

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Επιπλοκές χρόνιας περιτοναϊκής κάθαρσης Ο ρόλος της λεπτίνης

Η εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια είναι περιορισμένη. Γι' αυτό, σε μεγάλο βαθμό ευθύνονται οι σημαντικές επιπλοκές της, όπως είναι η περιτονίτιδα και η περιτοναϊκή ίνωση. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται όλα τα ερευνητικά δεδομένα που συσχετίζουν τη λεπτίνη με τις δύο σημαντικότερες επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης, την περιτονίτιδα και την ίνωση. Σκοπός είναι η κατάδειξη πιθανής διαγνωστικής ή παθογενετικής σημασίας της λεπτίνης στις παραπάνω καταστάσεις. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη 16 kDa, με βασική λειτουργία τη διατήρηση του σωματικού βάρους και του ισοζυγίου ενέργειας. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) οδηγεί σε συσσώρευση της στο αίμα. Οι ενδείξεις που εμπλέκουν τη λεπτίνη στις παραπάνω επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης, την περιτονίτιδα και την περιτοναϊκή ίνωση, αυξάνουν συνεχώς. Σ' ό,τι αφορά στην περιτονίτιδα, φαίνεται ότι η λεπτίνη θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως προγνωστικό ή διαγνωστικό εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση των επεισοδίων περιτονίτιδας. Η μέτρηση της λεπτίνης είναι δυνατόν να γίνει τόσο από τη συστηματική κυκλοφορία όσο και από το περιτοναϊκό έκπλυμα ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Σχετικά με την περιτοναϊκή ίνωση, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση η λεπτίνη παράγεται σε αυξημένες ποσότητες στην περιτοναϊκή κοιλότητα λόγω της αυξημένης ποσότητας ενδοκυττάριου λίπους. Η λεπτίνη αυτή δρα συνεργικά με τον TGF- β και ενισχύει την εξέλιξη της περιτοναϊκής ίνωσης. Αν και έως τώρα η λεπτίνη έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή παχυσαρκία, η χρήση ανταγωνιστών της δράσης της λεπτίνης στην κλινική πράξη θα μπορούσε να αξιοποιηθεί θεραπευτικά για την αναστολή ή την τροποποίηση της πορείας της ίνωσης. Συμπερασματικά, η λεπτίνη είναι μια πολλά υποσχόμενη ορμόνη στα χέρια του κλινικού ιατρού, εφ' όσον περαιτέρω μελέτες επιβεβαιώσουν τη σημασία της στην περιτοναϊκή κάθαρση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου συνεχίζουν να αυξάνουν παγκόσμια. Η μεταμόσχευση είναι η προτεινόμενη θεραπεία στους ασθενείς αυτούς, όμως η δυσαναλογία μεταξύ διαθέσιμων μοσχευμάτων και υποψήφιων ληπτών οδηγεί την πλειοψηφία των ασθενών σε χρόνιες θεραπείες κάθαρσης, όπως η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση. Η τελευταία εισήχθη στην κλινική πράξη πριν από 30 περίπου χρόνια ως μια εναλλακτική θεραπεία στην αιμοκάθαρση. Και ενώ δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την υπεροχή της μίας έναντι της άλλης και από πολλούς θεωρούνται ως «συμπληρωματικές θεραπείες», η χρήση της περιτοναϊκής κάθαρσης

παγκόσμια αντιστοιχεί μόλις στο 15% των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.¹

Οι επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι η κύρια αιτία για την κατάταξη της ως θεραπεία δεύτερης γραμμής. Μεγάλη πρόοδος έχει υπάρξει στον τομέα αυτόν, ενώ πολλές μελέτες, τα τελευταία χρόνια, στοχεύουν στην κατανόηση της παθογένειας των επιπλοκών, κυρίως της περιτονίτιδας και της περιτοναϊκής ίνωσης. Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF- β), έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της ίνωσης.^{2,3} Επίσης, έχει προταθεί η διαγνωστική αξία κυτταροκινών, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF- α), στην έγκαιρη διάγνωση της περιτονίτιδας.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(4):466-474
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(4):466-474

Ε. Αποστολίδου,
Χ. Χατζόγλου

Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρικό Τμήμα
Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
Λάρισα

Complications of chronic
peritoneal dialysis: The role of
leptin

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διαπερατότητα περιτοναίου
Λεπτίνη
Περιτοναϊκή ίνωση
Περιτοναϊκή κάθαρση
Περιτονίτιδα

Υποβλήθηκε 15.9.2010
Εγκρίθηκε 4.10.2010

Τα τελευταία χρόνια, αυξάνουν οι ενδείξεις που υποδεικνύουν τη συμμετοχή της λεπτίνης στις δύο παραπάνω επιπλοκές. Η λεπτίνη είναι μια μεγάλου μοριακού βάρους ορμόνη (16 kDa) που ανακαλύφθηκε το 1994, ενώ δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη η κατανόηση του φάσματος των δράσεών της. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται όλα τα ερευνητικά δεδομένα που συσχετίζουν τη λεπτίνη με τις δύο σημαντικότερες επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης, την περιτονίτιδα και την ίνωση. Σκοπός είναι η κατάδειξη πιθανής διαγνωστικής ή παθογενετικής σημασίας της λεπτίνης στις παραπάνω καταστάσεις.

2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ

Ο σημαντικότερος περιορισμός στην ευρεία εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι το μη αποδεκτά υψηλό ποσοστό περιτονίτιδας, που συνεπάγεται αυξημένες ανάγκες νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα.^{4,5} Η περιτονίτιδα αποτελεί μείζονα επιπλοκή της περιτοναϊκής κάθαρσης, σχετίζεται με την παρουσία του καθετήρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ενώ η επίπτωσή της ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς,⁵ τις συνυπάρχουσες νόσους (π.χ. σακχαρώδη διαβήτη), τη ρινική φορία του *Staphylococcus aureus*⁶ και τη φυλή.⁷ Παρά τη βελτίωση της τεχνικής και των χρησιμοποιούμενων καθετήρων, υπολογίζεται ότι συμβαίνει περίπου ένα επεισόδιο περιτονίτιδας ανά ασθενή για κάθε 18–24 μήνες θεραπείας.^{8,9} Επίσης, λοίμωξη μπορεί να προκύψει στο σημείο εξόδου του καθετήρα (exit-site infection) και κατά μήκος της διαδρομής αυτού στο κοιλιακό τοίχωμα (tunnel infection). Το 1/5 των επεισοδίων περιτονίτιδας σχετίζονται με τις παραπάνω λοιμώξεις.

