

TC
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI

PRİMER HİPERTANSİYON PATOGENEZİNDE
LEPTİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

88564

Gökhan ÜÇKAYA

Tbp. Yzb.

ANKARA – 1999

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığının Mayıs 1998 tarihli emriyle verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Nüfusun önemli bir kesimini ilgilendiren primer hipertansiyon hastalığı, halen kesin fizyopatolojik mekanizması bilinmeyen, yaşam süresi ve yaşam kalitesi üzerine önemli olumsuz etkileri olan kronik bir hastalıktır. Bu çalışmada, insan yağ dokusunun ürünü olan ve vücut yağ kitlesini kontrol altında tutmaya yönelik etkileri bulunan leptin hormonunun primer hipertansiyon hastalarındaki düzeyini tespit ederek, hipertansiyon patogeneğinde rolü olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Konunun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi ve ortaya çıkan sorunların aşılmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez yönetmenim Doç. Tbp. Bnb. Bayram KOÇ'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmeme olan katkılarından dolayı İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof. Tbp. Kd. Alb. Fikri KOCABALKAN'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. Nurettin ÖZCAN'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. İsmail Hakkı KOÇAR'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. Selahattin ERİKÇİ'ye, Doç. Tbp. Kd. Alb. M. Tahir ÜNAL'a, Doç. Tbp. Yb. Yavuz BAYKAL'a, Doç. Tbp. Bnb. Kenan SAĞLAM'a, Doç. Tbp. Bnb. Refik MAS'a, Yrd. Doç. Dz. Tbp. Bnb. Fatih BULUCU'ya, Yrd. Doç. Dz. Tbp. Bnb. Çağatay ÖKTENLİ'ye teşekkürlerimi arz ederim.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birikimleri ve deneyimlerinden yararlanmaya çalıştığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı personeli adına İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Tbp. Tuğg. Atilla YALÇIN'a teşekkürlerimi arz ederim. Çalışma boyunca, konu üzerindeki bilgi ve deneyimleri ile yardımını esirgemeyen Doç. Tbp. Yb. Metin ÖZATA'ya, tahlillerin yapılmasında yardımını gördüğüm biyokimya uzmanı Ecz. Necati BİNGÖL'e, ayrıca katkı ve yardımları için Uz. Öğr. Tbp. Yzb. Alper SÖNMEZ'e, Uz. Öğr. Tbp. Yzb. R.Can KİNALP'e, Uz. Öğr. Tbp. Yzb. Tayfun EYİLETEN'e teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık öğrenciliğim boyunca birlikte çalıştığım tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve klinik personeline de teşekkür ediyorum. Tüm çalışma hayatım boyunca, her an yanımda olarak desteğini esirgemeyen eşime minnet duygularımı ifade etmek isterim.

Gökhan ÜÇKAYA

Tbp. Yzb.

İÇİNDEKİLER

I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	2
A.PRİMER HİPERTANSİYON	2
B. PRİMER HİPERTANSİYON ETİYOLOGENEZİNDE YER ALDIĞI DÜŞÜNÜLEN MEKANİZMALAR.....	3
1.GENETİK ÖZELLİKLER.....	3
2.HEMODİNAMİK ÖZELLİKLER.....	3
3.YAĞ DAĞILIMININ ÖNEMİ.....	4
4.İNSÜLİN DİRENCİ VE HİPERİNSÜLİNEMİ.....	4
5.STRES VE AŞIRI SEMPATİK AKTİVİTE.....	5
6.RENİN-ANJİOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ.....	5
7.SODYUMUN ROLÜ.....	6
8.RENAL DEĞİŞİKLİKLER.....	7
C. OBEZİTE	8
D. OBEZİTE HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ.....	10
1.EPİDEMİYOLOJİK BULGULAR.....	10
2.OBEZİTENİN MEKANİZMASI: LEPTİN.....	12
3.LEPTİN HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ İLE İLGİLİ BULGULAR.....	14
III.GEREÇ VE YÖNTEM	14
IV.BULGULAR	17
V.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	23
VI.ÖZET.....	28
VII.İNGİLİZCE ÖZET.....	29
VIII.KAYNAKLAR.....	30

I.GİRİŞ

Primer hipertansiyon, halen kesin fizyopatolojik mekanizması bilinmeyen, insan yaşam süresini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Hipertansiyonda görülen artmış arteriyel kan basıncının düzeyi ile komplikasyonlar ve mortalite arasında doğru orantılı bir ilişki vardır.

