazývána vnitřní permeabilita peritonea. Vnitřní permeabilitu lze vizualizovat regresní křivkou mezi clearancí proteinů a jejich volným difuzním koeficientem ve vodě. Sklon křivky toho vztahu je považován za tzv. restrikční koeficient (r_c) a je používán k charakterizaci vnitřní permeability (44;78;82;85). Restrikční koeficient 1.0 značí volnou difuzi, vysoké hodnoty vyjadřují nízkou vnitřní permeabilitu a naopak. Restrikční koeficient nízkomolekulárních látek je 1.24 (84). Restrikční koeficient makromolekul byl naměřen 2.22-2.37 (84;86-88).

4.2 Transport látek

Pohyb látek z krve do dialyzátu je výslednicí difuzního a konvektivního transportu. Difuze je závislá na rozdílné koncentraci solutu mezi dvěma kompartmenty. Konvekce, tah rozpouštědla, je transport látky asociovaný s pohybem tekutiny a je determinován velikostí ultrafiltrace, koncentrací solutu v membráně a propouštěcím koeficientem (sieving coefficient) jednotlivých látek. Propouštěcí koeficient je podíl koncentrace solutu v ultrafiltrátu a v cirkulaci. Míra difuze nebo konvekce na transportu látky závisí na jejích fyzikálních vlastnostech v kombinaci s vlastnostmi peritoneální membrány. Během peritoneální dialýzy se na transportu nízkomolekulárních látek podílí hlavně difuze, konvektivní transport přispívá k difuzivnímu a stává se významnějším se zvětšující se molekulární hmotností látky (89-90). Absorpce molekul z peritoneální dutiny do cirkulace je v čase lineární, bez ohledu na velikost částice nebo koncentraci látky v dutině břišní (30;91-93). Proto k nepřímému odhadu lymfatické absorpce z peritoneální dutiny během PD léčby může být použita clearance intraperitoneálně podaných makromolekul do cirkulace (30;93-95).

Kapacita peritoneální membrány pro transport látek je určena součinem permeability peritonea pro danou látku a efektivního povrchu peritonea, tzv. MTAC (mass transfer area coefficient). Co se týče nízkomolekulárních látek, během 4 hodinové výměny dojde k vyrovnání koncentrací mezi dutinou břišní a cirkulací. Difuzivní transportní rychlost s poklesem koncentračního gradientu během výměny klesá. Pro transport nízkomolekulárních látek byl proto vytvořen matematický model, který vypočítává teoretickou maximální difuzivní rychlost v čase nula, tj. na začátku výměny, kdy je koncentrační gradient nejvyšší. V reálné situaci je to teoretická maximální rychlost transportu předtím, než je vlastní difuze vedoucí k poklesu koncentračního gradientu zahájena (95-97). Vzhledem k faktu, že lymfatická absorpce nemá na transport nízkomolekulárních látek žádný vliv, většina modelů ji do výpočtu MTAC nezahrnuje (98).

4.3 Transport tekutin

Ultrafiltrace je jeden z hlavních cílů dialyzační léčby. Tok tekutin je indukován působením Starlingových sil (99-101). Při absenci osmotického agens v dialyzačním roztoku je transkapilární hydrostatický gradient, který potencuje ultrafiltraci směrem do dutiny břišní, převyššen koloidním osmotickým gradientem, výslednicí čehož je reabsorpce tekutiny z dialyzačního roztoku do kapilár (101-102). K vyvolání čisté ultrafiltrace je tudíž potřebná přítomnost osmotického agens v dialyzačním roztoku, které zabráni absorpci tekutiny z dutiny břišní. Změny v intraperitoneálním objemu jsou výslednicí transkapilární ultra- a zpětné filtrace a lymfatické absorpce.

Na základě tří-porové teorie je 90% ultrafiltračního koeficientu, což je součin hydraulické permeability (L_p) a peritoneálního povrchu (S), tvořeno transportem přes malé póry, které tvoří 99.5% všech pórů. Velké póry,

kterých je méně než 0,5%, zaujímají 5-8% ultrafiltračního koeficientu. Přes vodní kanály (aquaporiny 1) jsou transportována 2% ultrafiltračního koeficientu (58;99). Přestože množství aquaporinů je významně nižší než je počet malých pórů, data ukazují, že vodní kanály jsou zodpovědné za 40-50% ultrafiltrace indukované 3,86% roztokem glukózy (58;103-105).

Transkapilární ultrafiltrace je závislá na hydrostatickém tlakovém gradientu, koloidním tlakovém gradientu, osmotickém tlakovém gradientu, hydraulické permeabilitě peritoneální membrány a velikosti efektivního peritoneálního povrchu. Za běžných okolností na základě Starlingova zákona transkapilární hydrostatický gradient převyšuje opačně působící koloidně osmotický gradient. Mimo peritoneální dialýzu, za běžných podmínek přibližně 60% čisté ultrafiltrace probíhá přes malé póry, protein-restriktivní, přes které je hydrostatický a koloidní gradient přibližně v rovnováze. Přes velké póry je ultrafiltrováno 40% čisté ultrafiltrace a zde dominuje hydrostatický tlakový gradient. Jenom 1-2% celkového transportu vody je uskutečněno přes ultramalé póry (106).

Během peritoneální dialýzy je k vytvoření osmotického tlakového gradientu přes peritoneální membránu a indukci ultrafiltrace do dialyzačního roztoku přidávána glukóza jako osmotické agens. Schopnost glukózy udržet krystaloidní osmotický gradient je určena rezistencí membrány k transportu glukózy. Tato schopnost je vyjadřována jako osmotický refleční koeficient, který se pohybuje od 0 v případě volné pasáže k 1 při úplné rezistenci membrány k transportu látky. Vzhledem k malé velikosti 2.9 Å je refleční koeficient glukózy přes velké póry zanedbatelný. Přes malé póry je 0.02-0.05, u vodních kanálů dosahuje téměř 1 (107-110). Osmotická síla (osmotická konduktance) je součinem ultrafiltračního a reflečního koeficientu. Podle van't Hoffova zákona, pokud voda přechází přes bariéru, která brání transportu solutu (refleční koeficient roven 1), pak 1mOsm/kg H₂O vytváří osmotický tlak 19.3mmHg. Při užití 3.86% glukózového roztoku je osmolalita dialyzačního roztoku na začátku výměny 486mOsm/kg H₂O. Osmolalita krve v peritoneálních kapilárách je přibližně 305 mOsm/kg H₂O. Podle van't Hoffova zákona je krystaloidní osmotický tlakový gradient počítán jako součin rozdílu osmolality mezi peritoneální dutinou a kapilárami, reflečního koeficientu a 19.3. Touto rovnicí vypočtený krystaloidní osmotický tlakový gradient přes vodní kanály je 3493 mmHg, přes malé póry dosahuje 105mmHg (107). Díky tomu vysoký iniciální osmotický tlakový gradient tvořený 3.86% glukózovým roztokem vede na začátku výměny k osmoticky indukovanému toku vody přes ultramalé póry, jehož následkem dochází k diluci dialyzátu a postupnému mizení osmotického gradientu (111-112).

Ultramalé póry jsou propustné pouze pro vodu. K volnému vodnímu transportu (FWT) přes tyto póry dochází převážně během první hodiny výměny s hypertonickým roztokem glukózy. Během této fáze výměny je přibližně 50% ultrafiltrace dosaženo transportem vody přes ultramalé póry a koreluje dobře s maximálním poklesem poměru D/P sodíku (131). Funkce těchto kanálů je totiž odhadována pomocí „sievingu“ sodíku během výměny s hypertonickým roztokem glukózy (112-114). Koncentrace sodíku v dialyzátu a v krvi jsou přibližně stejné, difuze natria je minimální. Nicméně, během první hodiny výměny dochází důsledkem volného vodního transportu přes aquaporiny k poklesu koncentrace sodíku v dialyzátu. Za situace, kdy je k výměně použit dialyzační roztok o 1,36% koncentraci glukózy, je osmolalita roztoku nedostatečná k indukci osmotického gradientu přes ultramalé póry, nedojde k sievingu sodíku mezi cirkulací a dialyzátem, a tedy k poklesu koncentrace natria v dialyzátu. Je nutno poznamenat, že i malá diference v koncentraci sodíku mezi dialyzátem a plasmou (>5 mmol/l) vede k difuzi natria z cirkulace do dialyzačního roztoku. To zvýší koncentraci sodíku v dialyzátu. Ta pak může být považována za falešně nízký sieving sodíku a klinicky nesprávně hodnocena jako porucha aquaporinů. K eliminaci této chyby byla vyvinuta metoda korekce pro difuzi natria (115). Množství sodíku v dialyzátu transportovaného difuzí je počítáno pomocí MTAC urátů, který, jak bylo zjištěno, je přibližně podobný MTAC sodíku (46). Množství difundovaného sodíku je poté odečteno od měřeného natria v dialyzátu, čímž je získána hodnota sievingu sodíku. Protože tato metoda vyžaduje množství parametrů, které nejsou rutinně měřeny během standardního PET testu, je popsána jednodušší metoda pro korekci sodíku pro

difuzi (116). V jednodušším případě je pro korekci sodíku použit místo $MTAC_{urátů}$ $MTAC_{kreatininu}$, který je počítán z parametrů běžně dostupných z PET testu - koncentrace sodíku a kreatininu v dialyzátu a v plazmě v čase 0 a 240tá minuta, velikost instilovaného a drénovaného objemu. Obě metody vykazují podobné výsledky. Použitím jednodušší metody jsme schopni přesněji vypočítat velikost volného vodního transportu během běžně používaného PET testu než odhadovat volný vodní transport (FWT) pomocí nejnižší hodnoty D/P sodíku bez ohledu na transport natria způsobeného difuzí.

Jiný způsob stanovení volného vodního transportu je určením rozdílu čisté ultrafiltrace při použití 1,36% a 3,86% roztoku glukózy (111;117). Při použití 3,86% dialyzačního roztoku glukózy je krystaloidní osmotický gradient mnohem vyšší než při použití 1,36% dialyzačního roztoku a převyšuje ostatní tlakové gradienty. Výsledná ultrafiltrace je tím mnohem více závislá na množství a funkci vodních kanálů. Snížení rozdílu v čisté ultrafiltraci mezi použitým 1,36% a 3,86% glukózovým dialyzačním roztokem je následkem porušeného transportu ultramalými póry.

Jak je zmíněno výše, transport přes ultramalé póry lze jej odhadnout nepřímými metodami (66;103), nebo počítačovými simulacemi (57;118). To však může být zatíženo chybou. V současnosti je používáno k výpočtu přímé měření volného vodního transportu navrženého LaMilia et al. (119), které bylo dále zdokonaleno (105) a testováno počítačovými simulacemi (120). V principu tato metoda využívá velikosti instilovaného intraperitoneálního objemu na začátku výměny s 3,86% glukózou a po určité časové prodlevě (například v 60 minutě), a koncentraci sodíku v dialyzátu v obou časových bodech. Za předpokladu, že transportu sodíku přes malé póry nic nebrání, lze pomocí množství vypočteného transportovaného sodíku určit vodní transport přes malé póry. Pokud je tento transport (který se zákonitě musí uskutečnit přes malé póry) odečten od celkového množství transportovaných tekutin, získáváme množství tekutin transportovaných přes vodní kanály. V roce 2005 LaMiliou byla popsána jednoduchá a rychlá metoda odhadu FWT způsobem 1hodinového PET testu (MiniPET) s 3,86% glukózou, kdy je kinetika transportu sodíku vypočítávána na základě 1hodinové ultrafiltrace (121). V klinické praxi, kdy je standardně prováděn 4hodinový PET test, je možné tuto metodu uplatnit při tzv. modifikovaném PETtestu s 1hodinovou dočasnou drenáží. Po jedné hodině PET testu je intraperitoneální objem vypuštěn a na základě ultrafiltrace, plazmatické hladiny natria a koncentrace sodíku v dialyzátu v 60 minutě je jednoduchými rovnicemi vypočítáno množství tekutiny transportované přes ultramalé a malé póry (122).