Η περιτοναϊκή ίνωση και οι λειτουργικές μεταβολές του περιτοναίου που τη συνοδεύουν αποτελούν σημαντική επιπλοκή μετά από τις λοιμώξεις. Ποσοστό >50% των ασθενών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση για τουλάχιστον 6 χρόνια θα εμφανίσουν αποτυχία υπερδιήθησης και θα αναγκαστούν να διακόψουν την περιτοναϊκή κάθαρση.^{10,11} Τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης, αν και είχαν θεωρηθεί ασφαλή, περιέχουν μη βιοσυμβατά συστατικά, όπως προϊόντα αποδόμησης της γλυκόζης και αντιδραστικά καρβονυλικά παράγωγα. Το χαμηλό pH, η υψηλή συγκέντρωση γαλακτικού οξέος, η υψηλή ωσμωτικότητα των διαλυμάτων και οι επαναλαμβανόμενες ενδοπεριτοναϊκές λοιμώξεις συμβάλλουν επίσης στις σταδιακές μεταβολές του περιτοναίου.¹² Η περιτοναϊκή ίνωση είναι ο σημαντικότερος λόγος για την αποτυχία εφαρμογής της περιτοναϊκής κάθαρσης σε μακροχρόνια βάση.

Άλλες λιγότερο συχνές επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι η διαφυγή γύρω από τον καθετήρα, οι κήλες και η πτωχή παροχέτευση του καθετήρα. Η δια-

φυγή, η απώλεια δηλαδή περιτοναϊκού διαλύματος γύρω από τα χείλη του καθετήρα, συμβαίνει περίπου στο 5% των ασθενών που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία.¹³ Παράγοντες που σχετίζονται με αυτή την επιπλοκή είναι η τεχνική τοποθέτησης του καθετήρα και η πρώιμη έναρξη της κάθαρσης αμέσως μετά από την εισαγωγή του καθετήρα (<30 ημέρες). Η αύξηση της πίεσης στην κοιλιακή κοιλότητα λόγω των διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης αυξάνει την πιθανότητα διαφυγής αλλά και κήλης του κοιλιακού τοιχώματος, κυρίως ομφαλικής.¹⁴ Η πτωχή παροχέτευση του καθετήρα μπορεί να οφείλεται στην κακή τεχνική τοποθέτησή του ή στην παρουσία επιπλοϊκών συμφύσεων από προηγηθείσες χειρουργικές επεμβάσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Διάφορες ενέργειες έχουν προταθεί για την προφύλαξη και την αντιμετώπιση των παραπάνω επιπλοκών. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας για την Περιτοναϊκή Κάθαρση (International Society for Peritoneal Dialysis),⁷ η πρόληψη των λοιμωδών επιπλοκών περιλαμβάνει την καθημερινή περιποίηση και την εφαρμογή στο σημείο εξόδου του καθετήρα προφυλακτικής αντιμικροβιακής αλοιφής. Οι βελτιώσεις στα συστήματα σχεδιασμού των καθετήρων έχουν μειώσει επίσης την επίπτωση της περιτονίτιδας, όχι όμως των άλλων λοιμώξεων.¹⁵ Η προσπάθεια για τη διατήρηση της ακεραιότητας του περιτοναίου περιλαμβάνει τη χρήση περισσότερο βιοσυμβατών διαλυμάτων (με χαμηλότερη σύσταση σε προϊόντα αποδόμησης της γλυκόζης, πιο φυσιολογικό pH, χαμηλότερη ωσμωτικότητα) και διαλυμάτων που περιέχουν αμινοξέα και ικοδεξτρίνη.¹⁶ Αυτά εφαρμόζονται ήδη στην κλινική πράξη.

3. ΛΕΠΤΙΝΗ ΣΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού.¹⁷ Η κυκλοφορούσα στον ορό συγκέντρωσή της σχετίζεται με τη συνολική λιπώδη μάζα και σε μικρότερο βαθμό με το δείκτη μάζας σώματος (BMI). Κύρια λειτουργία της είναι η πληροφόρηση του κεντρικού νευρικού συστήματος για την ποσότητα λίπους και την ενεργειακή ισορροπία του οργανισμού. Διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και δρα στον υποθάλαμο όπου μειώνει την όρεξη, μεταβάλλοντας την ισορροπία των ορεξιογόνων-ανορεξιογόνων πεπτιδίων,¹⁸ ενώ παράλληλα αυξάνει το μεταβολικό ρυθμό. Τα επίπεδά της είναι υψηλά στους παχύσαρκους ασθενείς, οι οποίοι μάλιστα εμφανίζουν αντίσταση στη δράση της. Η λεπτίνη, εκτός από την ομοιοστασία του σωματικού βάρους, έχει δείχθει ότι εμπλέκεται σε πολλές άλλες φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες, όπως η ανορεξία στη φλεγμονή, η

αιμοποίηση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα.^{19,20} Έχει προταθεί ότι συμμετέχει στην παθογένεια πολλών συμπτωμάτων της νεφρικής ανεπάρκειας, όπως η κακή θρέψη, η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων.²¹

Τα επίπεδα της λεπτίνης είναι αυξημένα στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ιδίως σε αυτούς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση. Η απέκκρισή της από τον οργανισμό λαμβάνει χώρα από τους νεφρούς. Συγκεκριμένα, διηθείται από το σπείραμα και στη συνέχεια μεταβολίζεται στα νεφρικά σωληνάκια.^{22,23} Έτσι, αναπόφευκτα η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) οδηγεί στη συσσώρευσή της στο αίμα.^{24,25} Άλλοι παράγοντες που οδηγούν σε αύξηση της κυκλοφορούσας λεπτίνης στη ΧΝΑ είναι η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή και η υπερινσουλιναίμια.^{26,27} Είναι γνωστό ότι στη ΧΝΑ υπάρχει αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών αλλά και της ινσουλίνης στο αίμα. Και οι δύο παραπάνω παράγοντες, κυτταροκίνες και ινσουλίνη, έχει βρεθεί ότι δρουν άμεσα στο λιπώδη ιστό και διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης.²⁸⁻³⁰

