

Renin Anjiyotensin Sistemi İnhibisyonu Enkapsüle Periton Sklerozu Gelişmesini Engellebilir*

Renin Angiotensin System Inhibition may Prevent Progression of Encapsulated Peritoneal Sclerosis

Ender HÜR¹, Devrim BOZKURT¹, Haşim NAR², Selahattin BIÇAK², Hüseyin TAŞKIN², Sait ŞEN³, Soner DUMAN¹

Yazışma Adresi: Devrim BOZKURT
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nefroloji BD, İzmir, Türkiye
Tel : 0232 290 35 50
GSM : 0533 715 27 17
E-posta: devrim_bozkurt@yahoo.com

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 19.08.2009, Kabul Tarihi: 30.08.2009

* Bu makale 12th ISPD Toplantısı, 21-24 Haziran 2008, İstanbul'da bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZ

Enkapsüle Periton Sklerozu (EPS), sürekli ayaktan periton diyalizi (PD) hastalarında ortaya çıkabilen ağır bir komplikasyondur. Altta yatan patofizyoloji yeni damar oluşumu, fibrozis ve inflamasyondur. Anjiyotensin II birçok hastalığın seyrinde inflamasyon ve fibrozis gelişimine katkıda bulunur. Bu çalışmanın amacı, renin anjiyotensin sistemi inhibisyonunun EPS progresyonu üzerine etkisini araştırmaktır.

Kırk iki üremik olmayan wistar albino sıçan, beş gruba ayrıldı. Kontrol grubu (n:10): Periton içine (İP) 2 ml izotonik, Klorheksidin glukonat (CG) grubu (n:10): İP %0,1 CG ve %15 etanol verildi. Tüm tedavi grubu sıçanlara CG solüsyonu ile birlikte Enalapril-Progresyon grubunda (ENA-P) (n:8): 100 mg/L enalapril, Valsartan-Progresyon grubunda (VAL-P) (n=7): 640 mg/L valsartan ve Kombinasyon-Progresyon grubunda (KOMB-P) (n=7): 100 mg/L enalapril + 640 mg/L valsartan 3 hafta boyunca her gün içme sularına katılarak verildi.

Enalapril ve Valsartan; yeni damar oluşumunu engellemek, UF volümünü arttırmak, periton kalınlığını ve diyalizat hücre sayısını azaltmak suretiyle, CG' nin neden olduğu morfolojik değişiklikler ve bozulmuş periton fonksiyonları üzerine olumlu etkiler göstermiştir. RAS'ın ikili inhibisyonu periton kalınlığı hariç ek fayda sağlamamıştır.

Sonuç olarak, EPS progresyonunu önlemede, RAS blokajı; membran bütünlüğünü korumak suretiyle yeni bir tedavi seçeneği olabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Enkapsüle periton sklerozu, Renin anjiyotensin sistem inhibisyonu, Deneysel sıçan modeli

ABSTRACT

Encapsulated Peritoneal Sclerosis (EPS) is a devastating complication of long-term peritoneal dialysis (PD) patients. Angiotensin-2 is a well-known agent that promotes fibrosis and inflammation in the course of various inflammatory diseases. We aimed to investigate the effects of enalapril (ENA), valsartan (VAL) and ENA plus VAL (COMB) on the progression (P) of EPS induced by chlorhexidine gluconate (CG).

Forty-two non-uremic wistar albino rats were divided into five groups: Control group: 2 ml isotonic saline intraperitoneally (IP) daily, CG group: IP 2 ml/200 g injection of CG (0.1%) and ethanol (15%) dissolved in saline; All treatment groups received CG solution plus the following: ENA-P group: 100 mg/L ENA, VAL-P group: 640 mg/L VAL, COMB-P group: 100 mg/L ENA + 640 mg/L VAL, given daily for 3 weeks in drinking water.

ENA and VAL have beneficial effects on peritoneal functional and morphological alterations induced by CG via inhibition of neoangiogenesis, increased UF volume and decreased peritoneal thickness and dialysate cell count. Dual blockage of renin angiotensin system (RAS) has no additional benefits except improved peritoneal thickness.