Lymfatická absorpce, jedna z determinant odstraňování tekutin, může být měřena pouze nepřímými metodami. Diskutovány jsou dva různé přístupy a stále panuje nejednotný názor, který z nich je pro měření lymfatické absorpce vhodnější (30;123). V prvním přístupu je využita clearance intraperitoneálně podaného makromolekulárního markeru, např. radio-jodovaného sérového albuminu (RISA) (112;124-125) nebo dextranu 70 (126-127) za předpokladu, že marker je odstraňován z peritoneální dutiny lymfatickou absorpcí. Clearance (disapperance rate) makromolekul je konstantní v čase (93) a nezávislá na velikosti molekuly (91). Toto nepřímé měření může být aplikováno jako funkční charakterizace rychlosti efektivní lymfatické absorpce. Absorbce zahrnuje všechny cesty peritoneální lymfatické drenáže, subdiafragmatickou a intersticiální. U PD pacientů se hodnoty rychlosti lymfatické absorpce pohybují mezi 1.0-1.5 mL/min (93;126;128). Druhý přístup předpokládá, že makromolekuly opouštějící peritoneální dutinu jsou primárně absorbovány do kapilár okolních tkání a jenom malá část je nakonec absorbována lymfaticky. Při tomto přístupu je měřena rychlost vzestupu koncentrace makromolekul v cirkulaci (apperance rate). Lymfatická absorpce měřená druhým přístupem vykazuje logicky nižší hodnoty než lymfatická absorpce měřená pomocí clearance makromolekuly (123).

5. Hodnocení funkce peritoneální membrány

Parametry peritoneálního transportu jsou vyšetřovány pomocí peritoneálního ekvilibračního testu (PET) (129-130) nebo standardního testu peritoneální permeability (Standard Peritoneal Permeability Analysis SPA)

(131-132) během 4hodinové výměny. Na základě doporučení Mezinárodní společnosti pro peritoneální dialýzu (ISPD) by měl být test prováděn s roztokem koncentrované glukózy 3,86/4,25%. Větší drenovaný objem získaný pomocí hypertonického dialyzačního roztoku poskytuje přesnější výsledky, a díky osmotickému gradientu vyvolanému hypertonickým roztokem umožňuje test senzitivněji detekovat klinicky významné ultrafiltrační selhání. Navíc, fenomén sievingu sodíku při použití tohoto roztoku umožní hodnocení volného vodního transportu (117).

6. Dialyzační roztoky a jejich kompatibilita

Biokompatibilita je definována jako „schopnost materiálu, zařízení nebo systému provádět specifický úkon bez klinicky významné hostitelské reakce“ (134). Kontinuální expozice dialyzačním roztokům vede k vývoji morfologických a funkčních abnormalit peritonea. Běžně používané dialyzační roztoky jsou považovány za bioinkompatibilní. Proto je vyvíjeno výrazné úsilí k vývoji alternativních, více bio-kompatibilních roztoků. O Nejvýznamnější alternativní agens budou zmíněny níže.

Bioinkompatibilita konvenčních PD roztoků je přičítána několika faktorům: nízkému pH, obsahu laktátu, vysokému obsahu glukózy a její hypertonicitě. Během tepelné sterilizace vznikají degradační produkty glukózy (GDPs). Vzhledem k tomu, že elektrolyty, pufr a osmotické agens jsou hlavními složkami peritoneálních dialyzačních roztoků, snaha týkající se zlepšení bio-kompatibility je upřena právě na modifikaci těchto složek.

6.1. Glukózové dialyzační roztoky

Glukóza je nízkomolekulární osmoticky aktivní látka (MW 180 Daltonů). V dialyzačních roztocích se vyskytuje v různých koncentracích pohybujících se od 70 mmol/L (1,36% glu) do 215 mmol/L (3,86%), což je hladina 15-40ti násobně vyšší, než je normální hladina plazmatická. Výsledná osmolarita roztoku je podle koncentrace 334-486 mosmol/L. Glukóza je snadno metabolizovatelná, neimunogenní, levná a jednoduše zpracovatelná. Nevýhodou je vysoká absorpční rychlost, která dosahuje až 66% z instilovaného množství po 4hodinové výměně a 75% po 6 hodinách prodlevy (131-132). Vysoká kalorická zátěž může vést k hyperglykémii, hyperinsulinémií až k obezitě, pozorovaným u PD pacientů (135-136). Peritoneální tkáň je kontinuálně vystavena extrémně vysoké koncentraci glukózy, která významně převyšuje hladiny glukózy vyskytující se u diabetiků. Bylo prokázáno, že tkáň dlouhodobě dialyzovaných PD pacientů vykazuje patologické změny nápadně podobné diabetické vaskulopatii, se ztluštěním bazální membrány, cévními změnami a depozicemi produktů pokročilé glykace (AGEs) (137-139). Vysoké koncentrace glukózy působí přímo toxicky na mezoteliální buňky (140-141). Další toxicita je způsobena stimulací polyolové dráhy indukující změny vedoucí k peritoneální fibróze (142-143) a vývoji peritoneální angiogeneze, jak bylo ukázáno in vivo a in vitro studiích (13;137;144). Třetí mechanismus glukózové toxicity je indukce neenzymatické glykosylace tkáňových proteinů, která vede k tvorbě Amadoriho produktů a AGEs. Peritoneální depozice AGEs, zvláště v cévní stěně, byla demonstrována v imunohistochemických studiích (145-146). Časné a pokročilé produkty glykace jsou pravděpodobně zapojeny do patogeneze vaskulární intimální hyperplazie (147), dále cestou indukce oxidu dusnatého do sekrece růstových faktorů ovlivňujících vaskulární permeabilitu (49;148-149), do zánětlivých procesů v peritoneální dutině (150), a přispívají ke změnám peritoneální membrány u dlouhodobě dialyzovaných pacientů (151-152).

Kombinace laktátu, použitého jako pufr, s nízkým pH 5,5, se ukázala v in vitro studiích jako extrémně toxická k mezoteliálním a jiným buňkám důsledkem poklesu intracelulárního pH, což je částečně ireverzibilní proces (153). V in-vivo situacích není pravděpodobně tento proces tak významný, protože pH dialyzačního roztoku bezprostředně po jeho instilaci do dutiny břišní stoupá v důsledku přítomného reziduálního objemu,

který je pH neutrální (154-155). Pokud byl laktát přidán k lidským kulturám mezoteliálních buněk buď samotný nebo v kombinaci s glukózou, došlo k aktivaci polyolové dráhy, která hraje roli v glukózou zprostředkovaném poškození peritoneální membrány (142).

Glukóza degradační produkty (GDPs) jsou tvořeny především během tepelné sterilizace dialyzačního roztoku a v menší míře během jeho skladování (156). GDPs jsou složeny z aldehydové a dikarboxylové části. Bezprostřední efekt GDPs na buněčnou funkci lidských mezoteliálních peritoneálních buněk spočívá v na dávce závislé inhibici buněčného růstu, viability a uvolnění cytokinů (157-158). Nejvíce biologicky aktivní ze všech GDPs, 3,4,-dideoxyglukoson-3-en (3,4,-DGE), se vyskytuje v konvenčních dialyzačních roztocích v cytotoxických koncentracích (159). Dále, GDPs spouští řetězec spontánních ne-enzymatických glykací mezi amino skupinami peptidů a proteinů, které vedou k formaci stabilních karbohydrátových zkřížených vazeb mezi proteiny, tzv. AGEs (160). Škodlivý vliv konvenčních glukózových roztoků s laktátem může být redukován snížením množství GDPs v dialyzačním roztoku. Chronické používání roztoků s nízkým obsahem GDPs vede ke snížení hladin AGEs v cirkulaci (161). Redukce tvorby GDPs může být dosažena sterilizací vysokých koncentrací glukózy za velmi nízkého pH. To vyžaduje dvou kompartmentový vak, kde je separována glukóza od pufru a obsah obou komor je smíchán bezprostředně před napuštěním do dutiny břišní. Výsledkem je vyšší pH a méně GDPs, tudíž i lepší biokompatibilita roztoku (162-163).

6.2 Bikarbonátem/laktátem pufované dialyzační roztoky

Bikarbonátem/laktátem pufovaný roztok je glukózový dialyzační roztok obsahující kombinaci 25 mmol/L bikarbonátu a 15 mmol/L laktátu jako pufru. Osmolalita je obdobná jako u konvenčních glukózových roztoků, ale jsou pH neutrální. Roztok je připraven ve dvou komorovém vaku, který dovoluje snížit pH v komoře obsahující glukózu, což vede k nižšímu obsahu GDPs (164). V in vitro (163) a také v in vivo (164) studiích byla prokázána nižší produkce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) při použití bikarbonátem/laktátem pufovaného roztoku. Tvorba VEGF indukovaná zvýšenou koncentrací GDPs vede k neoangiogenezi a vazodilataci cestou oxidu dusnatého. U pacientů léčených bikarbonátem/laktátovými dialyzačními roztoky byly zjištěny významně vyšší koncentrace CA 125 v dialyzátu (165-167) naznačující pozitivní vliv na udržení mezoteliální buněčné masy.

Co se týče transportních charakteristik, zejména ultrafiltrace, data jsou rozporuplná. Dvouletá prospektivní studie (Tranaeus et al.) (167) ukázala zvýšenou ultrafiltraci u pacientů léčených bikarbonátem/laktátem pufovaným roztokem, zatímco jiné studie (168-169) nezjistili žádný vliv na ultrafiltraci. Dvě prospektivní studie (167;170) nezaznamenaly rovněž žádný rozdíl v transportních parametrech nízkomolekulárních látek.

Meta-analýza dat randomizovaných kontrolovaných studií ukázala, že pH neutrální dialyzační roztoky s nízkým obsahem GDPs vedou k významně vyššímu udržení reziduální renální funkce a denní diurézy, a srovnatelnému transportu nízkomolekulárních látek a ultrafiltrace (171-172).

Přestože dosud nejsou dostupná data z dlouhodobých klinických studií, výsledky experimentálních studií a klinická evidence ukazují, že tyto roztoky jsou více biokompatibilní než konvenční glukózové roztoky obsahující laktát jako pufovací činidlo.

6.3 Glukózové polymery

Icodextrin je řazen mezi novou generaci více biokompatibilních roztoků. Byl vyvinut jako alternativní osmotické agens na dlouhou prodlevu pro pacienty s ultrafiltračním selháním (173-174). Icodextrin, od škrobu odvozený glukózový polymer, je směs různě dlouhých D-glukopyranosových polymerů, mezi 4-250 jednotkami, které jsou mezi sebou vázány hlavně alfa (1-4) a méně alfa (1-6) glykosidickými vazbami (175). Icodextrin je systémově absorbován hlavně peritoneálními lymfaticky, během 8-16 hodinové prodlevy je absorbováno 20-40% (176). Poté degradován cirkulující amylázou na maltózu. Koncentrace maltózy v krvi roste na 20-30násobek, po

přerušení léčby během 7 dní klesne k běžným hodnotám (175). Další eliminace probíhá přes tkáňovou maltázu. U pacientů s reziduální renální funkcí je icodextrin vylučován částečně do moči, dále pak je eliminován peritoneální dialýzou (177). Akumulace icodextrinu při jeho dlouhodobém užívání je jeho největší nevýhodou, přestože nejsou známy případy toxicity (178). Jedna výměna icodextrinu vede k ustavení stabilní hladiny maltózy během 10 dní. Tato úroveň zůstává konstantní a normalizuje se po ukončení léčby glukózovým polymerem (179). Vzhledem k nepravděpodobné depozici icodextrinu do tkání je možná i léčba icodextrinem v nových režimech. Jednou z možností jsou 2 dlouhé icodextrinové prodlevy za den v nebo bez kombinace s klasickými výměnami s glukózovými roztoky (180). Druhou novou možností jsou tzv. bimodální roztoky (181), kde je kombinována glukóza jako osmotické činidlo s icodextrinem ke snížení glukózové nálože při navýšení ultrafiltrace a ztrát sodíku (182).

Osmolalita icodextrinového roztoku je 284 mosmol/kg H₂O. Na rozdíl od nízkomolekulárních agens, které vytváří krystaloidní osmotický gradient, indukuje icodextrin koloidní osmotický tlakový gradient (103). Koloidní osmózou indukovaný vodní transport probíhá hlavně přes malé póry (183-184). Vzhledem k tomu, že je icodextrin ve stovnaní s glukózou absorbován z peritoneální dutiny mnohem pomaleji, jeho vliv na ultrafiltraci je dlouhodobý a roste s délkou výměny. Je schopen indukovat ultrafiltraci až během 12hodinové výměny (179;185). Pro své vlastnosti je zvláště efektivní u pacientů s ultrafiltračním selháním na podkladě velkého efektivního peritoneálního povrchu (174;186). Dále je výhodný pro podporu ultrafiltrace během peritonitidy, která je asociována s dočasným zvýšením efektivního peritoneálního povrchu (173;187).