Η λεπτίνη δεν απομακρύνεται μέσω των συνηθισμένων μεμβρανών αιμοκάθαρσης και τα επίπεδά της στο αίμα είναι υψηλότερα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση απ' ό,τι σε υγιή άτομα.^{24,25}

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση έχει φανεί ότι η λεπτίνη στο αίμα δεν μειώνεται όπως θα αναμενόταν, δεδομένου ότι ένα ποσοστό της απομακρύνεται μέσω της περιτοναϊκής μεμβράνης, αλλά, αντίθετα, λίγους μήνες μετά από την έναρξη της περιτοναϊκής κάθαρσης τα επίπεδά της στο αίμα αυξάνονται.^{31,32} Η αύξηση αυτή έχει αποδοθεί στην υπερφόρτωση του οργανισμού με γλυκόζη, που εμπεριέχεται στα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης,³³ και στην αύξηση του σωματικού βάρους στους συγκεκριμένους ασθενείς.³¹

4. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ

Η οξεία περιτονίτιδα είναι η συχνότερη επιπλοκή της περιτοναϊκής κάθαρσης.³⁴ Σύντομα μετά από την εμφάνιση της περιτονίτιδας παρατηρείται δυσλειτουργία της περιτοναϊκής μεμβράνης και αυξημένη περιτοναϊκή κάθαρση των ουσιών μικρού και μεγάλου μοριακού βάρους. Η εν λόγω δυσλειτουργία είναι προσωρινή και η λειτουργική ακεραιότητα του περιτοναίου ανακάμπτει.^{35,36} Όμως, τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια λοίμωξης της περιτοναϊκής

κοιλότητας έχουν ενοχοποιηθεί για μακροπρόθεσμες και μόνιμες μεταβολές της περιτοναϊκής μεμβράνης και για την εμφάνιση ίνωσης. Γι' αυτό, η έγκαιρη αναγνώριση και η αντιμετώπιση των επεισοδίων περιτονίτιδας είναι σημαντική για τη διατήρηση της ακεραιότητας του περιτοναίου ως φραγμού υπερδιήθησης. Δυστυχώς, σε πολλούς ασθενείς απουσιάζουν, στα αρχικά στάδια, οι τυπικές κλινικές εκδηλώσεις της περιτονίτιδας (κοιλιακό άλγος και θολεροί σάκοι) ή οι εργαστηριακοί δείκτες που τεκμηριώνουν τη διάγνωση της (πλειοκυττάρωση του περιτοναϊκού εκπλύματος με πολυμορφοπυρηνικό τύπο). Διάφορες μελέτες προτείνουν τη διαγνωστική αξία της μέτρησης κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, όπως των TNF-α, IL-6, IL-8, για την έγκαιρη αναγνώριση των επεισοδίων περιτονίτιδας.^{37,38}

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που συμμετέχει στις φλεγμονώδεις διαδικασίες και έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της ως κυτταροκίνης. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να τροποποιεί τις ανοσιακές απαντήσεις και ότι η έκφραση του γονιδίου της ρυθμίζεται από προφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως οι κυτταροκίνες TNF-α, IL-1 και IL-6.^{39,40} Σε γενικές γραμμές, η δράση της θεωρείται ενισχυτική της φλεγμονής (προφλεγμονώδης κυτταροκίνη), αφού έχει βρεθεί ότι η λεπτίνη αυξάνει την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και μέσω αυτών ενισχύει την T-κυτταρική ανοσία.⁴¹ Έτσι, σε πειραματικά μοντέλα T-διαμεσολαβούμενης φλεγμονής, όπως η αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα και η αυτοάνοση ηπατίτιδα σε ποντίκια, η απουσία της έκφρασης της λεπτίνης σε knock-out ζώα δρα προστατευτικά.^{42,43} Σε κάποιες περιπτώσεις όμως φαίνεται ότι η λεπτίνη δρα ως αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη στη φλεγμονή και καταστέλλει την έντασή της. Πρόκειται κυρίως για πειραματικά μοντέλα, στα οποία η ανάπτυξη φλεγμονής είναι ανεξάρτητη της επίκτητης ανοσίας και διαμεσολαβείται κυρίως από τα μονοκύτταρα μακροφάγα. Παραδείγματος χάρη, τα knock-out ποντίκια για τη λεπτίνη είναι περισσότερο επιρρεπή στην τοξικότητα που προκαλεί η έγχυση ενδοτοξίνης (LPS) ή TNF-α απ' ό,τι είναι τα φυσιολογικά ποντίκια.^{44,45} Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η λεπτίνη προστατεύει τα ποντίκια από τις δράσεις των LPS και TNF-α δεν είναι γνωστός. Ανεξάρτητα από τη δράση της λεπτίνης στη φλεγμονή, τα επίπεδά της έχουν βρεθεί αυξημένα σε πολλές αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις νόσους, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα, τη σήψη, και σε πολλές από αυτές έχει προταθεί ο διαγνωστικός ή ο παθογενετικός της ρόλος.^{46,47}

Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει τη σημασία της λεπτίνης ως κυτταροκίνης και στην περίπτωση της πειραματικής περιτονίτιδας. Το 1996, οι Grunfeld et al έδειξαν ότι η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ενδοτοξίνης σε ποντίκια αυξάνει την έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης στο λιπώδη ιστό και τα επίπεδά της στο αίμα.⁴⁸ Ωστόσο, και η πειραματική