KEYWORDS: Encapsulated peritoneal sclerosis, Renin angiotensin system inhibition, Experimental rat model

GİRİŞ

Enkapsüle periton sklerozu (EPS) ender olarak görülmekle birlikte uzun dönem periton diyalizi (PD) hastalarında, peritoneal fibrozis, neoanjiogenez ve artmış

peritoneal inflamasyon ile karakterize, en çok korkulan komplikasyonlardan biridir. Genellikle erken dönemde ultrafiltrasyon (UF) yetmezliği ile başlayan bu sessiz sürecin uzun dönemde mortalite oranı oldukça fazladır (1).

Periton membranında in vivo ve in vitro birçok çalışmada transforming büyüme faktör-beta-1 (TGF- β 1), damar endotel büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), fibronektin, anjiyotensin-2 (A-II), ve diğer doku fibrozis aracı molekülleri gösterilmiştir (2-5). İn vitro yüksek konsantrasyonda glukozaya maruz bırakılan mezotel hücre kültürü çalışmasında, artmış renin anjiyotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve AII'nin TGF- β düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (6). Biz daha öncesinde RAS inhibisyonunun hipertonic periton solüsyonlarına bağlı periton hasarını azalttığını (7-9) ve EPS de peritonda gelişmiş olan hasarlanmayı geriletebildiğini göstermiştik (10).

Bu çalışmanın amacı: RAS inhibisyonunun, deneysel EPS gelişiminde hastalık progresyonu üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kırk iki üremik olmayan, 160–180 gram ağırlıklı, polikarbonat kafeslerde 24°C sabit oda ısısında, 12 saatlik ışık ve karanlık periyotlarında, standart laboratuvar diyeti ile beslenen wistar albino sıçan çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma projesi için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulundan onay alınmıştır.

İzotonik içinde çözünmüş %0,1 klorheksidin glukonat (CG) ve %15 etanolün periton içi (İP) uygulaması deneysel EPS modeli oluşturmak için kullanılmıştır (11).

Kırk iki üremik olmayan wistar albino sıçan, beş gruba ayrıldı. Kontrol grubu (n:10): Periton içine (İP) 2 ml izotonik, Klorheksidin glukonat (CG) grubu (n:10): İP %0,1 CG (Hibiscrub® 500 ml %4 solüsyon [Zeneca-A.İbrahim] ve %15 etanol, ile oluşturuldu. Tüm tedavi grubu sıçanlara; İP CG solüsyonu ile birlikte; Enalapril-Progresyon grubunda (ENA-P) (n:8): 100 mg/L enalapril (Enapril® 10 mg tb [Sandoz, İstanbul, Türkiye]); Valsartan-Progresyon grubunda (VAL-P) (n=7): 640 mg/L valsartan (Diovan® 160 mg tb [Novartis, Basel, İsviçre]) ve Kombinasyon-Progresyon grubunda (KOMB-P) (n=7): 100 mg/L enalapril + 640 mg/L valsartan 3 hafta boyunca her gün içme sularına katılarak verildi. Sıçanlara günlük yaklaşık 1–1,5mg enalapril ve 6-9 mg valsartan (klinikte kullanılan maksimum tedavi dozu) verilmiştir.

25 ml %3,86 PD sıvısı (Dianeal %3,86 Eczacıbaşı-Baxter, İstanbul, Türkiye) ile bir saatlik periton eşitleme testi (PET) yapıldı. Bir saat sonra ketamin HCL anestezi (60ml/kg vücut ağırlığı) uygulanarak ardından direkt kardiyak girişim ile kan örneği alınmış, diyalizat örneği de batın orta hat insizyonu ile kısaltılmış diyaliz kateteri aracılığı ile sızıntı yapmadan alınmıştır.

Kan ve diyalizat üre değerleri enzimatik kinetik

metod (Randox Laboratories, San Francisco, A.B.D.) ile ölçülerek, D/P üre oranı hesaplanmıştır. Net ultrafiltrasyon (UF); peritona verilen ve alınan sıvının farkı olarak hesaplanmıştır. Diyalizat hücre sayısı 1 mm³ diyalizat hacmindeki lökosit sayısı olarak değerlendirilmiştir.