Osmotická efektivita icodextrinu je velmi dobře prokázána, nicméně biokompatibilita roztoku je kontroverzní. Roztok má pH 5,8 a obsahuje v porovnání s glukózovým roztokem menší množství GDPs (188). Dále byla při užití icodextrinového roztoku prokázána nižší tvorba AGEs (189). Některé studie zaznamenaly méně škodlivý vliv na funkci peritoneální membrány a lokální obranyschopnost (46;190-193), zatímco v dalších nebyly zjištěny rozdíly, co se týče biokompatibility při porovnání icodextrinu a glukózo/laktátových dialyzačních roztoků (163;193-195). Experimentální studie ukazují, že expozice icodextrinu nevede k významné neoangiogenezi ani k vývoji fibrózy. Vliv na mezoteliální buňky zůstává nejasný (196).

Přestože terapie icodextrinem je všeobecně dobře tolerována, od uvedení na trh bylo hlášeno několik vedlejších účinků při léčbě tímto roztokem. Nejčastěji je popisována kožní hypersenzitivita, vyskytly se však i akutní reakce charakterizované abdominální symptomatologií, horečkou, třesavkou, zakaleným dialyzátem nebo sterilní peritonitidou (197-201). Některé epizody sterilní peritonitidy byly způsobeny vysokou koncentrací peptidoglykanu bakteriální stěny v roztoku (202), nicméně, někteří pacienti vyvinuli sterilní peritonitidu bez souvislosti s kontaminací dialyzačních roztoků při výrobním procesu.

Ve studiích zabývajících se peritoneálním transportem nízkomolekulárních látek se tento nelišil při použití icodextrinu a glukózových roztoků. Clearance proteinů kromě clearance beta2-mikroglobulinu byly rovněž podobné. Vyšší ztráty beta2-mikroglobulinu mohou být vysvětleny koloidním osmotickým tlakem působícím přes malé póry, což vede ke zvýšenému konvektivnímu transportu malých proteinů, které mohou těmito póry unikat (103;184). Oproti hyperbolickému profilu transkapilární ultrafiltrace během výměny s glukózovým roztokem, během 4hodinové výměny s icodextrinem transkapilární ultrafiltrace lineárně vzrůstá (103). Z tohoto důvodu je využití icodextrinu nejefektivnější pro dlouhé výměny.

6.4 Aminokyselinové dialyzační roztoky

Malnutrice u peritoneálně dialyzovaných pacientů je mimo jiné způsobena ztrátami bílkovin a aminokyselin do dialyzátu. Aminokyselinové dialyzační roztoky byly vyvinuty ke kompenzaci bílkovinných ztrát a ke korekci proteinové malnutrice. Bylo ukázáno, že jednou výměnou s 1,1% aminokyselinovým roztokem je dodáno 25% doporučeného denního příjmu bílkovin pro dospělého člověka (203). Pro PD pacienty v malnutrici je

doporučeno denní používání aminokyselinových roztoků (204-207), avšak, vzhledem k vysoké absorpci a následně vysoké dusíkaté náloži je užití limitováno na jednu výměnu za den.

Osmolalita roztoku je 365 mOsmol/kg H₂O, obsahuje 87 mmol/L aminokyselin, z nichž 61% jsou esenciální aminokyseliny. Roztok má pH 6,7, tj. vyšší než pH glukózových roztoků. V porovnání s glukózovými dialyzačními roztoky mají aminokyselinové roztoky méně toxický vliv na imunokompetentní buňky (208-209). Rovněž vliv na mezoteliální buněčné kultury byl méně toxický (208;210) nebo podobný glukózovému roztoku (209). V transportních studiích byl zvýšený průtok peritoneálním cévním řečištěm spojen se lehce vyšším MTAC nízkomolekulárních látek při užití aminokyselinového roztoku (211-212).

7. Vliv dlouhodobé léčby peritoneální dialýzou

Kontinuální expozice dialyzačním roztokům a rekurující peritonitidy jsou považovány za mediátory patogenních procesů účastnících se vývoje funkčních a morfologických alterací peritoneální membrány během dlouhodobé léčby peritoneální dialýzou.

7.1 Peritoneální morfologie

Anatomické změny peritonea je velmi obtížně studovatelné, protože peritoneální biopsie nejsou běžně prováděny. Mohou být získány v určitých indikacích, během (re)implantace katetrů, nebo transplantacích ledvin. Z praktických důvodů je převážně zastoupeno parietální peritoneum. Navíc, invazivní charakter tohoto vyšetření a riziko komplikací zabraňuje opakovanému vyšetření. Proto studií zaměřených na anatomii a morfologii peritoneální membrány je velmi málo a nikdy se nejedná o prospektivní studie s cílem vyšetření individuálních změn.

Animální studie ukazují, že chronická urémie sama o sobě ovlivňuje peritoneální membránu (213). Proto zánětlivé změny mohou být způsobeny akumulací faktorů spojených s chronickým onemocněním ledvin a komorbiditami pacienta a expozicí dialyzačním roztokům. Svůj vliv má i vzestup nitrobršního tlaku a množství epizod peritonitidy.

Vlivem perzistentní mírné inflamace a oxidativního stresu mezoteliální buňky podstupují tzv. epiteliálně-mezenchymální tranzici (EMT), ke které dochází během prvních dvou let léčby peritoneální dialýzou (214). Jedná se o náhradu mezoteliálních buněk kolagenními vlákny (215-216), což může být doprovázeno intersticiální fibrózou (8,14;217). Mezoteliální buňky vykazují znaky metabolické aktivity přispívající k jejich tranzici na fibroblastické mezenchymální buňky (216;218). Přestože otázka vlivu EMT na další anatomické a funkční změny peritonea není úplně jasná, předpokládá se, že transdiferenciace mezoteliálních buněk hraje ústřední roli v poklesu integrity peritoneální membrány (219). Mezoteliální buňky vykazují během léčby PD degenerativní změny. Dochází ke ztrátě povrchových mikroklků a ke ztrátě přibližně 50% celkové mezoteliální masy (8). Ztráta mezoteliální buněčné masy je reflektována poklesem CA 125 v dialyzátu. První roky léčby peritoneální dialýzou může být hladina CA 125 v dialyzátu v širokém rozpětí od nízkých do vysokých hodnot, u dlouhodobě léčených PD pacientů však nacházíme pouze nízké koncentrace CA 125 (220-222).

Počet peritoneálních kapilár s délkou léčby peritoneální dialýzou vzrůstá a mohou být přítomny vaskulární abnormality (9). Po 2 letech léčby peritoneální dialýzou je prevalence vaskulopatie 68% (8). Jsou popisovány diabetikoformní reduplikace bazální membrány peritoneálních kapilár (137-138). Navíc, zejména u pacientů s ultrafiltračním selháním se vyskytuje rozsáhlá intersticiální fibróza a hyalinizace medie cévní stěny (8;139). Submezoteliální kompaktní zóna je s délkou PD zluštělá s depozicemi kolagenu a myofibroblastů vyskytujících se v peritoneálním intersticiu. Přítomnost myofibroblastů pak podporuje aktivitu tkáně a tím přispívá k neoangiogenezi a fibrogenezi (223). Byla pozorována korelace mezi počtem peritoneálních cév a mírou

fibrotických změn peritonea (9). V případě extenzivní progresy fibrotizace a vaskulárních abnormalit se může vyvinout peritoneální skleróza, tzv. enkapsulující sklerozující peritonitida (EPS) (224-228). EPS je proto považována za definitivní důvod ukončení PD léčby pro funkční a morfológické deregulace změn peritoneální membrány.

7.2 Alterace peritoneálního transportu

Ve většině průřezových studií nebyl nalezen vztah mezi parametry peritoneálního transportu a délkou léčby peritoneální dialýzou. Může to být způsobeno nízkým počtem pacientů s ultrafiltračním selháním a dlouhodobou PD léčbou. V longitudinálních studiích s dlouhou dobou sledování byl však demonstrován vzestup v transportu nízkomolekulárních látek a pokles v čisté ultrafiltraci korelující s délkou PD léčby (88;229-231). Zvýšení transportu malých solutů reflektované zvýšením dialyzát/plazma poměrů nebo MTAC nízkomolekulárních látek souvisí se zvětšením peritoneálního vaskulárního povrchu (77;82;87). To je ve shodě s nálezem z výššího množství cév v peritoneální membráně dlouhodobě dialyzovaných pacientů (8-9). Velký efektivní vaskulární povrch vede k rychlému poklesu osmotického gradientu a následně k poklesu v čisté ultrafiltraci (232). Rychlý transportní status je asociován se zvýšeným rizikem technického selhání a zvýšenou mortalitou PD pacientů (233).

Technické selhání PD pro dysfunkci peritoneální membrány je obvykle pozorováno po 2 letech léčby (234). Při léčbě peritoneální dialýzou delší než 2 roky dochází ke vzestupu restričního koeficientu pro makromolekuly (87;235). Zvýšení restričního koeficientu pro nízkomolekulární látky pozorováno nebylo. To naznačuje, že s délkou peritoneální dialýzy dochází k poklesu vnitřní permeability peritonea, buď způsobené zmenšením velikosti velkých pórů, nebo alterací intersticiální tkáně.

S ohledem na fakta uvedená výše, nejčastější abnormalita u dlouhodobě dialyzovaných pacientů je pokles čisté ultrafiltrace resultující do vážné komplikace PD léčby, ultrafiltračního selhání (UFF). Mezinárodní Společnost pro Peritoneální Dialýzu (ISPD) proto vydala doporučení k provádění PET testu s roztokem 3,86% glukózy, při jehož provedení je čistá ultrafiltrace menší než 400ml po 4hodinové prodlevě považována za ultrafiltrační selhání (UFF) (133).

V případě ultrafiltračního selhání rozlišujeme různé s peritoneální membránou související příčiny (236). Nejčastější příčinou je přítomnost velkého vaskulárního povrchu charakterizovaného vysokým MTAC nebo D/P kreatininu. Druhou důležitou příčinou může být porušený volný vodní transport, způsobený sníženou osmotickou konduktancí ke glukóze (111;236). Osmotická konduktance glukózy je součin peritoneálního ultrafiltračního koeficientu (LpS) a reflečního koeficientu pro glukózu (σ) (107). Snížený součin LpS x σ vede k poklesu volného vodního transportu, a tím menšímu sievingu sodíku. Další příčinou UFF je vysoká efektivní rychlost lymfatické absorpce. Její význam roste s délkou peritoneální dialýzy. Menší intraperitoneální objem následně vede ke snížení množství drenovaného objemu (236-237). Vzácnou příčinou UFF je přítomnost extrémně malého vaskulárního povrchu, např. v důsledku adhezí, kdy k transportu látek dochází pouze přes limitovanou část peritonea (239-240).

8. Biomarkery

Vzhledem k invazivitě peritoneální biopsie se jeví jako nejjednodušší cesta odhadu patofyziologických událostí peritoneální membrány monitorace lokálně produkovaných substancí v peritoneální dutině. Začlenění měření biomarkerů v dialyzátu do klinické praxe je velmi nízké, nicméně jejich užití se jeví jako velmi cenné pro včasnou detekci peritoneálních změn, odhad progresy a prognózy dialyzační léčby a rovněž by mohly potenciálně sloužit jako terapeutické cíle.

Kancer antigen 125 (CA 125) byl poprvé objeven jako biomarker ovariálních karcinomů při měření v séru. CA 125 je velký glykoprotein s molekulární hmotností 220kDa a je vylučován lineárně rychlostí během 4hodinové prodlevy bez ohledu na užitou koncentraci glukózy v dialyzačním roztoku (220). Čas od času je diskutováno, zda CA 125 v dialyzátu reprezentuje mezoteliální viabilitu nebo apoptózu (241). Nicméně, mnoho studií potvrdilo významné využití CA 125 v dialyzátu jako věrohodného indikátoru mezoteliální buněčné masy (242). Je škoda, že nebyla publikována morfometrická data imunohistochemického stanovení CA 125 k podpoře dostupných poznatků.