βακτηριδιακή περιτονίτιδα σε ποντίκια οδηγεί σε αύξηση της κυκλοφορούσας λεπτίνης.⁴⁹ Και στις δύο παραπάνω εργασίες, η αύξηση της λεπτίνης ήταν παροδική και εμφανιζόταν σύντομα μετά από την πρόκληση της φλεγμονής, κινητική που συμφωνεί με αυτή της κυτταροκίνης. Σε μια προοπτική μελέτη των Bracho-Riquelme et al, μετρήθηκαν τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό σε 230 ασθενείς με δευτεροπαθή βακτηριδιακή περιτονίτιδα.⁵⁰ Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες με βάση τη βαρύτητα της περιτονίτιδας (ήπια ή μέτρια ή σοβαρή) και σε δύο ομάδες με βάση τη μετεγχειρητική συγκέντρωση της λεπτίνης στον ορό (≤ 10 ng/mL ή >10 ng/mL). Οι συγγραφείς εντόπισαν ότι στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή περιτονίτιδα, συγκέντρωση λεπτίνης ≤ 10 ng/mL συνεπαγόταν 3–4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου από σηπτικό σύνδρομο σε σχέση με την ομάδα ασθενών με λεπτίνη >10 ng/mL. Αντίθετα, τα επίπεδα λεπτίνης δεν μπορούσαν να προβλέψουν την πιθανότητα κατάληξης του ασθενούς όταν συμπεριλαμβάνονταν και οι ασθενείς με ήπια περιτονίτιδα. Στην εργασία αυτή βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης και της IL-6 (προφλεγμονώδης κυτταροκίνη), αλλά και μεταξύ της λεπτίνης και της IL-10 (αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη), πιστοποιώντας τις προηγούμενες αναφορές για διττή δράση της λεπτίνης στη φλεγμονή. Εδώ, αξίζει να αναφερθεί ότι και στο παρελθόν τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης σε ασθενείς με σηπτικό σύνδρομο είχαν συσχετιστεί με ευνοϊκή πρόγνωση, ενώ η λεπτίνη έχει χαρακτηριστεί ως ορμόνη οξείας ανταπόκρισης σε stress.^{51,52}

Τουλάχιστον σε κάποιες περιπτώσεις σήψης, η αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης που συνοδεύει τη λεπτίνη είναι πιθανόν να σχετίζεται με την προστασία που προσφέρει αυτή έναντι των επιδράσεων του TNF- α και της LPS. Η περιτονίτιδα της περιτοναϊκής κάθαρσης διαφέρει από τη δευτεροπαθή βακτηριδιακή επειδή σχετίζεται με την παρουσία του καθετήρα, αλλά και γιατί στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται είναι Gram θετικοί κόκκοι (*Staphylococcus epidermidis* και *Staphylococcus aureus*). Όμως, και στις δύο περιπτώσεις η θνητότητα που συνοδεύει την περιτονίτιδα λόγω σηπτικού shock παραμένει σημαντική και ιατρικά μη αποδεκτή. Οι Kolonko et al πρότειναν για πρώτη φορά τη διαγνωστική αξία της μέτρησης της λεπτίνης στο περιτοναϊκό έκπλυμα (peritoneal effluent) ασθενών που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση για την έγκαιρη διάγνωση των επεισοδίων περιτονίτιδας.⁵³ Το περιτοναϊκό έκπλυμα είναι το διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης που αφαιρείται από την κοιλιακή κοιλότητα. Σύμφωνα με τους παραπάνω συγγραφείς, τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται σημαντικά στο περιτοναϊκό έκπλυμα ασθενών με περιτονίτιδα σε σχέση με ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση αλλά δεν

εμφανίζουν συμπτώματα ή σημεία περιτονίτιδας. Μάλιστα, η συγκεκριμένη αύξηση ανιχνεύεται σύντομα, όταν υπάρχει ακόμη κλινική υποψία και οι υπόλοιποι κλινικοί και εργαστηριακοί δείκτες (π.χ. πλειοκυττάρωση περιτοναϊκού εκπλύματος) είναι φυσιολογικοί. Η αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης είναι πιθανόν να προέρχεται από τη συστηματική κυκλοφορία, λόγω της αυξημένης διαπερατότητας της περιτοναϊκής μεμβράνης που προκαλεί η φλεγμονή, αλλά δεν αποκλείεται και η τοπική παραγωγή της στην περιτοναϊκή κοιλότητα από το σπλαγχνικό λίπος. Και από άλλους συγγραφείς έχει προταθεί ότι η παρουσία κυτταροκινών στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπως σε κίρρωση ή σε φυματιώδη περιτονίτιδα, διεγείρει τοπικά το σπλαγχνικό λίπος για την παραγωγή λεπτίνης.^{54,55} Στην παραπάνω εργασία φαίνεται ότι η λεπτίνη σε επίπεδα >11 ng/mL στο περιτοναϊκό έκπλυμα εμφανίζει πολύ υψηλή ειδικότητα (95%) για τη διάγνωση της περιτονίτιδας αλλά μέτρια μόνο ευαισθησία (58%). Σε μια προοπτική μελέτη ασθενών που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση, βρέθηκε συστηματική αύξηση της λεπτίνης στον ορό τις πρώτες ημέρες μετά από την εμφάνιση περιτονίτιδας παράλληλα με την αύξηση άλλων φλεγμονωδών δεικτών (hs-CRP, IL-6).⁵⁶

Η εν λόγω αύξηση της λεπτίνης στην κυκλοφορία δεν διαρκεί πολύ και 1½ μήνα μετά από την εμφάνιση του επεισοδίου η λεπτίνη έχει επανέλθει στα βασικά της επίπεδα. Οι συγγραφείς πιθανολόγησαν ότι η υπερλεπτιναιμία είναι πιθανόν να συμβάλλει στην ανορεξία και στην κακή θρέψη που ακολουθεί το επεισόδιο περιτονίτιδας στους συγκεκριμένους ασθενείς.