Obezite, bu gün yaygınlığı hızla artan, önemli bir halk sağlığı problemidir. Artan vücut yağ kitlesi, özellikle abdominal bölgede toplanan yağ dokusu; kan basınç artışı, insülin direnci ve karbonhidrat metabolizması bozukluğunu ortaya çıkaran nedenler arasında birinci sırada yer almaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar obezite ile hipertansiyon arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Obez insanların % 60'ında primer hipertansiyon mevcuttur. Obezite-hipertansiyon ilişkisinin fizyopatolojik temelleri halen açık değildir.

Leptin; son dönemde varlığı keşfedilen, insan obezitesinin fizyopatolojik sürecini aydınlatan, bir peptid hormondur. Bu hormonun etkilerinin araştırılması ile insan obezitesinin, leptin rezistansı ile ortaya çıkan bir patogeneze sahip olduğu anlaşılmıştır.

Primer hipertansiyon ile obezite arasındaki iyi bilinen ilişki, obezitede yer alan hiperleptineminin, hipertansiyon patogenezinin olası katkıları ile ilgili düşünceler akla getirmektedir. Ratlarda yapılan sınırlı sayıda çalışmada, bu düşünceleri destekler nitelikte sonuçlar alınmıştır. Ratlara leptin infüzyonu yapıldığında, kan basıncında yükselme olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, sunulan çalışmada, leptin-primer hipertansiyon ilişkisini ortaya koymak amacı ile, primer hipertansiyon hastalarının plazma leptin düzeyleri saptanması ve sağlıklı kontrol olguları ile karşılaştırılması tasarlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

PRİMER HİPERTANSİYON

Arteriyel kan basıncının, normal kabul edilen sınırların üzerinde seyretmesine sistemik arteriyel hipertansiyon denir. Primer hipertansiyon ise; kesin mekanizması bilinmeyen, herhangi bir ikincil hastalığa bağlı oluşmamış, sistemik arteriyel kan basıncının sürekli yüksekliğidir. Normal kan basıncının üst sınırları; sistolik kan basıncı için 139 mmHg ve diyastolik kan basıncı için 89 mmHg'dır. Bunun üzerindeki değerler hipertansiyon kabul edilmektedir (36,83). Primer hipertansiyon, kişiler ve toplumlar için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tedavi edilmeyen hipertansiyonun, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, hemorajik ve trombotik inme, böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonu ve ölüm oranını arttırdığı ortaya konmuştur (83). Primer hipertansiyonun komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranı, kan basınç yüksekliği ile doğru orantılı olarak artar ve bu ilişki; güçlüdür, devamlıdır, aşamalıdır, bağımsızdır ve önceden tahmin edilebilir (41). Primer hipertansiyon, kronik hastalıklar içinde en yaygın hastalıklardan biridir. Bugün ABD toplumunun % 20'sinin hipertansif olduğu hesaplanmaktadır (41,44). Hipertansiyonun görülme sıklığı yaşla ilişkilidir; yaş ilerledikçe görülme sıklığı, komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranı artar. Yirmi yaş altı bireylerde primer hipertansiyon çok seyrek görülür ve genç bireylerde kan basınç yüksekliği sıklıkla sekonder nedenlere bağlıdır (41). Primer hipertansiyonun görülme sıklığı bakımından cinsler arasında farklılıklar vardır. Genç erişkinlik ve orta yaş altı dönemde; erkeklerde daha sık görülürken, orta yaş üstünde; kadınlarda daha sık görülür. Orta yaş üstünde kadın/ erkek oranı 3/2 dir. Primer hipertansiyonun ırklar arasında görülme sıklığı da farklılık gösterir. Siyah ırkta, özellikle afrika kökenli amerikalılarda

daha sık görülmektedir. Primer hipertansiyon, her iki ırkta da eğitim düzey düşüklüğü, sosyoekonomik düzey düşüklüğü ile artan sıklıkta tespit edilmektedir (44).