E-Selektin a vaskulární buněčná adhezivní molekula 1 (VCAM-1) jsou biomarkery endoteliální dysfunkce. Tyto adhezivní molekuly s molekulární hmotností mezi 100-115 kDa jsou téměř výhradně produkovány endotelem. Dosud se žádná studie nezabývala hladinou E-selektinu a VCAM-1 v dialyzátu PD pacientů, nicméně, jejich sérové hladiny u pacientů s chronickým selháním ledvin a dialyzovaných jsou zvýšené (243).

Interleukin -6 (IL-6) je pleiotropní cytokin účastnící se odpovědi akutní fáze, a který je ovlivněn angiogenezí a chronickou inflamací (244). Má pro- i protizánětlivé účinky. Plazmatické koncentrace IL-6 během reakcí akutní fáze stoupají a toto je asociováno se zvýšenou mortalitou hemo- i peritoneálně dialyzovaných pacientů. Molekulární hmotnost IL-6 je 26 kDa. Je produkován lokálně v peritoneální dutině během PD léčby, kdy koncentrace IL-6 v dialyzátu výrazně převyšují koncentrace v séru (245). Koncentrace IL-6 v dialyzátu během peritoneálního funkčního testu vzrůstají, intra-individuální variabilita je 28%. Proto jednotlivé hodnoty v klinické praxi by měly být posuzovány obezřetně. Infekční peritonitida způsobuje dramatický vzestup lokální produkce tohoto cytosinu. Vysoké hladiny v dialyzátu jsou asociovány s rychlým transportním statutem (246).

Matrix metaloproteináza -2 (MMP-2) byla objevena v roce 1985 jako glykoproteináza A. S molekulovou hmotností podobnou albuminu hraje MMP-2 roli ve tkáňové remodelaci a epiteliálně-mezenchymální transzici (247). U PD pacientů se středně těžkým poškozením peritonea byly nalezeny zvýšené koncentrace MMP-2 v dialyzátu. V multicentrické studii byla zjištěna pravděpodobná lokální syntéza MMP-2 a její zvýšené koncentrace v dialyzátu u pacientů s enkapsulující sklerozující peritonitidou (248).

První studie týkající se koncentrací plazminogen aktivátor inhibitoru - 1 (PAI-1) v dialyzátu PD pacientů pochází z roku 1990 (249). Během 4hodinové prodlevy koncentrace PAI-1 v dialyzátu lineárně vzrůstá, přičemž není rozdíl, zda je k výměně použit dialyzační roztok s 1,36% nebo 3,86% koncentrací glukózy. U pacientů s EPS jsou pozorovány zvýšené koncentrace PAI-1 v dialyzátu (248).

9. *Komentář k publikacím, které jsou podkladem habilitační práce:*

Během léčby peritoneální dialýzou je peritoneální membrána kontinuálně exponována ne-biologickým dialyzačním roztokům. U pacientů dlouhodobě léčených peritoneální dialýzou dochází ke změnám, které se projevují jak v anatomické, tak ve funkční rovině. Funkční charakteristiky jsou rutinně vyšetřovány peritoneálním funkčním testem.

Závažnost alterace peritoneální membrány může být překážkou dlouhodobé léčby peritoneální dialýzou, protože je asociována s technickým selháním, zvýšenou morbiditou a mortalitou. Prolongovaná expozice nefyziologickým dialyzačním roztokům vede k neoangiogenezi, vaskulopatii a peritoneální fibróze následované ztrátou ultrafiltrační kapacity na podkladě velkého vaskulárního povrchu, zrychlého transportu nízkomolekulárních látek a časnému vymizení osmotického gradientu. Studium změn v průběhu léčby peritoneální dialýzou je základním předpokladem porozumění technickému selhání PD a možných terapeutických opatření. Zvláštní skupinou jsou PD pacienti s rozvojem enkapsulující sklerotizující peritonitidy (EPS), řídké, ale o to závažnější komplikací PD léčby, která je charakterizována extenzivní peritoneální fibrózou a asociována s vysokou mortalitou. V současnosti je zřejmé, že u těchto pacientů nejde jen o vystupňovanou peritoneální reakci jako u ostatních dlouhodobě dialyzovaných pacientů, ale tato choroba je provázena jinou časovou posloupností funkčních změn, než je běžné.

Vědecká činnost, která je podkladem této habilitační práce, je zaměřena na studium aspektů vodního transportu během léčby peritoneální dialýzou. Vodní transport je ovlivněn řadou parametrů, které budou diskutovány níže. Význam jednotlivých veličin na transportu vody se v průběhu PD léčby mění a je velmi pravděpodobné, že míra alterace vodního transportu v jednotlivých časových obdobích léčby může být jedním z prediktorů vývoje sklerotizující peritonitidy. Transport vody závisí nejen na vlastní funkci vodních kanálů, ale jak se stále více ukazuje i na permeabilitě instersticia peritonea, což je charakteristika peritonea, která stále zůstává zahalena tajemstvím. Na permeabilitě má jistě podíl míra intersticiální fibrózy. Už nyní ale víme, že není jediným faktorem. Funkční změny, které jsme schopni detekovat, jsou k ohodnocení morfologické integrity membrány nedostatečné. Na druhé straně, přímá detekce anatomických změn je velmi problematická, protože to vyžaduje opakované biopsie, u kterých by se dalo spekulovat, zda vzorek dostatečně reprezentuje kompletní peritoneální membránu a byl vzat z efektivního peritoneálního povrchu, to je z místa, které se na samotné dialýze podílí. Drenovaný dialyzační roztok (dialyzát) na konci dialyzační prodlevy nebo lépe na konci peritoneálního ekvilibračního testu obsahuje klinicky významné proteiny, které by mohly pomoci rozklíčovat patofyziologické procesy probíhající uvnitř peritoneální dutiny. Proto poslední publikovaná práce byla zaměřena na odhalení genů, jejichž proteiny by se mohly stát kandidáty na biomarkery v dialyzátu, a tak získat neinvazivní instrument pro sledování dlouhodobě dialyzovaných pacientů. V této práci je genová exprese analyzována ze vzorků krysího omenta. Vzhledem k absenci peritoneální tkáně v klinické praxi jsme se v posledních letech zaměřili na vývoj postupu zpracování dialyzátu, aby za běžných standardizovaných podmínek neinvazivním způsobem bylo možné získat dostatečné množství RNA k následné analýze genové exprese. Díky této unikátní metodě jsme schopni longitudinálně sledovat genovou expresi v závislosti na změnách funkčních parametrů, což je podkladem probíhajícího výzkumného záměru podpořeného Ministerstvem zdravotnictví.

Transport tekutin je jednou z klíčových podmínek úspěšné PD léčby. Vodní transport z cirkulace do peritoneální dutiny probíhá přes tři druhy pórů ve stěně cév peritoneální membrány. Voda je transportována hlavně přes malé póry a vodní kanály (99) a její tok je indukován hydrostatickým tlakovým gradientem závislým na intraperitoneálním tlaku, koloidním osmotickým gradientem způsobeným plazmatickými proteiny, a krystaloidním osmotickým gradientem tvořeným hlavně glukózou v dialyzačním roztoku (106). Vodní transport přes malé póry je závislý na hydrostatických a osmotických silách, vzhledem k velikosti těchto pórů přes ně

lehce prochází nízkomolekulární látky. Transport plazmatické vody skrz malé póry je spojen s transportem sodíku. Ultramale póry, vodní kanály, jsou selektivní pro vodu, soluty pro svou velmi malou velikost nepropouští a jsou závislé na krystaloidních osmotických silách (61). Již dříve bylo zjištěno, že podíl tzv. volného vodního transportu přes vodní kanály klesá s mizením osmotického gradientu způsobeného dilucí a absorpcí osmotického agens. Pokud je použit k dialyzační výměně roztok s 3,86% koncentrací glukózy, voda transportovaná přes vodní kanály tvoří 48% vodního toku během první minuty, a následně klesá k 35% po první hodině (105). To je v rozporu s modelem tří-pórové teorie, která předpokládá, že během prvních několika hodin dialyzační výměny je rychlost volného vodního transportu konstantní (106). K vytvoření osmotického gradientu přes peritoneální membránu je přidávána do dialyzačního roztoku glukóza jako osmotické agens. Schopnost glukózy udržet krystaloidní gradient je určena rezistencí membrány k absorpci glukózy, kterou charakterizuje osmotický reflektivní koeficient σ . Pro malé póry je přibližně 0,03, přes vodní kanály 1 (107). Vodní kanály tudíž ke své aktivitě v porovnání s malými póry vyžadují velmi vysoký gradient. V uvedených pracích (publikace 4,7) jsme našli během výměny postupný pokles v množství vody transportované přes vodní kanály, což bylo asociováno s procentuálním poklesem podílu volného vodního transportu na celkovém odstranění tekutin. Pokles volného vodního transportu reflektoval mizení osmotického tlakového gradientu (publikace 7). Přestože oproti modelu tří-pórové teorie byl pozorován kontinuální pokles volného vodního transportu během celé výměny, pokud byl osmotický gradient 1000mmHg, rychlost volného vodního transportu se blížila nule. Jinými slovy, volný vodní transport přes aquaporiny je iniciován až při dosažení určité úrovně osmotického tlakového gradientu. Na druhou stranu, transport přes malé póry klesá v průběhu první poloviny výměny, aby se stabilizoval v její druhé polovině, přestože osmotický tlakový gradient nadále klesá. To naznačuje, že transport vody přes malé póry ovlivňují i jiné determinanty, než pouze krystaloidní osmotický gradient. Dále jsme našli korelaci mezi transportem tekutin přes malé póry a rychlostí transportu nízkomolekulárních látek, což nebylo pozorováno u volného vodního transportu. To opět potvrzuje fakt, že volný vodní transport je mnohem více závislý na krystaloidním osmotickém gradientu než transport přes malé póry. Přítomnost velkého efektivního peritoneálního povrchu, determinovaného množstvím perfundovaných kapilár, je spojena s velkým množstvím jak malých pórů, tak aquaporinů, které se nalézají v jejich stěně. I když v případě velkého peritoneálního povrchu dojde k vymizení osmotického gradientu rychleji, korelace mezi volným vodním transportem a transportem nízkomolekulárních látek nebyla pozorována.

Významnou příčinou technického selhání peritoneální dialýzy je ultrafiltrační selhání (UFF), nedostatečná schopnost odstranění nadbytečných tekutin z těla pacienta dialýzou. Definice UFF pro PD pacienty dlouho chyběla, nyní je všeobecně přijímána definice Mezinárodní společnosti pro Peritoneální Dialýzu, kdy je za UFF považována ultrafiltrace menší než 400ml po 4hodinové prodlevě při použití dialyzačního roztoku s 3,86% koncentrací glukózy. Příčiny ultrafiltračního selhání se liší v závislosti na délce léčby peritoneální dialýzou (publikace 2,3). Patofyziologické mechanismy vedoucí k UFF jsou dva: první, extenzivní absorpce intraperitoneálně podané glukózy vedoucí k rychlému vymizení osmotického gradientu a druhý, snížená osmotická konduktance ke glukóze. Osmotická konduktance pro glukózu se používá pro vyjádření schopnosti glukózy udržet osmotický gradient. Je určena součinem ultrafiltračního koeficientu L_pA a všeobecného reflektivního koeficientu σ . Poškozený volný vodní transport přes aquaporiny je všeobecně považován za důsledek snížené osmotické konduktance. Jinými slovy, poškozené vodní kanály nejsou schopny udržet z nějakého důvodu dostatečný osmotický gradient nutný k tomu, aby byla aktivována jejich funkce. Vzhledem k definici, příčinou snížené osmotické konduktance může být snížený reflektivní koeficient σ nebo snížený ultrafiltrační koeficient L_pA . Původně bylo spekulováno, že příčinou UFF u dlouhodobě dialyzovaných pacientů je pokles reflektivního koeficientu naznačující propustnost vodních kanálů pro glukózu, což je za normálních okolností vzhledem k velikosti těchto kanálů nemožné. V naší práci jsme našli rozdíl v reflektivním koeficientu pro glukózu v různých časových obdobích po zahájení PD léčby mezi pacienty s ultrafiltračním

selháním. Oproti tomu, osmotická konduktance pro glukózu a ultrafiltrační koeficient LpA byly u pacientů s UFF léčených peritoneální dialýzou déle než 5 let sniženy. Ultrafiltrační koeficient LpA je součinem velikosti hydraulické permeability Lp a velikosti efektivního peritoneálního povrchu. Velikost peritoneálního povrchu se u pacientů léčených méně a více než 5 let nelišila. Vysvětlením je tedy snížení hydraulické permeability peritonea, blíže nepoznané vlastnosti intersticia, podílející se na snížené schopnosti glukózy udržet osmotický gradient. Dále jsme našli pozitivní korelaci mezi volným vodním transportem a délkou PD léčby u pacientů s UFF vyvinutým dříve než po 2 letech léčby. Tato korelace se stala negativní u pacientů s UFF po déle než 5 letech léčby. To naznačuje, že poškozený volný vodní transport je příčinou UFF u pacientů dlouhodobě dialyzovaných, u krátkodobě dialyzovaných pacientů se vyskytuje dysfunkce vodních kanálů zřídka.

