

HİPERTANSİF HASTALARDA SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ GELİŞMESİNE LEPTİN DÜZEYLERİNİN ETKİSİ

Yrd. Doç. Dr. Ejder Kardeşoğlu¹, Prof. Dr. Ergün Demiralp¹, Doç. Dr. Bekir Sıtkı Cebeci¹, Yrd. Doç. Dr. Namık Özmen¹, Yrd. Doç. Dr. Turgay Çelik¹, Doç. Dr. Cihan Top², Doç. Dr. Bekir Yılmaz Cingözbay¹, Dr. Murat Yalçın¹

¹ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kardiyoloji Servisi, İstanbul

² GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, İstanbul

ÖZET

• **Amaç:** Leptin, yağ dokusunda sentez edilen ve başta sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmak üzere birçok sisteme etkisi olan bir hormondur. Hipertansif hastalarda leptin düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Amacımız, hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gelişmesinde leptin düzeylerinin etkisi olup olmadığını belirlemektir.

• **Materyal ve Metot:** Çalışmaya hipertansif 40 hasta alındı. Hastalar, ekokardiyografik olarak belirlenen sol ventrikül kitle ve kitle indeksine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup, SVH'si olan 27 hasta (18'i kadın, 9'u erkek ve yaş ortalaması 59,1 ± 7,2 yıl) ve 2. grup ise SVH olmayan 13 hastadan (5'i kadın, 8'i erkek ve yaş ortalaması 62,4 ± 4,9 yıl) oluşturuldu. Hastalardan, ayrıntılı ekokardiyografi incelemesinden sonra, aç durumda kan alındı. Serumları çalışma zamanına kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Plazma leptin düzeyleri, 'ELISA'

yöntemi kullanılarak belirlendi. İki grubun klinik, ekokardiyografik parametreleri ve plazma leptin düzeyleri karşılaştırıldı.

• **Bulgular:** İki grup arasında kullanılan ilaçlar, hipertansiyon süresi, vücut kitle indeksi bakımından anlamlı fark tespit edilmedi. Birinci grubun plazma leptin düzey ortalaması 33,3 ± 15,3 ngr/ml iken, 2. grupta bu değer, 28,3 ± 17,6 ngr/ml şeklindeydi. İki değer karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05).

• **Sonuç:** Sonuç olarak, SVH mevcut olan hipertansif hastalarda leptin düzeyi SVH olmayan hipertansif hastalardan farklı değildir. Bu sonuç, leptinin hipertansif hastalarda SVH gelişmesinde belirgin rolünün olmadığını düşündürmektedir.

• **Anahtar kelimeler:** Leptin, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi. Nobel Med 2006; 2 (1): 10-14

ABSTRACT

EFFECT OF LEPTIN ON THE DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

• **Aims:** Leptin, which is a hormone secreted by adipose tissue, has many effects on the sympathetic nervous system and other systems. It is well-known that hypertension is associated with high leptin levels. The aim of this study was to determine whether there is any effect of leptin on the development of left ventricular hypertrophy (LVH) in hypertensive patients.

• **Material and methods:** Forty hypertensive patients were enrolled to the study. The study population was divided into two groups according to LVH determined by echocardiography. Group 1 was consisted of 27 hypertensive patients with LVH (mf: 9/18, the mean age: 59.1 ± 7.2 yrs) while group 2 was composed of 13 hypertensive patients without LVH (mf: 5/8, the mean age: 62.4 ± 4.9 yrs). The blood

samples was taken at fasting state and serums were kept at -80°C until examined. Plasma leptin levels were determined by ELISA. The clinical and echocardiographic parameters and the mean plasma leptin levels were compared to each other.

• **Results:** We did not find any statistical significance between groups in terms of the treatment, the duration of hypertension and body mass index. The mean plasma leptin levels was 33.3 ± 15.3 ng/ml in the group 1 where as this was 28.3 ± 17.6 ngr/ml in the group 2. There was not any statistical difference between them (p>0.05).