Bugün için primer hipertansiyona yol açan kesinleşmiş bir fizyopatolojik mekanizma tespit edilememiştir. Yapılan hayvan çalışmaları, insan çalışmaları ve epidemiolojik çalışmaların tümü primer hipertansiyonun genetik ve çevresel multifaktöriyel etkilerin toplu bir sonucu olduğunu düşündürmektedir.

PRİMER HİPERTANSİYON ETİYOPATOGENEZİNDE YER ALDIĞI DÜŞÜNÜLEN MEKANİZMALAR:

Genetik Özellikler: Hipertansiyonun, ailesel eğilimi olduğu bilinmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, babaların sonraki nesile hastalığın aktarılmasında katkısının, annelerden daha fazla olduğu tespit edilmiştir (32,72). Moleküler genetik çalışmaları ile kan basıncı ile ilişkili çok sayıda gen üzerinde araştırmalar yapılmıştır, ancak bu güne kadar hipertansiyondan sorumlu majör bir gen loküsü tespit edilememiştir (44). Kalıtsal bozuklukların, renal sodyum atılımında, hücre membranlarındaki sodyum transport sisteminde ve/veya sempatik sistemde olduğu düşünülmektedir (87). Ailesinde hipertansiyon olan normotansif gençlerin, mental stres karşısında, aile hikayesi bulunmayan kontrol grubuna göre renal sodyum atılımlarının daha fazla azaldığı gösterilmiştir (57). Ailevi hipertansiyon hikayesine sahip normotansif donörlerden böbrek nakli yapılmış insan ve ratlarda hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir (74).

Hemodinamik Özellikler: Kanı, dolaşım yatağı içinde ileriye doğru itirmek için gereken basıncı, kalbin pompalama eylemi ve arter gerginliği sağlamaktadır. Kan basıncını belirleyen bu faktörlerin her birisi veya her ikisi arteriyel kan basıncında artış oluşturabilir. Primer hipertansiyonun ilk devresi olan başlangıç döneminde dahi, periferik damar gerginliğinin artmış olduğu bilinmektedir. Bu gerginlik artışında, sadece damar düz kas kasılmasının değil, damar düz

kas hipertrofisinin de rolü vardır. Primer hipertansiflerde direnci artmış damarların media tabakasında % 30'a varan hipertrofiler gösterilmiştir (1). Yine genç, sınırdaki hipertansif bireylerin kalp debisi artışı olduğu bilinmektedir (38). Aynı zaman da hipertansif ebeveynlerin hala normotansif çocuklarında, sol ventrikül kütlelerinde önemli boyutta artış olduğu da gösterilmiştir (49,85). Bütün bunlar, henüz klinik olarak hipertansiyon ortaya çıkmadan önce saptanan değişiklikler olup, hipertansiyon patogenezinin katkıları bulunabilir.

Yağ Dağılımının Etkisi: Araştırmacıların çoğu, gövdenin üst bölümünde yağ doku artışı bulunanlarda hipertansiyon prevalansının, tek başına vücut kitle artışıyla açıklanabilecekten daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (22,30). Bu fenotipin hipertansiyon ile ilişkisinin şu mekanizmalar ile olabileceği değerlendirilmektedir: insülin direnci ve hiperinsülinemi, dolaşan serbest yağ asidi artışı nedeniyle, hormona duyarlı lipazın insüline duyarlılığının azalması ve son olarak da periferik damar vazodilatasyonunda bozulma (51).

İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi: İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi, obezite nedeniyle oluşan hipertansiyon patogenezinde rol oynayabilir (86). İnsülin, normalde bir vazodilatör olarak etki gösterir. Anderson ve Mark'ın çalışmalarında, insülinin iskelet kasında sempatik noradrenerjik aktiviteyi artırdığı, ancak normal koşullarda, bu etkinin insülinin doğrudan vazodilatör etkisinin gölgesinde kaldığı gösterilmiştir (4). Ancak hipertansiyon bulunanlar (7) ile sağlıklı yaşlılarda (33) bu vazodilatör etkide defekt vardır ve insülin infüzyonuna yanıt olarak, kas kan akışı artmaz. Benzer şekilde, yüksek sempatik sinir aktivasyonu ile birlikte, vazodilatasyonda zayıflamanın sonucunda, insülinin, obez ya da hipertansif hastalarda kan basıncında artış oluşturma olasılığı vardır (44). Sonuç olarak, insülinin normal kişilerde görece kısa süreli etkileriyle, hiperinsülineminin genetik ya da başka nedenlerle hipertansiyon oluşumuna yatkın kişilerdeki uzun süreli etkileri arasında farklar bulunmaktadır. Bu tür

farklılıklar, insülinoma (66) ya da polikistik over sendromu (91) nedeniyle hiperinsülinemi bulunan hastalarda neden hipertansiyon bulunmadığını açıklayabilir. Hemen tüm obezlerde insülin direncinin mevcut olduğu gösterilmiştir (27). Android tipte obezite bulunanlarda insülin direnci daha güçlüdür (46). Metabolik Sendrom ya da İnsülin Direnci Sendromu; diabetes mellitus, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, koroner kalp hastalığı gibi hiperinsülinemiye bağlı olduğu düşünülen bir çok hastalığın bir arada bulunduğu bir tablodur (71). Deneysel çalışmaların sonucunda, polikistik over hastalığı ve insülinoma da hipertansiyon oluşmamasına benzer nedenlerle, primer hipertansiyonu ortaya çıkaran temel fizyopatolojik mekanizmasının; hiperinsülinemiye ek olarak başka faktörleride içermesi gerektiğine karar verilmiştir (43,71).

Stres ve Aşırı Sempatik Aktivasyon: Hipertansiyonun erken evrelerinde, merkezi sinir sistemi etkinliğinde artma olduğunu destekleyen bir çok kanıt vardır. Hatta daha çarpıcı olarak, hipertansif hastaların çocuklarında da bu etkinlik yüksektir ve çoğunda hipertansiyon gelişecektir (40). Aralıklarla yaşanan streslerin, uzun süreli hipertansiyon haline dönmesinde rol oynayan bir mekanizma bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda, stres sırasında ortaya çıkana yakın bir düzeyde adrenal infüzyonu yapıldıktan sonra, kan basıncı yükselmiş ve bir süre yüksek kalmıştır (11). Sürrenal medullasından aralıklı salınan adrenalinin nöronlardan hem adrenal, hem noradrenalin salıverilmesinde kalıcı bir artmaya neden olabileceği, bunun da nörojenik vazokonstriksiyona ve kan basıncında kalıcı bir yükselmeye neden olabileceği düşünülmektedir (28).

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi: Renin, böbrek glomerul afferent arteriol duvarında bulunan, aynı nefronun maküla densa bölümüyle devamlılık gösteren, jukstaglomerular hücreler tarafından depolanır ve salgılanır. Renin salgılamasını etkileyen faktörler arasında en belirgin olanları; afferent arteriol içindeki basınç ve maküla densadaki sodyum konsantrasyonudur.