Periton örnekleri, enjeksiyon yapılmayan sol karın kadrani bölgesinden alındı. Karın ön duvarı orta hattan ve ona dik olarak sol yarıdan, deri hariç 1cm uzunlukta ve 3 mm kalınlıkta tam kat alındı. Periton membran örnekleri %4 formalin ile sabitlendi. Bunlar parafine gömülerek 5 mikron kalınlığında kesitler alınmış, ardından hematoxylin-eosin ve Mason trichrome ile boyandı. Tüm örnekler aynı patolog tarafından hangi gruba ait oldukları bilinmeden incelemeye tabi tutuldu. Periton kalınlığı, yeni damar oluşumu, inflamasyon ve fibroblastik aktivite incelendi. Periton kalınlığı oküler mikrometrede; yeni damar oluşumlarının sayılması, mononükleer hücreler ve fibroblastlar ise 400X büyütmede değerlendirildi.

Çalışma sonunda; diyalizat üresinin plazma üresine oranı (D/P), diyalizat hücre sayımı (/mm³), ultrafiltrasyon miktarı ve paryetal peritondaki morfolojik değişiklikler incelendi.

Sonuçlar ortalama \pm ortalamanın standart hatası (SEM) olarak verildi. İstatistiksel analizde: ANOVA, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı; p <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Sonuçlar tablo-I ve şekil-1'de özetlenmiştir.

Net UF miktarı ve D/P üre değerleri gibi periton membran fonksiyon göstergeleri CG grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak bozulmuştur (sırasıyla -2,46 \pm 0,94 ml ile 7,81 \pm 0,37 ml ve 0,84 \pm 0,02 ile 0,44 \pm 0,02, p<0,05).

CG grubu ile karşılaştırıldığında, UF miktarı, ENA-P ve VAL-P gruplarında sırasıyla 4,6 \pm 1,5 ile -2,46 \pm 0,94 ml ve 2,8 \pm 2,1 ml ile -2,46 \pm 0,94 ml, p<0,05, olarak saptandı. Periton sıvısında hücre sayısı ENA-P ve VAL-P gruplarında CG grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla 362 ile 1006 ve 378 ile 1006 / mm³, p<0,05, anlamlı oranda daha düşük saptandı. ENA-P ve VAL-P gruplarında damar sayısı CG grubu ile karşılaştırıldığında, sırasıyla 2 \pm 0,5 ile 5,6 \pm 0,8 ve 4,42 \pm 0,81 ile 5,6 \pm 0,8 p<0,05 ile anlamlı olarak daha az bulundu. Periton kalınlığı CG grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla ENA-P grubunda 86 \pm 25 ile 117 \pm 10 ve VAL-P grubunda 89 \pm 6 ile 117 \pm 10 μ m, olarak daha az saptandı. İki ilacın birlikte verildiği KOMB-P grubunda CG grubu ile karşılaştırıldığında periton kalınlığı; 77 \pm 10 ile 117 \pm 10 μ m, p<0,05, anlamlı daha az saptandı.

Tablo I. Peritonun fonksiyonel ve yapısal parametreleri

	Kontrol N=10	CG N=10	(ACE-i) ENA-P N=8	(ARB) VAL-P N=7	KOMB-P N=7
UF ml	7.81±0.37	-2.46±0.94 ^a	4.6±1.5 ^{ab}	2.8±2.1 ^{ab}	-1.13±2.4 ^a
D/P üre	0.44±0.02	0.84±0.02 ^a	0.45±0.02 ^b	0.68±0.02 ^{ac}	0.76±0.02 ^{ac}
WBC, mm ³	461	1006 ^a	362 ^b	378 ^b	417 ^b
Periton kalınlığı, µm	8±0,3	117±10 ^a	86±25 ^b	89±6	77±10 ^d
İnflamasyon	0	1,1±0,1	0,85±0,26	1,28±0,18 ^c	1±0
Damar sayısı	0	5,6±0,8	2±0,5 ^b	4,42±0,81 ^c	5,5±0,92 ^c
Fibroblast	0,03±0,03	1,4±0,16	1,42±0,16 ^b	1,71±0,28	1,16±0,16

Kontrol grubu: Periton içine (İP) 2 ml izotonik, Klorheksidin glukonat (CG) grubu: İP %0,1 CG ve %15 etanol, Tüm tedavi grubu şıçanlara CG solüsyonu ve Enalapril-Progresyon grubu (ENA-P): 100 mg/L enalapril, Valsartan-Progresyon grubu (VAL-P): 640 mg/L valsartan, Kombinasyon-Progresyon grubu (KOMB-P): 100 mg/L enalapril + 640 mg/L valsartan 3 hafta boyunca her gün içme sularına katılarak verildi.