5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΙΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ

Η μακροχρόνια περιτοναϊκή κάθαρση σχετίζεται με προοδευτικές μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές της περιτοναϊκής μεμβράνης. Οι συγκεκριμένες μορφολογικές μεταβολές περιλαμβάνουν τη διάχυτη ίνωση και τη σκλήρυνση του περιτοναίου, που οδηγούν τελικά σε αποτυχία υπερδιήθησης. Μικροσκοπικά, παρατηρείται απογύμνωση του μεσοθηλίου, υπομεσοθηλιακή ίνωση, διπλασιασμός της βασικής μεμβράνης των αγγείων και αγγειογένεση.⁵⁷ Δεδομένου ότι τα αγγεία αποτελούν τον κύριο φραγμό στη διαπεριτοναϊκή μεταφορά κατά την περιτοναϊκή κάθαρση, η αύξηση της αγγειακής πυκνότητας λόγω της νεοαγγείωσης οδηγεί σε αυξημένη μεταφορά ουσιών μικρού μοριακού βάρους, ταχύτερη απορρόφηση γλυκόζης, γρήγορη καταστροφή της ωσμωτικής διαβάθμισης και αποτυχία υπερδιήθησης.⁵⁸

Η επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετατροπή (EMM) των περιτοναϊκών μεσοθηλιακών κυττάρων έχει ενοχοποιηθεί

από πολλούς ως το κύριο ή και πρωταρχικό γεγονός στην παθογένεια της περιτοναϊκής ίνωσης στην περιτοναϊκή κάθαρση.^{59,60} Η επιθηλιακή-μεσεγγυματική μετατροπή είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα περιτοναϊκά μεσοθηλιακά κύτταρα αποκτούν μεσεγγυματικό φαινότυπο, μετατρέπονται δηλαδή σε μυοϊνοβλάστες που διαθέτουν την ικανότητα αυξημένης κινητικότητας, μετανάστευσης στον υπομεσοθηλιακό ιστό και παραγωγής κολλαγόνου. Ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για τη συγκεκριμένη μετατροπή δεν είναι εξακριβωμένος, αλλά φαίνεται να περιλαμβάνει τα χαμηλής βιοσυμβατότητας διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης και τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια περιτονίτιδας.¹² Ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β) θεωρείται το κύριο μόριο που επάγει και συντονίζει τη μεταμόρφωση των μεσοθηλιακών κυττάρων σε μυοϊνοβλάστες.^{3,61} Τα τελευταία χρόνια όμως αυξάνουν οι πειραματικές ενδείξεις που εμπλέκουν και τη λεπτίνη στη διαδικασία της μεταμόρφωσης των μεσοθηλιακών κυττάρων.

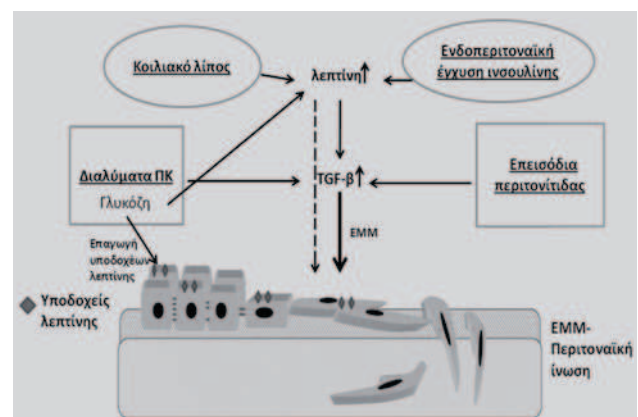
Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, η λεπτίνη ανευρίσκεται σε σημαντικές συγκεντρώσεις όχι μόνο στο αίμα αλλά και στα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης που αφαιρούνται από την περιτοναϊκή κοιλότητα.⁶² Οι μεγάλες συγκεντρώσεις λεπτίνης στα περιτοναϊκά διαλύματα δεν δικαιολογούνται από την απλή διάχυσή της από τα περιτοναϊκά τριχοειδή στην περιτοναϊκή κοιλότητα, δεδομένου του μεγάλου μοριακού βάρους της λεπτίνης. Η τοπική ενδοπεριτοναϊκή παραγωγή λεπτίνης από το σπλαγχνικό λίπος, το οποίο είναι αυξημένο στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, φαίνεται να ευθύνεται για την αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα.⁶³ Αντίθετα, τα περιτοναϊκά μεσοθηλιακά κύτταρα έχει βρεθεί ότι δεν συνεισφέρουν τοπικά στην παραγωγή λεπτίνης.⁶⁴ Σε *in vitro* καλλιέργειες περιτοναϊκών μεσοθηλιακών κυττάρων έχει δειχθεί ότι η γλυκόζη αυξάνει τους υποδοχείς λεπτίνης στα μεσοθηλιακά κύτταρα, ενώ στα λιποκύτταρα αυξάνει την παραγωγή της λεπτίνης.⁶⁵ Στον άνθρωπο, αυτό σημαίνει ότι η γλυκόζη που χρησιμοποιείται ως ωσμωτικός παράγοντας στα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης είναι επιβλαβής, καθώς ενισχύει την παραγωγή και τη δράση της λεπτίνης και μέσω αυτής τη διαδικασία της ίνωσης. Αλλά και η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ινσουλίνης στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται να αυξάνει τις συγκεντρώσεις της λεπτίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα,⁶² αφού η ινσουλίνη δρα άμεσα στα λιποκύτταρα και διεγείρει την έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης.

Η λεπτίνη στην περιτοναϊκή κοιλότητα συμβάλλει στην εμφάνιση της ίνωσης και οι ακόλουθες ενδείξεις υποστηρίζουν την εν λόγω άποψη:

Υποδοχείς λεπτίνης έχουν βρεθεί με μοριακές τεχνικές σε ανθρώπινα περιτοναϊκά μεσοθηλιακά κύτταρα. Η ενεργοποίησή τους από τη λεπτίνη οδηγεί σε αυξημένη έκφραση και απελευθέρωση του TGF-β, του μορίου που είναι κατ'εξοχήν υπεύθυνο για την ίνωση.⁶⁵

Η λεπτίνη από μόνη της δεν επιδρά στο φαινότυπο των περιτοναϊκών μεσοθηλιακών κυττάρων. Δρα όμως συνεργικά με τον TGF-β και ενισχύει τη μυοϊνοβλαστική τους μετατροπή. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση των υποδοχών λεπτίνης αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου, λείας μυϊκής ακτίνης και φιμπρονεκτίνης στα μεσοθηλιακά κύτταρα.⁶⁴ Στην εικόνα 1 συνοψίζονται οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η λεπτίνη επάγει την ίνωση στην περιτοναϊκή κάθαρση.