Výsledky práce byly posléze potvrzeny i v dalších studiích s tím, že snížení osmotické konduktance pro glukózu v časných stádiích PD léčby je nezávislým prediktorem vývoje enkapsulující sklerozující peritonitidy (250-251). Osmotická konduktance se dá považovat za funkční obraz zvýšené fibrózy peritonea. Existuje silná evidence, že zánět indukuje řadu patofyziologických cest vedoucích k fibróze. Peritoneální dialýza indukuje intraperitoneální inflamaci, zda je ale zánětlivá odpověď vyšší u pacientů, kteří následně vyvíjejí EPS, je nejasné. V poslední publikované práci (publikace 14) jsme porovnávali intraperitoneální genovou expresi v animálním modelu EPS. Nalezli jsme zvýšenou expresi genů jejichž produkty jsou účastny v angio-, fibrogenezi a imunitní odpovědi ve skupině krys s modelovanou EPS, zatímco funkční a morfologické parametry se mezi oběma skupinami nelišily. V EPS skupině byly aktivovány převážně proinflamatorní geny, z nichž některé korelovaly s funkčními parametry. Je tedy zřejmé, že aktivace genů předchází funkční abnormality peritoneální membrány. Recentně byly publikovány výsledky studie GLOBAL, které ukazují, že dialyzát PD pacientů, kteří následně vyvinou EPS, obsahuje vyšší hladiny inflamatorních cytokinů (TNF-alfa, IL-6). Nicméně, ani cytokiny ani funkční parametry peritoneálního transportu nemají prediktabilní hodnotu pro vývoj EPS (252).

Proto je nyní naše pozornost upřena na hledání potenciálních genů, jejichž produkty by se mohly stát biomarkery poškození peritonea a dále pomocí genové exprese analyzovat posloupnost změn v peritoneální membráně, případně diference v posloupnosti změn u různých skupin PD pacientů. Pokud by bylo možno nalézt pacienty ve vysokém riziku vývoje peritoneálních abnormalit ještě před zahájením PD léčby, mohla by být zvážena jiná léčebná metoda nebo léčbu předem modifikovat.

10. Reference:

1. Wegner G. Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle, mit besonderer Berücksichtigung der Ovariectomie. Arch F Chir 1877; 20:51-55.
2. Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD. Textbook of peritoneal dialysis. 2nd ed. Kluwer Academic Publishers; 2000.
3. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle WK. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 1978; 88:449-456.
4. Diaz-Buxo JA, Farmer CD, Walker PJ, Chandler JT, Holt KL. Continuous cyclic peritoneal dialysis: a preliminary report. Artif Organs 1981; 5:157-161.
5. Michels WM, van Dijk S, Verduijn M, le Cessie S, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Quality of life in automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2011; 31:138-47.
6. Bieber SD, Burkart J, Golper TA, Teitelbaum I, Mehrotra R. Comparative outcomes between continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis: a narrative review. Am J Kidney Dis. 2014; 63:1027-37.
7. Michels WM, Verduijn M, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Similar survival on automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a large prospective cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:943-9.
8. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13:470-479.
9. Mateijsen MA, van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. Perit Dial Int 1999; 19:517-525.
10. Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 288:F433-F442.
11. Dobbie JW, Zaki M, Wilson L. Ultrastructural studies on the peritoneum with special reference to chronic ambulatory peritoneal dialysis. Scott Med J 1981; 26:213-223.
12. Gotloib L, Digenis GE, Rabinovich S, Medline A, Oreopoulos DG. Ultrastructure of normal rabbit mesentery. Nephron 1983; 34:248-255.
13. Dobbie JW, Anderson JD, Hind C. Long-term effects of peritoneal dialysis on peritoneal morphology. Perit Dial Int 1994; 14 Suppl 3:S16-S20.
14. Dobbie JW, Lloyd JK. Mesothelium secretes lamellar bodies in a similar manner to type II pneumocyte secretion of surfactant. Perit Dial Int 1989; 9:215-219.
15. Koomen GC, Betjes MG, Zemel D, Krediet RT, Hoek FJ. Cancer antigen 125 is locally produced in the peritoneal cavity during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1994; 14:132-136.
16. Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJ, Betjes MG, Koomen GC, Beelen RH, Krediet RT. Cancer antigen 125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1995; 10:64-69.
17. Ho-Dac-Pannekeet MM, Krediet RT. Inflammatory changes in vivo during CAPD: what can the effluent tell us? Kidney Int 1996; Suppl 56:S12-S16.

18. Krediet RT. Dialysate cancer antigen 125 concentration as marker of peritoneal membrane status in patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21:560-567.
19. Topley N. The host's initial response to peritoneal infection: the pivotal role of the mesothelial cell. *Perit Dial Int* 1995; 15:116-117.
20. Yung S, Coles GA, Williams JD, Davies M. The source and possible significance of hyaluronan in the peritoneal cavity. *Kidney Int* 1994; 46:527-533.
21. Yamagata K, Tomida C, Koyama A. Intraperitoneal hyaluronan production in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19:131-137.
22. Szeto CC, Wong TY, Lai KB, Lam CW, Lai KN, Li PK. Dialysate hyaluronan concentration predicts survival but not peritoneal sclerosis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:609-614.
23. Lipkin GW, Forbes MA, Cooper EH, Turney JH. Hyaluronic acid metabolism and its clinical significance in patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:357-360.
24. Lai KN, Szeto CC, Lai KB, Lam CW, Chan DT, Leung JC. Increased production of hyaluronan by peritoneal cells and its significance in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:318-324.
25. Flessner M, Henegar J, Bigler S, Genous L. Is the peritoneum a significant transport barrier in peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2003; 23:542-9.
26. Flessner MF. Osmotic barrier of the parietal peritoneum. *Am J Physiol* 1994;267:F861-70.
27. Reed RK, Rubin K, Wiig H, Rodt SA. Blockade of beta 1-integrins in skin causes edema through lowering of interstitial fluid pressure. *Circ Res* 1992; 71:978-983.
28. Bettendorf U. Lymph flow mechanism of the subperitoneal diaphragmatic lymphatics. *Lymphology* 1978; 11:111-116.
29. French JE, Florey HW, Morris B. The absorption of particles by the lymphatics of the diaphragm. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1960; 45:88-103.
30. Krediet RT. The effective lymphatic absorption rate is an accurate and useful concept in the physiology of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004; 24:309-313.
31. Gotloib L, Shustak A, Bar-Sella P, Eiali V. Fenestrated capillaries in human parietal and rabbit diaphragmatic peritoneum. *Nephron* 1985; 41:200-202.
32. Henry CB, Duling BR. Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. *Am J Physiol* 1999; 277:H508-H514.
33. Rubin J, Clawson M, Planch A, Jones Q. Measurements of peritoneal surface area in man and rat. *Am J Med Sci* 1988; 295:453-458.
34. Chagnac A, Herskovitz P, Weinstein T, Elyashiv S, Hirsh J, Hammel I et al. The peritoneal membrane in peritoneal dialysis patients: estimation of its functional surface area by applying stereologic methods to computerized tomography scans. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:342-346.
35. Henderson LW. The problem of peritoneal membrane area and permeability. *Kidney Int* 1973; 3:409-410.
36. Flessner MF. Small-solute transport across specific peritoneal tissue surfaces in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:225-233.

37. Flessner MF. Osmotic barrier of the parietal peritoneum. *Am J Physiol* 1994; 267:F861-F870.
38. Zakaria ER, Carlsson O, Sjunnesson H, Rippe B. Liver is not essential for solute transport during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1996; 50:298-303.
39. Kumano K, Go K, He M, Sakai T. Role of diaphragmatic, visceral, and parietal pathways in peritoneal fluid absorption in rat peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16 Suppl 1:S80-S83.
40. Flessner MF. Peritoneal transport physiology: insights from basic research. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:122-135.
41. Nagel W, Kuschinsky W. Study of the permeability of the isolated dog mesentery. *Eur J Clin Invest* 1970; 1:149-154.
42. Collins JM. Inert gas exchange of subcutaneous and intraperitoneal gas pockets in piglets. *Respir Physiol* 1981; 46:391-404.
43. Fox JR, Wayland H. Interstitial diffusion of macromolecules in the rat mesentery. *Microvasc Res* 1979; 18:255-276.
44. Krediet RT, Koomen GC, Koopman MG, Hoek FJ, Struijk DG, Boeschoten EW et al. The peritoneal transport of serum proteins and neutral dextran in CAPD patients. *Kidney Int* 1989; 35:1064-1072.
45. Nakamura Y, Wayland H. Macromolecular transport in the cat mesentery. *Microvasc Res* 1975; 9:1-21.
46. Bajo MA, Selgas R, Castro MA, del Peso G, Diaz C, Sanchez-Tomero JA et al. Icodextrin effluent leads to a greater proliferation than glucose effluent of human mesothelial cells studied ex vivo. *Perit Dial Int* 2000; 20:742-747.
47. Wiig H, DeCarlo M, Sibley L, Renkin EM. Interstitial exclusion of albumin in rat tissues measured by a continuous infusion method. *Am J Physiol* 1992; 263:H1222-H1233.
48. Wiig H, DeCarlo M, Sibley L, Renkin EM. Interstitial exclusion of albumin in rat tissues measured by a continuous infusion method. *Am J Physiol* 1992; 263:H1222-H1233.
49. Grotte G. Passage of dextran molecules across the blood-lymph barrier. *Acta Chir Scand* 1956;Suppl 211:1-84.
50. Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:H285-H289.
51. Vlahu CA¹, Lemkes BA, Struijk DG, Koopman MG, Krediet RT, Vink H. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1900-8.
52. Flessner MF. Distributed model of peritoneal transport: implications of the endothelial glycocalyx. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2142-6.
53. Pyle WK, Popovich RP, Moncrief JW. Mass transfer evaluation in peritoneal dialysis. New York: Masson, 1981:32-52.
54. Rippe B. A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 1993; 13 Suppl 2:S35-S38.
55. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations. *Am J Physiol* 1984; 246:R597-R607.
56. Flessner MF. Transport of protein in the abdominal wall during intraperitoneal therapy. I. Theoretical approach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:G424-G37.