• **Conclusion:** The plasma leptin levels in hypertensive patients with LVH was not different from that in hypertensive patients without LVH. It may be concluded that there is not any effect of leptin on the development of LVH in hypertension.

• **Key words:** Leptin, hypertension, left ventricular hypertrophy. Nobel Med 2006; 2 (1): 10-14

GİRİŞ

Leptin, yağ dokusu tarafından salınan ve birçok sistem üzerine etkisi olduğu gösterilmiş 167 aminoasit sahip bir hormondur.¹ Leptin, vücut ağırlığının kontrolünde rol oynamaktadır. Santral olarak yiyecek alınımını azaltırken, enerji harcanmasını artırmaktadır.² Bunun yanında, obez kişilerde leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Leptin düzeylerindeki yüksekliği, leptin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Leptinin obezite ve hipertansiyon gelişmesindeki rolü bilinmektedir.^{3,4} Ayrıca leptin, inme ve miyokard infarktüsü gibi birçok kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^{5,6} Leptinin birçok sistem üzerindeki etkileri, sebep olduğu klinik durumlardan sorumlu olabileceği gibi, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir.^{7,8} Kronik leptin infüzyonunun kan basıncı ve kalp hızını artırdığı rapor edilmiştir.⁷ Bunun yanı sıra, hücre düzeyinde de miyosit büyümesine sebep olduğu yönünde birçok çalışma vardır.^{1,9}

Hipertansif hastalarda, sol ventrikül hipertrofisinin (SVH) kardiyak mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir faktör olduğu ve SVH gelişmesinde başta hemodinamik faktörler olmak üzere birçok nörohumoral mekanizmanın rol aldığı bilinmektedir.¹⁰⁻¹² Hemodinamik faktörlerin en önemlisi kan basıncı iken, metabolik olarak artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu, insülin direnci, renin-angiotensin sistemi gibi birçok sistem rol oynamak-

tadır.¹²⁻¹⁵ Hipertansif hastalarda leptin düzeylerinin yüksek olmasının yanında, leptinin SVH gelişmesinde etkili diğer potansiyel mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünüldüğünde, hipertansif hastalarda SVH gelişmesine leptinin etkisinin olup olmadığının araştırılması gerekmektedir. Nitekim literatürde bu konuyla ilgili ilk çalışmalarda, leptinin SVH gelişmesine etkisi olduğu yönünde yayınlar var iken, son zamanlarda yapılan yayınlarda farklı sonuçlar bildirilmektedir.^{2,16,17} Ayrıca, leptin etkilerinin etnik ve ırksal farklılıklar gösterdiği de bilinmektedir.¹ Çalışmamızdaki amaç, hipertansif hastalarda SVH gelişmesinde leptin düzeylerinin etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmaya hipertansiyon tanısı JNC VI kriterlerine göre konan 40 hipertansiyon hastası alındı. Ayrıca, daha önce tanısı konmuş ve tedavi altında olan hastalar da çalışmaya dahil edildi. Ailede diyabet ve glukoz tolerans bozukluğu hikayesi olan ve kendisinde diyabet, koroner arter hastalığı, herhangi bir kronik hastalık hikayesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, ventriküler infiltratif durumlar, hipertrofik kardiyomiyopati ve kapak anormallikleri tespit edilen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Koroner arter hastalığı şüphesi veya varlığı, ayrıntılı anamnez, fizik muayene, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile belirlendi. Hastalara çalışma konusunda ayrıntılı bilgi verildi ve