Η λεπτίνη έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ίνωσης σε όργανα όπως το ήπαρ^{66,67} και ο νεφρός,^{68,69} όπου και πάλι δρα συνεργικά με τον TGF-β. Οι έως τώρα ενδείξεις υποδεικνύουν το ρόλο της λεπτίνης και στην παθογένεια της περιτοναϊκής ίνωσης. Αν αυτές επιβεβαιωθούν, τότε αυτό σημαίνει ότι η λεπτίνη θα μπορούσε να αξιοποιηθεί θεραπευτικά για την αντιμετώπισή της. Η αντι-λεπτινική θεραπεία, ο αποκλεισμός δηλαδή της δράσης της λεπτίνης σε επίπεδο περιφερικών ιστών, θα μπορούσε να επιτευχθεί: (α) Με ανταγωνιστές υποδοχών λεπτίνης, (β) με διαλυτό υποδοχέα λεπτίνης (όπως συμβαίνει με το διαλυτό υποδοχέα TNF-α που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας), (γ) με αντίσωμα έναντι των υποδοχών ή του ίδιου του μορίου της λεπτίνης. Ελάχιστη πρόοδος έχει επιτευχθεί στο συγκεκριμένο θέμα, αφού η λεπτίνη είναι ένα πρόσφατα ανακαλυφθέν μόριο, ενώ



Εικόνα 1. Ο ρόλος της λεπτίνης στην παθογένεια της περιτοναϊκής ίνωσης στην περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ). TGF-β: Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β, EMM: Επιθηλιακή-μεσεγγυματική μετατροπή. Η λεπτίνη στην περιτοναϊκή κοιλότητα αυξάνει την παραγωγή TGF-β στα μεσοθηλιακά κύτταρα, αλλά και ενισχύει την EMM (διακεκομμένο βέλος) που προκαλεί ο TGF-β.

οι ερευνητικές προσπάθειες εστιάζονται στη δημιουργία αναλόγων της για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Προς το παρόν, δεν υπάρχει κάποια αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της ίνωσης. Τα κορτικοστεροειδή, μόνα τους ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη, έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών. Οι κύριες προσπάθειες εστιάζονται στην πρόληψη της ίνωσης με τη χρήση περισσότερο βιοσυμβατών διαλυμάτων κάθαρσης. Αντι-αγγειογενετικοί (αντι-VEGF) και αντι-ινωτικοί (αντι-TGF-β) παράγοντες έχουν ήδη δοκιμαστεί σε πειραματικά μοντέλα ζώων και αποτελούν πολλά υποσχόμενες προοπτικές για την αντιμετώπιση της ίνωσης στο περιτόναιο.⁵⁸

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης αποτελούν το σημαντικότερο περιορισμό στην εξάπλωση της χρήσης της. Η κατανόηση της παθογένειάς τους και η έγκαιρη διάγνωση τους αποτελούν σημαντικά βήματα για την αύξηση της εφαρμογής της περιτοναϊκής κάθαρσης στους νεφροπαθείς ασθενείς. Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες υποδεικνύουν τη σημασία της λεπτίνης στις σχετικές επιπλοκές. Στην περιτονίτιδα, η μελέτη του ρόλου της λεπτίνης βρίσκεται μόλις

στην έναρξή της. Πρόσφατα, οι Kolonko et al⁵³ πρότειναν ότι η μέτρησή της στο περιτοναϊκό έκπλυμα θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην έγκαιρη διάγνωση της περιτονίτιδας. Αναπάντητο είναι και το ερώτημα, κατά πόσο τα αυξημένα συστηματικά επίπεδα λεπτίνης στην περιτονίτιδα μπορούν να χρησιμεύσουν ως προγνωστικός δείκτης, όπως έχει δειχθεί σε παρόμοιες περιπτώσεις σήψης. Σ' ό,τι αφορά στην ίνωση, οι έως τώρα υπάρχουσες ενδείξεις υποστηρίζουν τη συμμετοχή της λεπτίνης στην εξέλιξη της περιτοναϊκής ίνωσης. Στο μέλλον, ανταγωνιστές της δράσης της λεπτίνης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν με σκοπό τη διατήρηση της ακεραιότητας του περιτοναίου και την αποτροπή των σκληρυντικών αλλαγών που επιφέρει η μακροχρόνια περιτοναϊκή κάθαρση. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν ακόμη κλινικά διαθέσιμοι ανταγωνιστές της λεπτίνης, ενώ η λεπτίνη έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή παχυσαρκία,^{70,71} όχι όμως με άλλες νόσους. Καθώς όμως αυξάνουν οι ενδείξεις που συνδέουν τη λεπτίνη με διάφορα φλεγμονώδη νοσήματα και την ίνωση, η λεπτίνη αναμένεται από πολλούς να αποτελέσει χρήσιμο διαγνωστικό, προγνωστικό και θεραπευτικό εργαλείο στα χέρια του κλινικού ιατρού.

ABSTRACT

Complications of chronic peritoneal dialysis: The role of leptin

E. APOSTOLIDOU, C. XATZOGLOU

Department of Physiology, Medical School of Larissa, University of Thessaly, Larissa, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(4):466–474

The use of peritoneal dialysis for patients with end stage renal disease is not widespread, mainly because of the complications of repeated peritoneal dialysis, such as peritonitis and peritoneal fibrosis. Leptin is a 16 kDa hormone whose basic function is the maintenance of body weight and the balance of energy expenditure. Evidence for the involvement of leptin in the complications of peritoneal dialysis, i.e., peritonitis and peritoneal fibrosis, is increasing. It appears that leptin could be used as a prognostic or diagnostic tool for the early diagnosis of peritonitis. Leptin also acts synergistically with TGF-β and enhances the progress of fibrosis. Drugs that antagonize the action of leptin could possibly be developed for the inhibition or modulation of the progress of fibrosis. Further studies on this issue are anticipated, as leptin appears to be a hormone with much promise for the clinician.