Primer hipertansiyon hastalarında toplam kan hacmi yüksek veya normal olabilmektedir. Ayrıca artmış basınç nedeniyle, jukstaglomerüler hücrelerin etkisi ile baskılanmış bir renin ve plazma renin aktivitesi beklenir. Oysa çalışmalar hastaların yarıya yakınında beklenmeyen şekilde artmış renin aktivitesi ve renin düzeyi olduğunu ortaya çıkarmıştır (52). Primer Hipertansiyon hastalarındaki bu farklı durumun açıklaması için hipotezler öne sürülmüştür. Bu konuda, Sealey ve arkadaşları, primer hipertansiyonda böbrek nefron heterojenliği olduğunu öne sürmüştür (75). Buna göre iskemik nefron topluluğu renin yüksekliğinde rol oynamaktadır. Bir başka hipotez ise, renin yüksekliğinin, artmış sempatik aktivitenin sekonder bir sonucu olduğu şeklindedir (40). Williams ve Hollenberg tarafından ileri sürülen hipotezde ise sürrenal bezi ile renin-anjiotensin sistemi arasındaki negatif feed-back ilişkisinin bozukluğu suçlanmıştır (88). Ancak normal ve düşük renin aktivitesi bulunan primer hipertansiflerde fizyopatolojik mekanizmanın başka nedenlerin sonucunda ortaya çıktığı da açıktır.

Sodyumun Rolü: Aşırı sodyumun damar içi sıvı hacmini yükseltmek suretiyle, kalp debisini arttırdığı, dolayısı ile kan basıncını yükselttiği görüşü yaygın kabul görmektedir (80). Dünyanın değişik yerlerinden, sodyum tüketmeyen ilkel topluluklarda hipertansiyon bulunmadığı gibi, kan basıncıda gelişmiş ülke toplumlarında görüldüğü gibi yaş ile artmaz (68,13). Ayrıca, hipertansiyon bulunmayan ilkel topluluklarda, daha yüksek sodyum alımını da içeren modern yaşam tarzı benimsendiğinde, kan basıncı yükselmekte ve hipertansiyon ortaya çıkmaktadır (48,70). Yine diyetle sodyum klörür kısıtlamasına orantılı olarak kan basıncının azaldığı gösterilmiştir (21,60). Bu konu ile ilgili olası mekanizmalar içinde, sodyum alımının bir dizi pressör mekanizmayı etkinleştirebileceği öne sürülmüştür. Yüksek sodyum alımı, hücre içi kalsiyum miktarını artırır, plazma katekolaminlerinde artış yapar, insülin direncinin daha artmasına yol açar ve atrial natriüretik faktör düzeyini yükseltir. Ancak batı ülkelerinde hemen

herkes, sodyum içeriği yüksek bir diyet ile beslendiği halde, bu kişilerin yalnızca yarısında hipertansiyon gelişmektedir. Bu durum, kişiler arası sodyum duyarlılığında farklılık olduğu düşüncesini gündeme getirmiştir. Bununla ilgili bir çok olası mekanizma öne sürülmüştür. Sodyuma duyarlılık, böbrekten sodyum atılmasındaki bir defektten ortaya çıkabilir. Sodyum retansiyonunun, proksimal tübüldeki sodyum-hidrojen pompasının bozukluğu yüzünden ortaya çıkması olasıdır (78). Sodyuma duyarlılığın, normale göre daha yüksek düzeyde sempatik sinir sistemi aktivitesi ya da daha yüksek pressör reaktivitenin sonucu olabileceği iddia edilmiştir (89,12). Mekanizma ne olursa olsun, sodyum duyarlılığı yüksek olasılıkla kalıtsaldır ve sodyum kısıtlamasına yanıt, anneler ile çocukları arasında benzer bulunmaktadır (65).