yazılı onayları alındı. Ayrıntılı anamnez ile aile hikayesi, hipertansiyon süresi, kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar belirlendi. Hastaların boy ve kilosu ölçülerek kaydedildi. Vücut kitle indeksi, kilo (kg) / boy (m²) formülüyle hesaplandı. Hastaların kan basınçları en az 10 dakika istirahat sonrası antekubital bölgeden aneroid sfigmomanometre ile ölçüldü. Ayrıntılı ekokardiyografi uygulandı. Ekokardiyografik incelemede 2,5 mHz proflu Vingmed System FiVe (Holten, Norveç) cihazı kullanıldı. Ekokardiyografi, hasta sol lateral pozisyonunda yatarak ve solunum durumunda American Society of Echocardiography önerilerine göre uygulandı.¹⁸ Sırasıyla parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört ve iki oda görüntüleri alındı ve gerekli ölçümler yapıldı. Daha sonra renkli, "pulsed" ve devamlı Doppler ile kapak akımları ve fonksiyonları incelendi. Sol ventrikül kitlesi (SVK) parasternal uzun ekseninde alınan M mod kayıtlarındaki ölçümlerden, Devereux formülü kullanılarak cihazın yazılımı ile hesaplandı. SVK, yine cihazın yardımı ile hesaplanan vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi(SVKI) elde edildi. SVH, erkek hastalarda SVKI'nin 131 g/m²'den fazla ve kadın hastalarda 100 g/m²'den fazla olması ile kondu. Çalışma popülasyonu bu kriterlere göre SVH tespit edilip edilmemesine göre ikiye ayrıldı. Birinci grup SVH olan 27 hipertansif hastadan oluşurken, 2. grup ise SVH olmayan 13 hipertansif hastadan oluşturuldu.

Çalışmaya alınan hastalardan, en az 12 saatlik açlık sonrası rutin testler için alınan kan örneklerinden artan miktarlar santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Serumlar, leptin çalışma anına kadar -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Plazma leptin düzeyleri, 'ELISA' yöntemi kullanılarak belirlendi. Birinci grup ve 2. grup arasında, hipertansiyon süresi, antropometrik ölçümler, ekokardiyografik ölçümler ve plazma leptin düzeylerinde fark olup olmadığı araştırıldı. Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca, nominal olmayan değerlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistik analizler SPSS 10.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Birinci grubun 18'i kadın, 9'u erkekti ve ortalama yaş 59,1 ± 7,2 yılı. İkinci grubun ise 5'i kadın, 8'i erkekti ve yaş ortalaması 62,4 ± 4,9 yılı (p>0,05). Grupların kullandığı ilaçlar bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Grupların klinik ve ekokardiyografik parametreleri incelendiğinde gruplar arasında kilo ve vücut yüzey alanı dışındaki parametreler açısından fark olmadığı dikkat çekmektedir (Tablo 2). Her iki grup arasında kilo açısından fark olsa da, asıl göz önünde olması gereken vücut kitle indeksi bakımından fark tespit edilmedi. Birinci grubun plazma leptin

düzey ortalaması 33,3 ± 15,3 ngr/ml iken, 2. grupta bu değer, 28,3 ± 17,6 ngr/ml olup, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 2).

Tablo 1: Grupların Kullandığı İlaçlar Yönünden Karşılaştırılması

	1. Grup (n=27)	2. Grup (n=13)	p*
ACE inhibitörü	12 (% 44,4)	6 (% 46,1)	>0,05
AR blokleri	5 (% 18,5)	2 (% 15,3)	>0,05
Kalsiyum antagonisti	7 (% 25,9)	5 (% 38,4)	>0,05
Beta bloker	3 (% 11,1)	1 (% 7,6)	>0,05
Diüretik	2 (% 7,4)	3 (% 23)	>0,05
Alfa bloker	2 (% 7,4)	1 (% 7,6)	>0,05

ACE: Anjiotensin "Converting" Enzim, AR: Anjiotensin Reseptör

Tablo 2: Grupların Klinik ve Ekokardiyografik Parametre Ortalamaları ve Karşılaştırılması