Key words: Leptin, Peritoneal dialysis, Peritoneal fibrosis, Peritoneal permeability, Peritonitis

Βιβλιογραφία

1. GOKAL R, MALLICK NP. Peritoneal dialysis. *Lancet* 1999, 353:823–828
2. De VRIESE AS, TILTON RG, STEPHAN CC, LAMEIRE NH. Vascular endothelial growth factor is essential for hyperglycemia-induced structural and functional alterations of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12:1734–1741
3. MARGETTS PJ, BONNIAUD P, LIU L, HOFF CM, HOLMES CJ, WESTMAYS JA ET AL. Transient overexpression of TGF-β1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16:425–436

4. DIGENIS GE, ABRAHAM G, SAVIN E, BLAKE P, DOMBROS N, SOMBOLOS K ET AL. Peritonitis-related deaths in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int* 1990, 10:45–47
5. OXTON LL, ZIMMERMAN SW, ROECKER EB, WAKEEN M. Risk factors for peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 1994, 14:137–144
6. GOLPER TA, BRIER ME, BUNKE M, SCHREIBER MJ, BARTLETT DK, HAMILTON RW ET AL. Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: The Network 9 peritonitis and catheter survival studies. Academic Subcommittee of the Steering Committee of the Network 9 Peritonitis and Catheter Survival Studies. *Am J Kidney Dis* 1996, 28:428–436
7. PIRAINO B, BERNARDINI J, HOLLEY JL, PERLMUTTER JA. A comparison of peritoneal dialysis-related infections in short- and long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1993, 13:194–197
8. BOESCHOTEN EW, TER WEE PM, DIVINO J. Peritoneal dialysis-related infections recommendations 2005 – an important tool for quality improvement. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21(Suppl 2):ii31–ii33
9. PIRAINO B. Peritoneal dialysis infections recommendations. *Contrib Nephrol* 2006, 150:181–186
10. DAVIES SJ, PHILLIPS L, GRIFFITHS AM, RUSSELL LH, NAISH PF, RUSSELL GI. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? *Kidney Int* 1998, 54:2207–2217
11. KREDIET RT. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999, 55:341–356
12. MORTIER S, de VRIESE AS, LAMEIRE N. Recent concepts in the molecular biology of the peritoneal membrane – implications for more biocompatible dialysis solutions. *Blood Purif* 2003, 21:14–23
13. LEBLANC M, OUMET D, PICHETTE V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2001, 14:50–54
14. DEL PESO G, BAJO MA, COSTERO O, HEVIA C, GIL F, DIAZ C ET AL. Risk factors for abdominal wall complications in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003, 23:249–254
15. STRIPPOLI GF, TONG A, JOHNSON D, SCHENA FP, CRAIG JC. Catheter-related interventions to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: A systematic review of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:2735–2746
16. HOLMES CJ, SHOCKLEY TR. Strategies to reduce glucose exposure in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000, 20(Suppl 2):S37–S41
17. PROLO P, WONG ML, LICINIO J. Leptin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998, 30:1285–1290
18. LESHAN RL, BJÖRNHOLM M, MÜNZBERG H, MYERS MG Jr. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity (Silver Spring)* 2006, 14(Suppl 5):2085–2125
19. FANTUZZI G, FAGGIONI R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000, 68:437–446
20. LAGO R, GÓMEZ R, LAGO F, GÓMEZ-REINO J, GUALILLO O. Leptin beyond body weight regulation – current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol* 2008, 252:139–145
21. STENVINKEL P. Leptin – a new hormone of definite interest for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:1099–1101
22. CUMIN F, BAUM HP, LEVENS N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996, 20:1120–1126
23. CUMIN F, BAUM HP, de GASPARO M, LEVENS N. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997, 21:495–504
24. HOWARD JK, LORD GM, CLUTTERBUCK EJ, GHATEI MA, PUSEY CD, BLOOM SR. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci (Lond)* 1997, 93:119–126
25. SHARMA K, CONSIDINE RV, MICHAEL B, DUNN SR, WEISBERG LS, KURNIK BR ET AL. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997, 51:1980–1985
26. NORDFORS L, LÖNNQVIST F, HEIMBÜRGER O, DANIELSSON A, SCHALLING M, STENVINKEL P. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998, 54:1267–1275
27. STENVINKEL P, HEIMBÜRGER O, LÖNNQVIST F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12:1321–1325
28. ZUMBACH MS, BOEHME MW, WAHL P, STREMMEL W, ZIEGLER R, NAWROTH PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:4080–4082
29. KIRCHGESSNER TG, UYSAL KT, WIESBROCK SM, MARINO MW, HOTAMISLIGIL GS. Tumor necrosis factor- α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 1997, 100:2777–2782
30. KOLACZYNSKI JW, NYCE MR, CONSIDINE RV, BODEN G, NOLAN JJ, HENRY R ET AL. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies *in vivo* and *in vitro*. *Diabetes* 1996, 45:699–701
31. HEIMBÜRGER O, LÖNNQVIST F, DANIELSSON A, NORDENSTRÖM J, STENVINKEL P. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997, 8:1423–1430
32. KIM DJ, OH DJ, KIM B, LIM YH, KANG WH, LEE BH ET AL. The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on change in serum leptin. *Perit Dial Int* 1999, 19(Suppl 2):S172–S175
33. KIM MJ, KIM GA, LEE SW, SONG JH, HYUN IY. Effect of peritoneal glucose load on plasma leptin concentration in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Yonsei Med J* 2000, 41:485–490
34. TROIDLE L, GORBAN-BRENNAN N, KLIGER A, FINKELSTEIN FO. Continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis: A review and current concepts. *Semin Dial* 2003, 16:428–437
35. ATEŞ K, KOÇ R, NERGIZOĞLU G, ERTÜRK S, KEVEN K, SEN A ET AL. The longitudinal effect of a single peritonitis episode on peritoneal membrane transport in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000, 20:220–226
36. ZEMEL D, BETJES MG, DINKLA C, STRUIJK DG, KREDIET RT. Analysis of inflammatory mediators and peritoneal permeability to macromolecules shortly before the onset of overt peritonitis in patients treated with CAPD. *Perit Dial Int* 1995, 15:134–141