^ap<0,05, Grup ile Kontrol

^bp<0,05, Grup ile CG

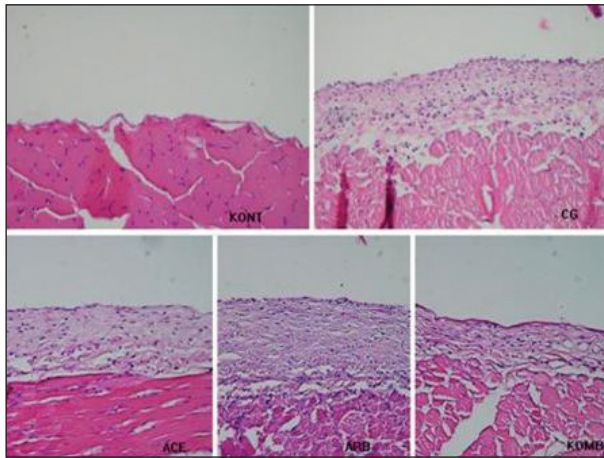
^cp<0,05, Grup ile ENA-P

^dp<0,05, Grup ile VAL-P

Dual RAS blokajı ile, periton membran kalınlığında anlamlı azalma, morfoloji resminde de (Şekil 1) görülmektedir. CG ile karşılaştırıldığında, submezotelyal alandaki damarlanma ve inflamasyon; her bir RAS inhibisyon ajanı ile dual blokaja oranla daha anlamlı azalmıştır (Şekil 1).

TARTIŞMA

EPS genelde seyrek görülen ancak, gelişme ve mortalite riski, genel olarak PD süresi ile artan ölümcül



Şekil 1: Paryetal peritondaki morfolojik değişiklikler. KONT: Kontrol grubu; CG, Klorheksidin glukonat grubu; ACE, Enalapril-Progresyon grubu (ENA-P); ARB, Valsartan-Progresyon grubu (VAL-P); KOMB, Kombinasyon-Progresyon grubu (KOMB-P) (Hematoksilen eozin boyaması 400X büyütmeye).

bir komplikasyondur (1). Makroskopik olarak EPS' de; barsak anslarında yapışıklık, kalınlaşmış viseral periton membranı ve histopatolojik olarak fibrin depolanması, mononükleer hücre infiltrasyonu, kapiller yeni damar oluşumu ve fibroblastlarda aktivasyon olur (11). EPS, viseral peritonda ince bir zar oluşumu ile intestinal enkapsülasyon; paryetal peritonda gri-beyaz görünümünde fibrin depolanması, fokal kanamalar ve değişen miktarda kanlı asit ile kendini göstermektedir. EPS'nin tanısında laparoskopi ile makroskopik bulgular önemlidir. Biyopsi sınırlı bir alanı gösterdiğinden çoğu kez patolojinin tümünü yansıtmayabilir. Bu hastalarda biyolojik uygunluğu olmayan diyaliz solüsyonlarının kullanımı; sık tekrarlayan peritonitler ve periton membranında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur (1,12). Klinik olarak aralıklı barsak tıkanıklığı semptomları, periton membranında belirgin sklerotik kalınlaşma ve bazen asit oluşumu veya membran kalsifikasyonları ile seyreden EPS, bu hastalarda yüksek morbidite ve mortalite nedenidir (13).

Fibrin depolanması ve fibrozis ile peritonda enkapsülasyon oluşumu EPS' nin en özgün bulgusudur ve EPS patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. Uzun süre yüksek glukoz içerikli diyaliz solüsyonu kullanımı ile periton mezotel hücrelerinin hücre dışı matrix remodeling (fibrozis) temel elemanı olan A-II ürettiği ve salgıladığı bilinmektedir (14). Mezotel hücrelerinin epitelden mezankimal hücrelere dönüşümü (EMT), EPS' nin moleküler yönünün bir diğer tarafıdır. Bu süreçte mezotel hücreleri fibrogenezde çok önemli yeri olan

miyofibroblastlara dönüşür. EMT’de TGF- β 1 ve VEGF, bu dönüşümün hem aracı hem de sonucu moleküllerdir (15). Periton membran hasarının moleküler mekanizmasında ilgi, büyüme faktörleri, özellikle TGF- β 1 ve VEGF üzerine yoğunlaşmıştır. Periton membranında fibrotik süreç bu sitokinlerin etkisine bağlıdır. A-II, hücre proliferasyonu, apoptozis ve fibrozisi regüle eden ve temelde TGF- β 1 üzerinden çalışan bir büyüme faktörüdür (16-18).