57. Rippe B, Stelin G. Simulations of peritoneal solute transport during CAPD. Application of two-pore formalism. *Kidney Int* 1989; 35:1234-1244.
58. Rippe B, Stelin G, Haraldsson B. Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. *Kidney Int* 1991; 40:315-325.
59. Akiba T, Ota T, Fushimi K, Tamura H, Hata T, Sasaki S et al. Water channel AQP1, 3, and 4 in the human peritoneum and peritoneal dialysate. *Adv Perit Dial* 1997; 13:3-6.
60. Devuyst O, Nielsen S, Cosyns JP, Smith BL, Agre P, Squifflet JP et al. Aquaporin-1 and endothelial nitric oxide synthase expression in capillary endothelia of human peritoneum. *Am J Physiol* 1998; 275:H234-H242.
61. Pannekeet MM, Mulder JB, Weening JJ, Struijk DG, Zweers MM, Krediet RT. Demonstration of aquaporin-CHIP in peritoneal tissue of uremic and CAPD patients. *Perit Dial Int* 1996; 16 Suppl 1:S54-S57.
62. Goffin E, Combet S, Jamar F, Cosyns JP, Devuyst O. Expression of aquaporin-1 in a long-term peritoneal dialysis patient with impaired transcellular water transport. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:383-388.
63. Nielsen S. Aquaporin water channels in the kidney: localization and regulation. *Perit Dial Int* 1996; 16 Suppl 1:S25-S27.
64. Akiba T, Ota T, Fushimi K, Shimamura H, Tamura H, Sasaki S et al. Water channel AQP-1 in the primary cell culture of rat peritoneum. *Adv Perit Dial* 1999; 15:3-6.
65. Carlsson O, Nielsen S, Zakaria e, Rippe B. In vivo inhibition of transcellular water channels (aquaporin-1) during acute peritoneal dialysis in rats. *Am J Physiol* 1996; 271:H2254-H2262.
66. Stoenoiu MS, Ni J, Verkaeren C, Debaix H, Jonas JC, Lameire N et al. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:555-565.
67. Zweers MM, Douma CE, de Waart DR, Korevaar JC, Krediet RT, Struijk DG. Amphotericin B, mercury chloride and peritoneal transport in rabbits. *Clin Nephrol* 2001; 56:60-68.
68. Karnovsky MJ. The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. *J Cell Biol* 1967; 35:213-236.
69. Fox J, Galey F, Wayland H. Action of histamine on the mesenteric microvasculature. *Microvasc Res* 1980; 19:108-126.
70. Miller FN, Joshua IG, Anderson GL. Quantitation of vasodilator-induced macromolecular leakage by in vivo fluorescent microscopy. *Microvasc Res* 1982; 24:56-67.
71. Douma CE, de Waart DR, Struijk DG, Krediet RT. The nitric oxide donor nitroprusside intraperitoneally affects peritoneal permeability in CAPD. *Kidney Int* 1997; 51:1885-1892.
72. Nolph K, Ghods A, Brown P, Miller F, Harris P, Pyle K et al. Effects of nitroprusside on peritoneal mass transfer coefficients and microvascular physiology. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977; 23:210-218.
73. Nolph KD, Ghods AJ, Van Stone J, Brown PA. The effects of intraperitoneal vasodilators on peritoneal clearances. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22:586-594.
74. Selgas R, Carmona AR, Martinez ME, Perez-Fontan M, Salinas M, Conesa J et al. Peritoneal vascular reserve characterization through nitroprusside-induced modification of peritoneal mass transfer coefficients. *Int J Artif Organs* 1985; 8:181-186.

75. Pietrzak I, Hirszel P, Shostak A, Welch PG, Lee RE, Maher JF. Splanchnic volume, not flow rate, determines peritoneal permeability. *ASAIO Trans* 1989; 35:583-587.
76. Granger DN, Ulrich M, Perry MA, Kviety PR. Peritoneal dialysis solutions and feline splanchnic blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1984; 11:473-481.
77. Krediet RT, Zemel D, Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L. Indices of peritoneal permeability and surface area. *Perit Dial Int* 1993; 13 Suppl 2:S31-S34.
78. Krediet RT, Zuyderhoudt FM, Boeschoten EW, Arisz L. Peritoneal permeability to proteins in diabetic and non-diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* 1986; 42:133-140.
79. Leypoldt JK, Parker HR, Frigon RP, Henderson LW. Molecular size dependence of peritoneal transport. *J Lab Clin Med* 1987; 110:207-216.
80. Kagan A, Bar-Khayim Y, Schafer Z, Fainaru M. Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD: I. Different characteristics for low and high molecular weight proteins. *Kidney Int* 1990; 37:971-979.
81. Krediet RT, Zuyderhoudt FM, Boeschoten EW, Arisz L. Alterations in the peritoneal transport of water and solutes during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Eur J Clin Invest* 1987; 17:43-52.
82. Krediet RT, Zemel D, Imholz AL, Struijk DG. Impact of surface area and permeability on solute clearances. *Perit Dial Int* 1994; 14 Suppl 3:S70-S77.
83. Krediet RT, Boeschoten EW, Struijk DG, Arisz L. Differences in the peritoneal transport of water, solutes and proteins between dialysis with two- and with three-litre exchanges. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3:198-204.
84. Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Effect of dialysate osmolarity on the transport of low-molecular weight solutes and proteins during CAPD. *Kidney Int* 1993; 43:1339-1346.
85. Krediet RT, Zemel D, Struijk DG, Koomen GC, Arisz L. Individual characterization of the peritoneal restriction barrier to macromolecules. *Adv Perit Dial* 1991; 7:15-20.
86. Zemel D, Krediet RT, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L. Day-to-day variability of protein transport used as a method for analyzing peritoneal permeability in CAPD. *Perit Dial Int* 1991; 11:217-223.
87. Struijk DG, Krediet RT, Koomen GC, Hoek FJ, Boeschoten EW, vd Reijden HJ et al. Functional characteristics of the peritoneal membrane in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1991; 59:213-220.
88. Struijk DG, Krediet RT, Koomen GC, Boeschoten EW, Hoek FJ, Arisz L. A prospective study of peritoneal transport in CAPD patients. *Kidney Int* 1994; 45:1739-1744.
89. Renkin EM. Relation of capillary morphology to transport of fluid and large molecules: a review. *Acta Physiol Scand Suppl* 1979; 463:81-91.
90. Rippe B, Haraldsson B. Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory. *Physiol Rev* 1994; 74:163-219.
91. Krediet RT, Struijk DG, Koomen GC, Hoek FJ, Arisz L. The disappearance of macromolecules from the peritoneal cavity during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) is not dependent on molecular size. *Perit Dial Int* 1990; 10:147-152.
92. Nolph KD, Mactier R, Khanna R, Twardowski ZJ, Moore H, McGary T. The kinetics of ultrafiltration during peritoneal dialysis: the role of lymphatics. *Kidney Int* 1987; 32:219-226.

93. Struijk DG, Koomen GC, Krediet RT, Arisz L. Indirect measurement of lymphatic absorption in CAPD patients is not influenced by trapping. *Kidney Int* 1992; 41:1668-1675.
94. Michels WM, Zweers MM, Smit W, Korevaar J, Struijk DG, van Westrhenen R et al. Does lymphatic absorption change with the duration of peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2004; 24:347-352.
95. Lysaght MJ, Hallett MD, Farrell PC. Evolution of transport theory in CAPD. *Clin Nephrol* 1988; 30 Suppl 1:S34-S36.
96. Waniewski J, Werynski A, Heimbürger O, Lindholm B. A comparative analysis of mass transport models in peritoneal dialysis. *ASAIO Trans* 1991; 37:65-75.
97. Waniewski J, Werynski A, Heimbürger O, Lindholm B. Simple models for description of small-solute transport in peritoneal dialysis. *Blood Purif* 1991; 9:129-141.
98. Hallett MD, Lysaght MJ, Farrell PC. The role of lymphatic drainage in peritoneal mass transfer. *Artif Organs* 1989; 13:28-34.
99. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int* 2004; 24:10-27.
100. Krediet RT. Fluid absorption in the peritoneum--it is less simple than you thought. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:341-343.
101. Daugirdas JT, Ing TS, Gandhi VC, Hano JE, Chen WT, Yuan L. Kinetics of peritoneal fluid absorption in patients with chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1980; 95:351-361.
102. Struijk DG, Krediet RT, Imholz AL, Koomen GC, Arisz L. Fluid kinetics in CAPD patients during dialysis with a bicarbonate-based hypoosmolar solution. *Blood Purif* 1996; 14:217-226.
103. Ho-Dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, Hiralall JK, de Waart DR, Struijk DG et al. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* 1996; 50:979-986.
104. Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. Paradoxes in peritoneal transport of small solutes. *Perit Dial Int* 1996; 16 Suppl 1:S63-S69.
105. Smit W, Struijk DG, Ho-Dac-Pannekeet MM, Krediet RT. Quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004; 66:849-854.
106. Devuyst O, Rippe B. Water transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2014;85:750-758.
107. Krediet RT, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int* 2000; 20 Suppl 4:S22-S42.
108. Zakaria ER, Rippe B. Osmotic barrier properties of the rat peritoneal membrane. *Acta Physiol Scand* 1993; 149:355-364.
109. Rippe B, Perry MA, Granger DN. Permselectivity of the peritoneal membrane. *Microvasc Res* 1985; 29:89-102.
110. Smit W, de Waart DR, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal transport characteristics with glycerol-based dialysate in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20:557-565.
111. Monquill MC, Imholz AL, Struijk DG, Krediet RT. Does impaired transcellular water transport contribute to net ultrafiltration failure during CAPD? *Perit Dial Int* 1995; 15:42-48.

112. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1992; 41:1320-1332.
113. Nolph KD, Hano JE, Teschan PE. Peritoneal sodium transport during hypertonic peritoneal dialysis. Physiologic mechanisms and clinical implications. *Ann Intern Med* 1969; 70:931-941.
114. Chen TW, Khanna R, Moore H, Twardowski ZJ, Nolph KD. Sieving and reflection coefficients for sodium salts and glucose during peritoneal dialysis in rats. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:1092-1100.
115. Zweers MM, Imholz AL, Struijk DG, Krediet RT. Correction of sodium sieving for diffusion from the circulation. *Adv Perit Dial* 1999; 15:65-72.
116. Westra WM, Smit W, Zweers MM, Struijk DG, Krediet RT. Diffusion correction of sodium sieving applicable in a peritoneal equilibration test. *Adv Perit Dial* 2003; 19:6-9.
117. Smit W, Langedijk MJ, Schouten N, van den BN, Struijk DG, Krediet RT. A comparison between 1.36% and 3.86% glucose dialysis solution for the assessment of peritoneal membrane function. *Perit Dial Int* 2000; 20:734-741.
118. Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. Simple models for fluid transport during peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 1996; 19:455-466.
119. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Andrulli S, Del Vecchio L, Scaravilli P, Virga G, Locatelli F. Sodium removal and sodium concentration during peritoneal dialysis: effects of three methods of sodium measurement. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1849-55.
120. Venturoli D, Rippe B. Validation by computer simulation of two indirect methods for quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005; 25:77-84.
121. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Del Vecchio L, Dell'Oro C, Andrulli S, Locatelli F. Mini-peritoneal equilibration test: A simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2005; 68:840-6.
122. Cossen TT¹, Smit W, Konings CJ, Kooman JP, Leunissen KM, Krediet RT. Quantification of free water transport during the peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 2009 ; 29:523-7.
123. Flessner M. Effective lymphatic absorption rate is not a useful or accurate term to use in the physiology of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004; 24:313-316.
124. Zakaria ER, Rippe B. Peritoneal fluid and tracer albumin kinetics in the rat. Effects of increases in intraperitoneal hydrostatic pressure. *Perit Dial Int* 1995; 15:118-128.
125. Zakaria ER, Rippe B. Intraperitoneal fluid volume changes during peritoneal dialysis in the rat: indicator dilution vs. volumetric measurements. *Blood Purif* 1995; 13:255-270.
126. Krediet RT, Struijk DG, Koomen GC, Arisz L. Peritoneal fluid kinetics during CAPD measured with intraperitoneal dextran 70. *ASAIO Trans* 1991; 37:662-667.
127. Koomen GC, Krediet RT, Leegwater AC, Struijk DG, Arisz L, Hoek FJ. A fast reliable method for the measurement of intraperitoneal dextran 70, used to calculate lymphatic absorption. *Adv Perit Dial* 1991; 7:10-14.
128. Krediet RT, Struijk DG, Boeschoten EW, Hoek FJ, Arisz L. Measurement of intraperitoneal fluid kinetics in CAPD patients by means of autologous haemoglobin. *Neth J Med* 1988; 33:281-290.
129. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Langedijk MJ, Schouten N et al. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney Int* 1995; 48:866-875.