37. BRAUNER A, HYLANDER B, WRETLIND B. Interleukin-6 and interleukin-8 in dialysate and serum from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993, 22:430–435
38. LAI KN, LAI KB, LAM CW, CHAN TM, LI FK, LEUNG JC. Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000, 35:644–652
39. OTERO M, LAGO R, GOMEZ R, DIEGUEZ C, LAGO F, GÓMEZ-REINO J ET AL. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45:944–950
40. OTERO M, LAGO R, LAGO F, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C, GÓMEZ-REINO JJ ET AL. Leptin, from fat to inflammation: Old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005, 579:295–301
41. LAM QL, LU L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol* 2007, 4:1–13
42. FAGGIONI R, JONES-CARSON J, REED DA, DINARELLO CA, FEINGOLD KR, GRUNFELD C ET AL. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: Role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:2367–2372
43. SIEGMUND B, LEAR-KAUL KC, FAGGIONI R, FANTUZZI G. Leptin deficiency, not obesity, protects mice from Con A-induced hepatitis. *Eur J Immunol* 2002, 32:552–560
44. TAKAHASHI N, WAELPUT W, GUISEZ Y. Leptin is an endogenous protective protein against the toxicity exerted by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1999, 189:207–212
45. FAGGIONI R, FANTUZZI G, GABAY C, MOSER A, DINARELLO CA, FEINGOLD KR ET AL. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *Am J Physiol* 1999, 276:R136–R142
46. TUZUN A, UYGUN A, YESILOVA Z, OZEL AM, ERDIL A, YAMAN H ET AL. Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004, 19:429–432
47. BOKAREWA M, BOKAREW D, HULTGREN O, TARKOWSKI A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:952–956
48. GRUNFELD C, ZHAO C, FULLER J, POLLACK A, MOSER A, FRIEDMAN J ET AL. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest* 1996, 97:2152–2157
49. MOSHYEDI AK, JOSEPHS MD, ABDALLA EK, MACKAY SL, EDWARDS CK 3rd, COPELAND EM 3rd ET AL. Increased leptin expression in mice with bacterial peritonitis is partially regulated by tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun* 1998, 66:1800–1802
50. BRACHO-RIQUELME RL, REYES-ROMERO MA, PESCADOR N, FLORES-GARCÍA AI. A leptin serum concentration less than 10 ng/ml is a predictive marker of outcome in patients with moderate to severe secondary peritonitis. *Eur Surg Res* 2008, 41:238–244
51. BORNSTEIN SR, LICINIO J, TAUCHNITZ R, ENGELMANN L, NEGRÃO AB, GOLD P ET AL. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: Associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:280–283
52. TORPY DJ, BORNSTEIN SR, CHROUSOS GP. Leptin and interleukin-6 in sepsis. *Horm Metab Res* 1998, 30:726–729
53. KOLONKO A, CHUDEK J, WIECEK A. Concentration of adipokines in peritoneal effluent: A new marker of acute peritonitis in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2008, 28:527–532
54. GIANNINI E, ROMAGNOLI P, TENCONI GL, BOTTA F, MALFATTI F, CHIAR-BONELLO B ET AL. High ascitic fluid leptin levels in patients with decompensated liver cirrhosis and sterile ascites: Relationship with TNF-alpha levels. *Dig Dis Sci* 2004, 49:275–280
55. BUYUKBERBER M, KORUK M, SAVAS MC, GULSEN MT, PEHLIVAN Y, DEVECİ R ET AL. Leptin levels in the differential diagnosis between benign and malignant ascites. *World J Gastroenterol* 2007, 13:398–402
56. LAM MF, LEUNG JC, LO WK, TAM S, CHONG MC, LUI SL ET AL. Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22:1445–1450
57. 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
58. GOFFIN E. Peritoneal membrane structural and functional changes during peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2008, 21:258–265
59. YÁÑEZ-MÓ M, LARA-PEZZI E, SELGAS R, RAMÍREZ-HUESCA M, DOMÍNGUEZ-JIMÉNEZ C, JIMENEZ-HEFFERNAN JA ET AL. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Engl J Med* 2003, 348:403–413
60. SELGAS R, BAJO A, JIMÉNEZ-HEFFERNAN JA, SÁNCHEZ-TOMERO JA, DEL PESO G, AGUILERA A ET AL. 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):ii2–ii7
61. YANG AH, CHEN JY, LIN JK. Myofibroblastic conversion of mesothelial cells. *Kidney Int* 2003, 63:1530–1539
62. HEIMBÜRGER O, WANG T, LÖNNQVIST F, STENVINKEL P. Peritoneal clearance of leptin in CAPD patients: Impact of local insulin administration. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14:723–727
63. FERNSTRÖM A, HYLANDER B, MORITZ A, JACOBSSON H, RÖSSNER S. Increase of intra-abdominal fat in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998, 18:166–171
64. YANG AH, HUANG SW, CHEN JY, LIN JK, CHEN CY. Leptin augments myofibroblastic conversion and fibrogenic activity of human peritoneal mesothelial cells: A functional implication for peritoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22:756–762
65. LEUNG JC, CHAN LY, TANG SC, CHU KM, LAI KN. Leptin induces TGF-beta synthesis through functional leptin receptor expressed by human peritoneal mesothelial cell. *Kidney Int* 2006, 69:2078–2086
66. DING X, SAXENA NK, LIN S, XU A, SRINIVASAN S, ANANIA FA. The roles of leptin and adiponectin: A novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol* 2005, 166:1655–1669
67. BERTOLANI C, MARRA F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology* 2008, 15:91–101
68. WOLF G, HAMANN A, HAN DC, HELMCHEN U, THAISS F, ZIYADEH FN ET AL. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: Potential role in glom-

- erulosclerosis. *Kidney Int* 1999, 56:860–872
69. HAN DC, ISONO M, CHEN S, CASARETTO A, HONG SW, WOLF G ET AL. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: Glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. *Kidney Int* 2001, 59:1315–1323
70. HEYMSFIELD SB, GREENBERG AS, FUJIOKA K, DIXON RM, KUSHNER R, HUNT T ET AL. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: A randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999, 282:1568–1575
71. ZELISSEN PM, STENLOF K, LEAN ME, FOGTELOO J, KEULEN ET, WIL-

DING J ET AL. Effect of three treatment schedules of recombinant methionyl human leptin on body weight in obese adults: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2005, 7:755–761

Corresponding author:

E. Apostolidou, Department of Physiology, Medical School, Biopolis, GR-411 10 Larissa, Greece
e-mail: apoeleni@yahoo.gr