	1. Grup (n=27)	2. Grup (n=13)	p*
Hipertansiyon süresi (yıl)	7,7 ± 6,7	9,6 ± 6,6	>0,05
Boy (cm)	163,2 ± 7,8	159,7 ± 5,3	>0,05
Kilo (kg)	78,9 ± 11,5	69,2 ± 7,4	<0,05**
YSA (m ²)	1,83 ± 0,14	1,71 ± 0,10	<0,05**
VKI (kg/m ²)	29,6 ± 4,2	27,2 ± 3,1	>0,05
SVK (gr)	273,1 ± 88,0	173,6 ± 27,7	<0,05**
SVKI (gr/m ²)	150,5 ± 47,2	101,4 ± 14,8	<0,05**

* Mann-Whitney U testi, ** Anlamlı

TARTIŞMA

Çalışmamızda, SVH olan hipertansif hastalarda plazma leptin düzeyleri, SVH olmayan hipertansif hastalardan istatistiksel olarak farklı değildi. Ancak ortalamalar incelendiğinde, SVH olan hipertansif hastalar anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek plazma leptin düzeylerine sahiptiler. Leptinin hipertansiyon gelişmesindeki rolü uzun zamandır merak edilen ve araştırılan bir konu olup hiperleptinemi ile seyreden obez hastalarda hipertansiyonun sık görülmesi bu düşüncenin temelini oluşturur.¹ Ayrıca leptinin insülin direnci ile birlikte olması ve hipertansiyona sıklıkla insülin direncinin eşlik etmesi, hipertansiyon ve leptin birlikteliğini güçlendirmiştir.^{3,4} Nitekim çalışmalarda, hipertansif hastalarda yüksek leptin düzeylerinin olduğu gösterilmiştir.^{16,17} Leptinin etki mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve cevaplanması gereken birçok soru vardır. Leptinin, merkezi olarak hipotalamusu, periferde ise birçok dokuyu ve sistemi etkilediği gösterilmiştir. Hipotalamusa olan etkileri, açlık durumunu düzenler. Bu seviyedeki direnç obezite ile sonuçlanır. Merkezi etkileri ile sempa-

tik sinir sistemi aktive olmaktadır.¹⁷ Leptin katekolamin döngüsünün de hızlandırır.^{1,8} Nitekim Shek ve ark. tarafından kronik leptin infüzyonunun kan basıncı ve kalp hızını artırdığı gösterilmiştir.⁷ Periferik olarak, damarların norepinefrine cevabını artırır ve vazokonstriksiyona sebep olur.¹⁷ Aslında leptin fizyolojik olarak, endotelial nitrik oksit salınımı ile vazodilatör etkiye sahiptir.^{19,20} Ancak, leptine bağlı sempatik sinir sistemi aktivasyonu, direkt vazodilatör etkisini baskılamaktadır.¹ Bu etkisinde insülinin de rolü olduğu gösterilmiştir. İnsülin, leptine bağlı vazodilatör etkiyi artırır.¹ Ancak, leptinle beraber insülin verilmesi ise vazopressör etkiye neden olur. Bunun açıklaması ise, böbreklerde leptin reseptörlerinin "down" regülasyonu ve aşırı böbrek sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu, böbreklerden sodyum (Na) reabsorpsiyonunun artmasıdır; bu olay hipertansiyon gelişmesinde rol oynamaktadır.^{21,22} Yüksek dozlarda leptinin, natriüretik ve diüretik etkiye sahip olduğu da bilinmektedir. Ancak hipertansif ve obez hastalarda leptine natriüretik yanıt bozulmuştur.¹ Leptinin hipertansiyon gelişmesindeki rolü ile ilgili bir diğer mekanizma olarak, renin-anjiotensin sistemi (RAS) ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Yağ dokusu RAS'nin tüm komponentlerine sahiptir. Lokal ve sistemik anjiotensin II'nin obeziteye bağlı hipertansiyon gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında, hücre kültür çalışmalarında anjiotensin II'nin yağ dokusu hücrelerinde leptin sentezini artırdığı gösterilmiştir.²³ Dolayısıyla, obeziteye bağlı hipertansiyon gelişmesinde leptin ve anjiotensin II'nin sinerjistik etkiye sahip olması olasıdır. Bu hipotezi, serum anjiotensinojen ve leptin arasındaki güçlü ilişkiyi gösteren epidemiyolojik çalışmalar da desteklemiştir.²⁴ Leptinin hipertansiyon gelişmesindeki rolü, hipertansif hastalarda yüksek leptin düzeyinin bulunduğu gösterildiği birçok çalışmada ispatlanmıştır. Ayrıca, bu birliktelik kan basıncı değerleri ile güçlü korelasyona sahiptir.^{1,2}