Sıçanlarda yapmış olduğumuz bir çalışmada, oral ACE-i kullanımının TGF- β 1 düzeyi ve periton kalınlığını azalttığını ve bununla beraber UF volümünü artırdığını göstermiştik (19). İntrarenal anjiyotensinojen, renin ve glomerüler ACE; diyabetik sıçanlarda olması gerekenden daha fazla eksprese edilmiştir ve bunlarda yüksek glukozaya bağlı olarak glomerüler mezengial hücreler tarafından AII üretiminin arttığı gösterilmiştir (20). Lokal A-II’nin periton fonksiyon kaybındaki önemini ve bu etkisinin ACE-i ve ARB’ler ile geriletilebildiğini daha önceden yaptığımız bir çalışmada göstermiştik (9). Tüm bunlardan yola çıkarak; Uzun süreli SAPD hastalarında yüksek glukozaya maruz kalmaya bağlı gelişen periton hasarında olası A-II etkisi speküle edilebilir. Bunun yanında, Hyunjin ve ark. yaptığı in vitro bir çalışmada; insan periton mezotel hücrelerinde (HPMC) RAS varlığı gösterilmiştir (21) ve ayrıca bu çalışmaya göre, losartan ve kaptoprilin HPMC’de yüksek glukozun neden olduğu TGF- β 1 ve fibronektin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir.

Yaptığımız deneysel EPS modelinde ister ACE-İ ile ister ARB’ler ile olsun, Enalapril ve Valsartan; yeni damar oluşumunu inhibe etmek, UF miktarını artırmak, periton kalınlığını ve diyalizat hücre sayısını azaltmak suretiyle CG’ nin neden olduğu morfolojik değişiklikleri ve periton fonksiyonel parametrelerinin bozulmasını engellemiştir. RAS’ın ikili blokajı periton kalınlaşmasını önlemiştir. Eski deneyimlerimiz ve literatür bilgileri eşliğinde EPS sürecinde RAS inhibisyonunun membran sağ kalımı üzerine anlamlı etkileri olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda, KOMB tedavisi; periton kalınlığında daha fazla azalma sağlamıştır. Ancak yeni damar oluşumunu ve diyalizat lökosit sayısını; tek başına ACE-İ veya ARB ile kıyaslandığında yeterince azaltamaması sebebiyle, UF yetmezliğini beklenen seviyede düzeltmemiştir. KOMB tedavisi fibroblastik aktiviteyi daha iyi baskılamıştır. Bu etki de muhtemel KOMB tedavisinde daha iyi kalınlık azalması sağlanmasına yansımıştır.

ACE-i ve ARB’lerin kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkileri ve proteinüriyi azaltmaları suretiyle

GFR’deki düşüş sürecini yavaşlattıkları ve dolayısıyla, böbrek hastalığı olanlarda yaygın olarak kullanıldıkları bilinmektedir (22,23). Renin anjiyotensin sistem (RAS) aktivasyonunun renal fibrozisi arttırdığı (24), ACE-i ve ARB’lerin renal fibrozis tedavisinde olumlu etkilerinin olduğu da pek çok çalışmada gösterilmiştir (25). Periton diyaliz hastaları; periton membran fonksiyonlarında azalma, kardiyovasküler komplikasyonlar ve de uzun dönemde rezidüel renal fonksiyon kaybı sebebiyle PD tedavisinden ayrılmak zorunda kalmaktadırlar. RAS inhibisyonunun, çalışmamızda gösterdiğimiz EPS patogenezindeki CG’ye bağlı fonksiyonel ve morfolojik olumsuzlukları düzelttiği ve hatta membran sağ kalımını arttırdığı ortaya konulmuştur. Her ne kadar RAS blokajının tartışmalı sonuçlar taşısa da, olası rezidüel renal fonksiyonların korunmasında (26-28), renal fibrozisin engellenmesinde ve kardiyovasküler komplikasyonların azaltılmasında, PD hastalarında sağ kalım avantajı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu yaptığımız çalışma ile RAS blokajının; kardiyovasküler sistem, diyabetes mellitus ve hipertansiyon için vazgeçilmez bir tedavi seçeneği olduğu gibi, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, PD’nin ölümcül seyreden komplikasyonlarından olan EPS’nin progresyon sürecinde de olumlu etkileri ile tedavide umut olacağı kanaatindeyiz.