130. Smit W, van Dijk P, Langedijk MJ, Schouten N, van den BN, Struijk DG et al. Peritoneal function and assessment of reference values using a 3.86% glucose solution. *Perit Dial Int* 2003; 23:440-449.
131. Twardowski ZJ. PET--a simpler approach for determining prescriptions for adequate dialysis therapy. *Adv Perit Dial* 1990; 6:186-191.
132. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R. Limitations of the peritoneal equilibration test. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:2160-2161.
133. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 Suppl 4:S5-21.
134. Holmes CJ, Faict D. Peritoneal dialysis solution biocompatibility: definitions and evaluation strategies. *Kidney Int* 2003;: Suppl S50-S56.
135. Heaton A, Johnston DG, Burrin JM, Orskov H, Ward MK, Alberti KG et al. Carbohydrate and lipid metabolism during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): the effect of a single dialysis cycle. *Clin Sci (Lond)* 1983; 65:539-545.
136. Bouma SF, Dwyer JT. Glucose absorption and weight change in 18 months of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Diet Assoc* 1984; 84:194-197.
137. Di Paolo N, Sacchi G. Peritoneal vascular changes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): an in vivo model for the study of diabetic microangiopathy. *Perit Dial Int* 1989; 9:41-45.
138. Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA. Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990; 6:3-12.
139. 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.
140. Breborowicz A, Rodela H, Oreopoulos DG. Toxicity of osmotic solutes on human mesothelial cells in vitro. *Kidney Int* 1992; 41:1280-1285.
141. Gotloib L, Waisbrut V, Shostak A, Kushnier R. Acute and long-term changes observed in imprints of mouse mesothelium exposed to glucose-enriched, lactated, buffered dialysis solutions. *Nephron* 1995; 70:466-477.
142. Wong TY, Phillips AO, Witowski J, Topley N. Glucose-mediated induction of TGF-beta 1 and MCP-1 in mesothelial cells in vitro is osmolality and polyol pathway dependent. *Kidney Int* 2003; 63:1404-1416.
143. Kumano K, Schiller B, Hjelle JT, Moran J. Effects of osmotic solutes on fibronectin mRNA expression in rat peritoneal mesothelial cells. *Blood Purif* 1996; 14:165-169.
144. Zweers MM, Splint LJ, Krediet RT, Struijk DG. Ultrastructure of basement membranes of peritoneal capillaries in a chronic peritoneal infusion model in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:651-654.
145. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Katoh N et al. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 1997; 51:182-186.
146. Yamada K, Miyahara Y, Hamaguchi K, Nakayama M, Nakano H, Nozaki O et al. Immunohistochemical study of human advanced glycosylation end-products (AGE) in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1994; 42:354-361.
147. Miyata T, Ishikawa S, Asahi K, Inagi R, Suzuki D, Horie K et al. 2-Isopropylidenehydrazono-4-oxo-thiazolidin-5-ylacetanilide (OPB-9195) treatment inhibits the development of intimal thickening after

balloon injury of rat carotid artery: role of glycooxidation and lipoxidation reactions in vascular tissue damage. *FEBS Lett* 1999; 445:202-206.

148. Natarajan R, Bai W, Lanting L, Gonzales N, Nadler J. Effects of high glucose on vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1997; 273:H2224-H2231.
149. Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, Kondo S, Hanatani M, Suzuki H et al. Vascular endothelial growth factor is induced by long-term high glucose concentration and up-regulated by acute glucose deprivation in cultured bovine retinal pigmented epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:193-198.
150. Boulanger E, Wautier MP, Wautier JL, Boval B, Panis Y, Wernert N et al. AGEs bind to mesothelial cells via RAGE and stimulate VCAM-1 expression. *Kidney Int* 2002; 61:148-156.
151. Amore A, Cirina P, Mitola S, Peruzzi L, Gianoglio B, Rabbone I et al. Nonenzymatically glycated albumin (Amadori adducts) enhances nitric oxide synthase activity and gene expression in endothelial cells. *Kidney Int* 1997; 51:27-35.
152. Ho-Dac-Pannekeet MM, Weiss MF, de Waart DR, Erhard P, Hiralall JK, Krediet RT. Analysis of non enzymatic glycosylation in vivo: impact of different dialysis solutions. *Perit Dial Int* 1999; 19 Suppl 2:S68-S74.
153. Topley N, Coles GA, Williams JD. Biocompatibility studies on peritoneal cells. *Perit Dial Int* 1994; 14 Suppl 3:S21-S28.
154. Park MS, Heimburger O, Waniewski J, Werynski A, Lee HB, Bergstrom J et al. The effect of dialysate acidity on peritoneal solute transport in the rat. *Perit Dial Int* 1995; 15:312-319.
155. Pedersen FB, Rytto N, Deleuran P, Dragsholt C, Kildeberg P. Acetate versus lactate in peritoneal dialysis solutions. *Nephron* 1985; 39:55-58.
156. Wieslander AP, Nordin MK, Kjellstrand PT, Boberg UC. Toxicity of peritoneal dialysis fluids on cultured fibroblasts, L-929. *Kidney Int* 1991; 40:77-79.
157. Witowski J, Jorres A. Glucose degradation products: relationship with cell damage. *Perit Dial Int* 2000; 20 Suppl 2:S31-S36.
158. 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. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:729-739.
159. Linden T, Cohen A, Deppisch R, Kjellstrand P, Wieslander A. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE): a cytotoxic glucose degradation product in fluids for peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2002; 62:697-703.
160. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318:1315-1321.
161. Zeier M, Schwenger V, Deppisch R, Haug U, Weigel K, Bahner U et al. Glucose degradation products in PD fluids: do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation? *Kidney Int* 2003; 63:298-305.
162. Ha H, Yu MR, Choi HN, Cha MK, Kang HS, Kim MH et al. Effects of conventional and new peritoneal dialysis solutions on human peritoneal mesothelial cell viability and proliferation. *Perit Dial Int* 2000; 20 Suppl 5:S10-S18.

163. 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.
164. Cooker LA, Luneburg P, Faict D, Choo C, Holmes CJ. Reduced glucose degradation products in bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis solutions produced in two-chambered bags. *Perit Dial Int* 1997; 17:373-378.
165. Devuyst O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 3:12-15.
166. Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, Faict D, Tranaeus A et al. Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int* 2001; 59:1529-1538.
167. Tranaeus A. A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution--clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. *Perit Dial Int* 2000; 20:516-523.
168. Rippe B, Simonsen O, Wieslander A, Landgren C. Clinical and physiological effects of a new, less toxic and less acidic fluid for peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997; 17:27-34.
169. Otte K, Gonzalez MT, Bajo MA, del Peso G, Heaf J, Garcia EG et al. Clinical experience with a new bicarbonate (25 mmol/L)/lactate (10 mmol/L) peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2003; 23:138-145.
170. Coles GA, O'Donoghue DJ, Pritchard N, Ogg CS, Jani FM, Gokal R et al. A controlled trial of two bicarbonate-containing dialysis fluids for CAPD--final report. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3165-3171.
171. Yohanna S, Alkathiri AM, Brimble SK, McCormick B, Iansavitchous A, Blake PG, Jain AK. Effect of Neutral-pH, Low-Glucose Degradation Product Peritoneal Dialysis Solutions on Residual Renal Function, Urine Volume, and Ultrafiltration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1380-8.
172. Sikaneta T, Wu G, Abdoell M, Ng A, Mahdavi S, Svendrovski A, Tu T⁴, Mercer T, Tong MK, Oreopoulos DG, Tam PW. The TRIO trial - a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of biocompatible peritoneal dialysis solution on residual renal function. *Perit Dial Int*. 2016 Jun, in press.
173. Mistry CD, Gokal R, Peers E. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Kidney Int* 1994; 46:496-503.
174. Krediet R, Mujais S. Use of icodextrin in high transport ultrafiltration failure. *Kidney Int Suppl* 2002; Suppl S53-S61.
175. Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A et al. Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002; Suppl 81:S23-S33.
176. García-López E, Lindholm B. Icodextrin metabolites in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009; 29:370-6.
177. Gokal R, Moberly J, Lindholm B, Mujais S. Metabolic and laboratory effects of icodextrin. *Kidney Int Suppl* 2002; Suppl 81:S62-S71.
178. Mistry CD, Fox JE, Mallick NP, Gokal R. Circulating maltose and isomaltose in chronic renal failure. *Kidney Int* 1987; Suppl 22:S210-S214.

179. Mistry CD, Gokal R. The use of glucose polymer (icodextrin) in peritoneal dialysis: an overview. *Perit Dial Int* 1994; 14 Suppl 3:S158-S161.
180. Dousdampanis P, Oreopoulos DG, Bargman JM. Twice-daily icodextrin for ultrafiltration failure. *Perit Dial Int* 2011; 31:598.
181. Freida P, Issad B, Dratwa M, Lobbedez T, Wu L, Leyboldt JK, Divino-Filho JC. A combined crystalloid and colloid pd solution as a glucose-sparing strategy for volume control in high-transport apd patients: a prospective multicenter study. *Perit Dial Int* 2009; 29:433-42.
182. Silver SA, Harel Z, Perl J. Practical considerations when prescribing icodextrin: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2014;39(6):515-27.
183. Pecoits-Filho R, Mujais S, Lindholm B. Future of icodextrin as an osmotic agent in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2002; Suppl 81:S80-S87.
184. Imholz AL, Brown CB, Koomen GC, Arisz L, Krediet RT. The effect of glucose polymers on water removal and protein clearances during CAPD. *Adv Perit Dial* 1993; 9:25-30.
185. Mistry CD, Mallick NP, Gokal R. Ultrafiltration with an isosmotic solution during long peritoneal dialysis exchanges. *Lancet* 1987; 2:178-182.
186. Wilkie ME, Plant MJ, Edwards L, Brown CB. Icodextrin 7.5% dialysate solution (glucose polymer) in patients with ultrafiltration failure: extension of CAPD technique survival. *Perit Dial Int* 1997; 17:84-87.
187. Posthuma N, ter Weel PM, Donker AJ, Peers EM, Oe PL, Verbrugh HA. Icodextrin use in CCPD patients during peritonitis: ultrafiltration and serum disaccharide concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2341-2344.
188. de Waart DR, Zweers MM, Struijk DG, Krediet RT. Icodextrin degradation products in spent dialysate of CAPD patients and the rat, and its relation with dialysate osmolality. *Perit Dial Int* 2001; 21:269-274.
189. Barre DE, Chen C, Cooker L, Moberly JB. Decreased in vitro formation of AGEs with extraneal solution compared to dextrose-containing peritoneal dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 1999; 15:12-16.
190. de Fijter CW, Verbrugh HA, Oe LP, Heezius E, Donker AJ, Verhoef J et al. Biocompatibility of a glucose-polymer-containing peritoneal dialysis fluid. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:411-418.
191. Sitter T, Haslinger B, Mandl S, Fricke H, Held E, Sellmayer A. High glucose increases prostaglandin E2 synthesis in human peritoneal mesothelial cells: role of hyperosmolarity. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2005-2012.
192. Thomas S, Schenk U, Fischer FP, Mettang T, Passlick-Deetjen J, Kuhlmann U. In vitro effects of glucose polymer-containing peritoneal dialysis fluids on phagocytic activity. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:246-253.
193. Cooker LA, Choo CG, Luneburg P, Lamela J, Holmes CJ. Effect of icodextrin peritoneal dialysis solution on cell proliferation in vitro. *Adv Perit Dial* 1999; 15:17-20.
194. Jorres A, Gahl GM, Topley N, Neubauer A, Ludat K, Muller C et al. In-vitro biocompatibility of alternative CAPD fluids; comparison of bicarbonate-buffered and glucose-polymer-based solutions. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:785-790.
195. Liberek T, Topley N, Mistry CD, Coles GA, Morgan T, Quirk RA et al. Cell function and viability in glucose polymer peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int* 1993; 13:104-111.
196. Krediet RT. Effects of icodextrin on the peritoneal membrane. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 May;25(5):1373-5.