Hipertansif hastalarda SVH bulunması önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir.¹⁰⁻¹² Framingham çalışmasında miyokardial hücre artışının, diğer risk faktörlerinden bağımsız olan bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.²⁵ SVH gelişmesinde hemodinamik faktörlerin yanında birçok nörohumoral mekanizmalar sorumludur.¹²⁻¹⁶ Anjiotensin II miyosit hücre büyümesini artırmakta ve hipertansif hastalarda bölgesel sempatik aktivitenin artmasına yol açmaktadır.¹⁶ Ayrıca, hipertansif hastalarda çoğunlukla hiperinsülinemi de vardır. İnsülinin de miyosit büyümesini stimüle ettiği bilinmektedir.²⁶ İnsülin ve insülin direncinin SVH gelişmesindeki rolü tartışmalıdır. İnsülin direnci olan hastalarda proinsülinin arttığı ve proinsülinin ise sol ventrikül duvar kalınlıkları ile insüline göre daha yakın ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.²⁷ Gerek hipertansiyon gelişmesinde leptinin rolü gerekse SVH gelişme mekanizmalarıyla leptinin ilişkileri düşünüldüğünde, hipertansif

hastalarda SVH gelişmesinde leptinin rolü olabileceğini düşünmek şaşırtıcı değildir. Paolisso ve ark. 40 hipertansif erkek hasta ile 15 kontrol erkek hasta grubunu karşılaştırmışlar ve leptin düzeylerinin hipertansif hastalarda yüksek olduğu, SVK ile de korele olduğunu bildirmişlerdir.² Yine, Paolisso ve ark.'larının yaptıkları diğer bir çalışmada ise bu birlikteliğin, 24 saatlik kan basıncı değerlerinden bağımsız olduğu görülmüştür.²⁵ Çalışmamızın sonuçları, Paolisso ve ark.'dan farklıdır. Bu farkın açıklanması, leptinin etki mekanizmalarının kompleks olması ve hipertansif hastalarda etkilerinin değişik olabileceği gerçeği ile yapılabilir. Nitekim, çalışmalarda leptin etkilerinin etnik ve ırksal farklılıklar gösterebileceği bildirilmiştir.¹ Pladevall ve ark. ise tam tersi sonuçlar elde etmiştir. Toplum temelli yapılan bu çalışmada, hipertansif hastalarda leptin ile SVKI ve toplam sol ventrikül duvar kalınlıkları arasında negatif yönde korelasyon olduğu bildirilmiştir. Çalışmada, çeşitli yönleriyle Paolisso ve ark.'nın çalışmasından farklı olduğu vurgulansa da, çalışma sonuçları, bu konuda yeni bir tartışma başlatmıştır.¹⁷