Ne yazık ki ölümcül olan EPS’nin halen etkin bir tedavisi yoktur. Uzun dönem PD hastalarında daha biyo uyumlu diyaliz solüsyonlarının kullanımı ile kronik irritasyonun önlenmesi ve mezotel hücrelerinin aktivitesinin baskılanmasına yönelik girişimler temel tedavi seçeneği durumundadır. Çalışmamızda görüldüğü gibi özellikle inflamasyon ve damarlanma ve fibroblastik aktivitedeki azalma olası VEGF ve özellikle TGF- β 1 inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Bu sitokinlerin mezotel hücre aktivitesindeki rolleri bilindiğinden, RAS inhibisyonu PD hasta topluluğunda her yönden gelecek taşıyan bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT: Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:470-479
2. Noh H, Ha H, Yu MR, Kim YO, Kim JH, Lee HB: Angiotensin II mediates high glucose-induced TGF-beta1 and fibronectin upregulation in HPMC through reactive oxygen species. *Perit Dial Int* 2005; 25:38-47
3. Zweers MM, Struijk DG, Smit W, Krediet RT: Vascular endothelial growth factor in peritoneal dialysis: A longitudinal follow-up. *J Lab Clin Med* 2001; 137:125-32

4. 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
5. Lee HB, Yu MR, Song JS, Ha H: Reactive oxygen species amplify protein kinase C signaling in high glucose-induced fibronectin expression by peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 2004; 65: 170–179
6. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA: Angiotensin-II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor β expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431–2437
7. Duman S, Wieczorowska-Tobis K, Styszynski A, Kwiatkowska B, Breborowicz A, Oreopoulos DG: Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial.* 2004;20:31-36
8. Duman S, Sen S, Duman C, Oreopoulos DG: Effect of valsartan versus lisinopril on peritoneal sclerosis in rats. *Int J Artif Organs.* 2005;28(2):156-163
9. Duman S, Breborowicz A: The renin-angiotensin system and peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004;24(1): 5-9
10. Bozkurt D, Cetin P, Sipahi S, Hur H, Nar H, Ertilav M, Sezak M, Duman S: The effects of renin-angiotensin system inhibition on regression of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2008; 28(5):38–42
11. Honda K, Oda H: Pathology of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005; 25(Suppl 4):19–29
12. Mateijsen MA, van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG, Krediet RT: Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 1999; 19:517–525
13. Kawanishi H: Encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10:249–255
14. Kyuden Y, Ito T, Masaki T, Yorioka N, Kohno N: TGF- β 1 induced by high glucose is controlled by angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker on cultured human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2005; 25:483–491
15. Selgas R, Bajo A, Jiménez-Heffernan JA, Sánchez-Tomero JA, Del Peso G, Auilera A: Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell its role in the response of the peritoneum to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl 2):ii,2–7
16. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J: Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10:321–329
17. Wolf G, Neilson EG: Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1531–1540
18. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38:635–638
19. Duman S, Günel AI, Sen S, Asçi G, Ozkahya M, Terzioğlu E, Akçiçek F, Atabay G: Does enalapril prevent peritoneal fibrosis induced by hypertonic (3.86%) peritoneal dialysis solution? *Perit Dial Int* 2001; 21:219–224
20. Singh R, Alavi N, Singh AK, Leehey DJ: Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation. *Diabetes* 1999; 48:2066–2073
21. Hyunjin Noh, Hunjoo Ha, Mi Ra Yu, Young Ok Kim, Ji Hye Kim, Hi Bahl Lee: Angiotensin II mediates high glucose-induced Tgf- β 1 and fibronectin upregulation In Hpmc through reactive oxygen species peritoneal dialysis international, 2005;25:38–47
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effects of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462
23. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869
24. Ikoma M, Kawamura T, Kakinuma Y, Fogo A, Ichikawa I: Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions. *Kidney Int* 1991; 40:195–202
25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: On behalf of the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851–60.
26. Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 105–112
27. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H: Effects of an Angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kid Dis* 2004; 43: 1056–1064
28. Kolesnyk I, Dekker F, Boeschoten E, Krediet R: Angiotensin II inhibitors and residual GFR in pediatric patients. *ERA-EDTA* 2009