197. MacGinley R, Cooney K, Alexander G, Cohen S, Goldsmith DJ. Relapsing culture-negative peritonitis in peritoneal dialysis patients exposed to icodextrin solution. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1030-1035.
198. Williams PF, Foggensteiner L. Sterile/allergic peritonitis with icodextrin in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2002; 22:89-90.
199. Lam-Po-Tang MK, Bending MR, Kwan JT. Icodextrin hypersensitivity in a CAPD patient. *Perit Dial Int* 1997; 17:82-84.
200. Del Rosso G, Di Liberato L, Perilli A, Cappelli P, Bonomini M. A new form of acute adverse reaction to icodextrin in a peritoneal dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:927-928.
201. Fletcher S, Stables GA, Turney JH. Icodextrin allergy in a peritoneal dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2656-2658.
202. Martis L, Patel M, Giertych J, Mongoven J, Taminne M, Perrier MA et al. Aseptic peritonitis due to peptidoglycan contamination of pharmacopoeia standard dialysis solution. *Lancet* 2005; 365:588-594.
203. Jones MR, Gehr TW, Burkart JM, Hamburger RJ, Kraus AP, Jr., Piraino BM et al. Replacement of amino acid and protein losses with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 1998; 18:210-216.
204. Grzegorzewska AE, Mariak I, Dobrowolska-Zachwieja A, Szajdak L. Effects of amino acid dialysis solution on the nutrition of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19:462-470.
205. Schroder CH. The choice of dialysis solutions in pediatric chronic peritoneal dialysis: guidelines by an ad hoc European committee. *Perit Dial Int* 2001; 21:568-574.
206. Kopple JD, Bernard D, Messana J, Swartz R, Bergstrom J, Lindholm B et al. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 1995; 47:1148-1157.
207. Faller B, Aparicio M, Faict D, De Vos C, de P, V, Larroumet N et al. Clinical evaluation of an optimized 1.1% amino-acid solution for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1432-1437.
208. Brulez HF, Heezius EC, de Fijter CW, Oe LP, Verhoef J, Verbrugh HA. In vitro compatibility of a 1.1% amino acid containing peritoneal dialysis fluid with phagocyte function. *Adv Perit Dial* 1994; 10:241-244.
209. Brulez HF, Dekker HA, Oe PL, Verbeelen D, ter Wee PM, Verbrugh HA. Biocompatibility of a 1.1% amino acid-containing peritoneal dialysis fluid compared to a 2.27% glucose-based peritoneal dialysis fluid. *Nephron* 1996; 74:26-32.
210. Chan TM, Leung JK, Sun Y, Lai KN, Tsang RC, Yung S. Different effects of amino acid-based and glucose-based dialysate from peritoneal dialysis patients on mesothelial cell ultrastructure and function. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1086-1094.
211. Douma CE, de Waart DR, Struijk DG, Krediet RT. Effect of amino acid based dialysate on peritoneal blood flow and permeability in stable CAPD patients: a potential role for nitric oxide? *Clin Nephrol* 1996; 45:295-302.
212. Plum J, Fuscholler A, Schoenicke G, Busch T, Erren C, Fieseler C et al. In vivo and in vitro effects of amino-acid-based and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solutions with regard to peritoneal transport and cytokines/prostanoids dialysate concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1652-1660.

213. Vrtovnik F, Coester AM, Lopes-Barreto D, de Waart DR, Van der Wal AC, Struijk DG, Krediet RT, Zweers MM. Induction of chronic kidney failure in a long-term peritoneal exposure model in the rat: effects on functional and structural peritoneal alterations. *Perit Dial Int* 2010; 30:558-69.
214. Del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Bajo MA, Aroeira LS, Aguilera A, Fernández-Perpén A, Cirugeda A, Castro MJ, de Gracia R, Sánchez-Villanueva R, Sánchez-Tomero JA, López-Cabrera M, Selgas R. Epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells is an early event during peritoneal dialysis and is associated with high peritoneal transport. *Kidney Int Suppl* 2008; 108:S26-33.
215. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 12:14-27.
216. Yañez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramirez-Huesca M, Dominguez-Jimenez C, Jimenez-Heffernan JA et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003; 348:403-413.
217. Di Paolo N, Sacchi G, De Mia M, Gaggiotti E, Capotondo L, Rossi P et al. Morphology of the peritoneal membrane during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 44:204-211.
218. Margetts PJ, Kolb M, Galt T, Hoff CM, Shockley TR, Gaudie J. Gene transfer of transforming growth factor-beta1 to the rat peritoneum: effects on membrane function. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2029-2039.
219. Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Domínguez-Jiménez C, Jiménez-Heffernan JA, Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Bajo MA, Alvarez V, Castro MA, del Peso G, Cirujeda A, Gamallo C, Sánchez-Madrid F, López-Cabrera M. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003; 348:403-13.
220. Pannekeet MM, Koomen GC, Struijk DG, Krediet RT. Dialysate CA125 in stable CAPD patients: no relation with transport parameters. *Clin Nephrol* 1995; 44:248-254.
221. Ho-Dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, Krediet RT. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 1997; 51:888-893.
222. Ho-Dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, Krediet RT. Markers of peritoneal mesothelial cells during treatment with peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1997; 13:17-22.
223. Aroeira LS, Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Bajo MA, del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Selgas R, López-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: 2004-13.
224. Dobbie JW, Krediet RT, Twardowski ZJ, Nichols WK. A 39-year-old man with loss of ultrafiltration. *Perit Dial Int* 1994; 14:384-394.
225. Kawanishi H. The pathogenesis and therapeutic option of encapsulating peritoneal sclerosis. *Int J Artif Organs* 2005; 28:150-155.
226. del Peso G, Jimenez-Heffernan JA, Bajo MA, Hevia C, Aguilera A, Castro MJ et al. Myofibroblastic differentiation in simple peritoneal sclerosis. *Int J Artif Organs* 2005; 28:135-140.
227. Di Paolo N, Sacchi G, Garosi G, Taganelli P, Gaggiotti E. Simple peritoneal sclerosis and sclerosing peritonitis: related or distinct entities? *Int J Artif Organs* 2005; 28:117-128.
228. Bertoli SV, Buzzi L, Ciurlino D, Maccario M, Traversi L, Martino S et al. Histological and functional characteristics of peritoneal membrane in peritoneal sclerosis of PD patients. *Int J Artif Organs* 2005; 28:112-116.

229. Park MS, Lee J, Lee MS, Baick SH, Hwang SD, Lee HB. Peritoneal solute clearances after four years of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1989; 9:75-78.
230. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1046-1051.
231. Selgas R, Fernandez-Reyes MJ, Bosque E, Bajo MA, Borrego F, Jimenez C et al. 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.
232. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:498-506.
233. Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Pagé D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1285-92.
234. Kolesnyk I, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Time-dependent reasons for peritoneal dialysis technique failure and mortality. *Perit Dial Int* 2010; 30:170-7.
235. Ho-Dac-Pannekeet MM, Koopmans JG, Struijk DG, Krediet RT. Restriction coefficients of low molecular weight solutes and macromolecules during peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1997; 13:72-76.
236. Smit W, Schouten N, van den BN, Langedijk MJ, Struijk DG, Krediet RT. Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Perit Dial Int* 2004; 24:562-570.
237. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Tranaeus A, Lindholm B. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int* 1990; 38:495-506.
238. Mactier RA, Khanna R, Twardowski ZJ, Nolph KD. Ultrafiltration failure in continuous ambulatory peritoneal dialysis due to excessive peritoneal cavity lymphatic absorption. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:461-466.
239. Krediet RT, Struijk DG, Boeschoten EW, Koomen GC, Stouthard JM, Hoek FJ et al. The time course of peritoneal transport kinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients who develop sclerosing peritonitis. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:299-307.
240. Hendriks PM, Ho-Dac-Pannekeet MM, van Gulik TM, Struijk DG, Phoa SS, Sie L et al. Peritoneal sclerosis in chronic peritoneal dialysis patients: analysis of clinical presentation, risk factors, and peritoneal transport kinetics. *Perit Dial Int* 1997; 17:136-143.
241. Cheema H, Bargman JM. Cancer antigen 125 as a biomarker in peritoneal dialysis: mesothelial cell health or death? *Perit Dial Int* 2013; 33:349-52.
242. Krediet RT. Dialysate cancer antigen 125 concentration as marker of peritoneal membrane status in patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2001; 21:560-7.
243. Matyszko J, Matyszko JS, Myśliwiec M. Endothelial cell injury markers in chronic renal failure on conservative treatment and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27:71-7.
244. Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O. Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26:53-63.
245. Lopes Barreto D, Coester AM, Noordzij M, Smit W, Struijk DG, Rogers S, de Waart DR, Krediet RT. Variability of effluent cancer antigen 125 and interleukin-6 determination in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3739-44.

246. Pecoits-Filho R, Araújo MR, Lindholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romão JE Jr, Marcondes M, De Oliveira AH, Noronha IL. Plasma and dialysate IL-6 and VEGF concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1480-6.
247. Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, Hoff CM, Holmes CJ, West-Mays JA, Kelly MM. Transient overexpression of TGF- β 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2005 ;16:425-36.
248. Hirahara I, Inoue M, Okuda K, Ando Y, Muto S, Kusano E. The potential of matrix metalloproteinase-2 as a marker of peritoneal injury, increased solute transport, or progression to encapsulating peritoneal sclerosis during peritoneal dialysis-a multicentre study in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:560-7.
249. Gries E, Kopp J, Thomae U, Kuhlmann H. Relation of intraperitoneal and intravascular coagulation and fibrinolysis related antigens in peritoneal dialysis. *Thromb Haemos* 1990; 63:356-60.
250. Morelle J, Sow A, Hautem N, Bouzin C, Crott R, Devuyst O, Goffin E. Interstitial Fibrosis Restricts Osmotic Water Transport in Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2521-33.
251. Lambie ML, John B, Mushahar L, Huckvale C, Davies SJ. The peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made. *Kidney Int* 2010; 78:611-8.
252. Lambie MR, Chess J, Summers AM, Williams PF, Topley N, Davies SJ; GLOBAL Fluid Study Investigators. Peritoneal inflammation precedes encapsulating peritoneal sclerosis: results from the GLOBAL Fluid Study. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:480-6.

11. Vybrané publikace

- 1. Does residual volume after drainage matter in peritoneal dialysis treatment?**
Parikova A, Zweers MM, Hiralall JK, Struijk DG, Krediet RT.
Perit Dial Int. 2004 Jan-Feb;24(1):75-7. (IF 1,908)
- 2. Ultrafiltration failure in peritoneal dialysis. Causes and clinical consequences.**
Smit W, Parikova A, Krediet RT.
Minerva Urol Nefrol. 2005 Sep;57(3):165-74. (IF 0,6)
- 3. The difference in causes of early and late ultrafiltration failure in peritoneal dialysis.**
Smit W, Parikova A, Struijk DG, Krediet RT.
Perit Dial Int. 2005 Feb;25 Suppl 3:S41-5. (IF 1,908)
- 4. The contribution of free water transport and small pore transport to the total fluid removal in peritoneal dialysis.**
Parikova A, Smit W, Struijk DG, Zweers MM, Krediet RT.
Kidney Int. 2005 Oct;68(4):1849-56. (IF 6,418)
- 5. Analysis of fluid transport pathways and their determinants in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure.**
Parikova A, Smit W, Struijk DG, Krediet RT.
Kidney Int. 2006 Dec;70(11):1988-94. (IF 6,418)
- 6. Does the biocompatibility of the peritoneal dialysis solution matter in assessment of peritoneal function?**
Parikova A, Struijk DG, Zweers MM, Langedijk M, Schouten N, van den Berg N, Duis S, Krediet RT.
Perit Dial Int. 2007 Nov-Dec;27(6):691-6. (IF 1,908)
- 7. Free water transport, small pore transport and the osmotic pressure gradient.**
Parikova A, Smit W, Zweers MM, Struijk DG, Krediet RT.
Nephrol Dial Transplant. 2008 Jul;23(7):2350-5. (IF 3,568)
- 8. Biocompatible peritoneal dialysis solutions do not induce less net ultrafiltration than conventional solutions.**
Krediet RT, Coester AM, Lopes-Barreto D, Parikova A.
Perit Dial Int. 2008 Jul-Aug;28(4):425-7. (IF 1,908)
- 9. New insights into the physiology of peritoneal fluid transport.**
Krediet RT, Coester AM, Parikova A, Smit W, Struijk DG.
Perit Dial Int. 2008 Jun;28 Suppl 3:S144-9. (IF 1,908)
- 10. Time course of peritoneal function in automated and continuous peritoneal dialysis.**
Michels WM, Verduijn M, Parikova A, Boeschoten EW, Struijk DG, Dekker FW, Krediet RT.
Perit Dial Int. 2012 Nov-Dec;32(6):605-11. (IF 2,214)
- 11. Longitudinal analysis of peritoneal fluid transport and its determinants in a cohort of incident peritoneal dialysis patients.**
Coester AM, Smit W, Struijk DG, Parikova A, Krediet RT.
Perit Dial Int. 2014 Mar-Apr;34(2):195-203. (IF 1,527)
- 12. Peritoneal effluent markers of inflammation in patients treated with icodextrin-based and glucose-based dialysis solutions.**
Parikova A, Zweers MM, Struijk DG, Krediet RT.
Adv Perit Dial. 2003;19:186-90.
- 13. Mechanisms in ultrafiltration failure of long-term peritoneal dialysis patients.**
Coester AM, Parikova A, Smit W, Struijk DG, Krediet RT.
Port J Nephrol Hypert 2008; 22(3), s. 217-220.

14. Identification of gene transcripts implicated in peritoneal membrane alteration.
Parikova A, Vlijm A, Brabcova I, deGraaff M, Struijk DG, Viklicky O, Krediet RT.
Perit Dial Int. 2016 (IF 1,527)