Nitekim Malmqvist ve ark. tarafından hipertansif hastalarda SVH gelişmesinde etkili olabilecek faktörler incelenmiş, plazma renin aktivasyonunun ve aldosteronun SVH ile yakın ilişkili olduğu, katekolaminlerin, insülin direncinin ve leptinin daha az etkili olduğu sonucuna varmışlardır.¹⁶ Çalışmamızda, leptin seviyeleri yönünden benzer sonuçlar elde ettik. Barouch ve ark.'larının yaptıkları ilginç bir deneysel çalışmada, leptin ve leptin reseptör defektli farelerde, leptin tedavisinin kilo kaybıyla beraber SVH'yi gerilettiği gösterilmiştir. Bu gerileme, kalori alımının kısıtlanması ile zayıflatan farelerde ise görülmemiştir. Çalışmada, obeziteye bağlı miyosit hipertrofinde hiperleptinemiden daha çok lokal leptin direncinin rol oynadığı ileri sürülmüştür.²⁸ Çalışmalardan da anlaşılacağı gibi, hipertansif hastalarda leptinin gerek SVH'ye gerekse çeşitli sistemlere olan etkisi hala tartışmalıdır ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir. Çalışmamızın hipertansif hastalarda SVH gelişmesine leptin düzeylerinin etkisinin olmadığı sonucu ile bu bilgi havuzuna katkıda bulunması sebebiyle önemli olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak, SVH mevcut olan hipertansif hastalarda leptin düzeyi SVH olmayan hipertansif hastalardan farklı değildir. Dolayısıyla, bu sonuç, leptinin hipertansif hastalarda SVH gelişmesinde belirgin rolünün olmadığını düşündürmektedir. Ancak, SVH olan hipertansif hastaların daha yüksek leptin düzeylerine sahip olduğu görülmektedir. Bu konunun, daha geniş popülasyonu içeren ileri çalışmalarda irdelenmesi gerekmektedir.





REFERANSLAR

- Correia ML, Haynes WG. Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 215-223.
- Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension* 1999; 34: 1047-1052.
- Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension* 1999; 33: 537-541.
- Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1245-1250.
- Soderberg S, Ahren B, Stegmayr B, et al. Leptin is a risk marker for first-ever hemorrhagic stroke in a population-based cohort. *Stroke* 1999; 30: 328-337.
- Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med* 1999; 246: 409-418.
- Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-414.
- Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-278.
- Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, Karmazyn M. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res* 2003; 93: 277-279.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
- Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334-341.
- Devereux RB, Pickering TG, Alderman MH, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertension. Prevalence and relationship to pathophysiologic variables. *Hypertension* 1987; 9: 1153-1160.
- Lind L, Andersson PE, Andren B, Hanni A, Lithell HO. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome. *J Hypertens* 1995; 13: 433-438.
- Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, et al. Relation among left ventricular mass, insulin resistance and blood pressure in nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4284-4288.
- Patel MB, Stewart JM, Loud AV, et al. Altered function and structure of the heart in dogs with chronic elevation in plasma norepinephrine. *Circulation* 1991; 84: 2091-2100.
- Malmqvist K, Ohman KP, Lind L, Nystrom F, Kahan T. Relationships between left ventricular mass and the renin-angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin. *J Intern Med* 2002; 252: 430-439.
- Pladevall M, Williams K, Guyer H, et al. The association between leptin and left ventricular hypertrophy: a population-based cross-sectional study. *J Hypertens* 2003; 21: 1467-1473.
- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/AHA 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [ACC/AHA/AHA Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography]. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1091-1110.
- Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903-908.
- Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49: 293-297.
- Vecchione C, Aretini A, Maffei A, et al. Cooperation between insulin and leptin in the modulation of vascular tone. *Hypertension* 2003; 42: 166-170.
- Coatmellec-Taglioni G, Dausse JP, Giudicelli Y, Ribiere C. Sexual dimorphism in cafeteria diet-induced hypertension is associated with gender-related difference in renal leptin receptor down-regulation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 362-367.
- Cassis LA, English VL, Bharadwaj K, Boustany CM. Differential effects of local versus systemic angiotensin II in the regulation of leptin release from adipocytes. *Endocrinology* 2004; 145: 169-174.
- Adamczak M, Kokot F, Wiecek AW. Relationship between plasma renin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 503-509.
- Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin concentration, insulin sensitivity, and 24-hour ambulatory blood pressure and left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 2001; 14: 114-120.
- Hill DJ, Milner RD. Insulin as a growth factor. *Pediatr Res* 1985; 19: 879-886.
- Sundstrom J, Lind L, Nystrom N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000; 101: 2595-2600.
- Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnell CP, Hare JM. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003; 108: 754-759.

• Çalışma "Second Mediterranean Meeting on Hypertension and Atherosclerosis, 2005" kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.