Renal Değişiklikler: Beslenme ile aşırı sodyum alımının yanında, böbreklerce sodyum itrahının yeterince yapılamaması da primer hipertansiyon patogenezinde katkıda bulunabilir. Bu yönde deneysel kanıtlar mevcuttur ve çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (23). Primer hipertansiyonun, sosyoekonomik düzey düşüklüğünde daha fazla görülmesi bu hipotezleri desteklemektedir. Gerçekten, primer hipertansiyon gelişimi ile düşük doğum ağırlığı arasında ilişki mevcuttur (53). Bu nefron, sayısındaki azalmanın etkisi ile sodyum itrahının yetersizliğine yol açabilir. Yine renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin hipertansiyondaki rolü anlatılırken söz edilen hipertansiyondaki nefron heterojenliği, yetersiz sodyum atılımından sorumlu olabilir (75). Bir başka açıklama ise, basınç-natriürez fenomenidir. Normal kişilerde kan basıncı yükseldiğinde, böbreklerin su ve sodyum atılımı artar. Primer hipertansiyon hastalarında, basınç natriürez ilişkisinin bozulduğu, böbreğin bu kan basıncını kontrol altında tutmaya yönelik mekanizmasının yetersiz olduğu gösterilmiştir (20).

Diğerleri: Yukarıda bahsi geçen primer hipertansiyona katkıda bulunduğu düşünülen mekanizmalar dışında, anormal steroid metabolizması, endotelin, adrenomedullin, kallikrein-

kinin sistemi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, dopamin, serotonin, vazopressin, prostoglandinler de primer hipertansiyon patogenezinde rol alabileceği düşünölen bazı faktörlerdir. Primer hipertansiyon patogenezinde yer alabileceği düşünölen bir diğör bir faktör de obezitedir. Obezite, primer hipertansiyon ile yüksek istatistiki birliktelik göstermektedir. Ancak bu birlikteliğın mekanizması halen açık değıldir. Sunulan çalışma ile daha yakından ilgili olduğu için bu konuyu ayrı bir başlık altında incelemeyi uygun buluyorum.

OBEZİTE

Obezite (fransızca: Obezite, ingilizce: Obesity); vücutta yağ miktarının normalden fazla olması durumunu ifade eder. Obeziteyi başlatan, ortaya çıkaran ve sürdüren etkenler arasında; genetik yatkınlık, egzersiz sırasında harcanan enerjinin düşüklüğü, artmış besin tüketimi, psikolojik etkenler, çevresel etkenler, çeşitli hormonal ve metabolik defektler sayılmaktadır.

Obeziteyi belirlemek için, basit bir yöntem olarak Broca indeksi ile ideal ağırlık saptanmaktadır. Broca indeksine göre; ideal ağırlık= boy (cm) – 100 olarak hesaplanmaktadır. Ancak bunun çok duyarlı bir hesaplama yöntemi olmaması nedeniyle, bugün daha çok vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. VKİ, kilogram olarak ağırlığın, metre olarak boyun karesine bölünmesi ile saptanır. VKİ'nin 19-25 arasında olması normal kabul edilmektedir. 25-29.9 arası kilolu (over-weight), 30-35 arası obez (obese) ve 35 üzerinde olması da ölümcül obez (morbid obese) olarak değerlendirilir. Bunun dışında deri altı yağ dokusunu belirlemek amaçlı subskapüler ve triseps deri kalınlığı ölçümü ve bel-kalça çevresi ölçümü veya bel/kalça oranı da kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin hiç biri, vücut yağ kitlesinin ölçümünde ideal yöntem olmayıp indirekt yolla bilgi vermektedirler. Örneğın kasları çok iyi gelişmiş bir sporcunun vücut yağ kitlesi normal olduğu halde Broca indeksi ve vücut kitle indeksine göre şişman bulunması olasıdır. Vücut yağ kitlesi "bio-impedence" adı verilen bir yöntemle, ideale yakın şekilde

ölçülebilmektedir. Bu yöntem, dokuların (kas-kemik-yağ) farklı elektiriksel iletkenliğe sahip olması esasına dayanmaktadır. Normalde, yağ kitlesi, vücut ağırlığının % 20-25'ini geçmemelidir. Bio-impedence ile erkeklerde yağ kitlesinin % 25'den, kadınlarda % 33'ten fazla olması obezite olarak kabul edilir.

Baskın olarak gövdenin alt tarafında (jinekoid yada periferik) değil de, üst bölümünde (android yada visseral) bulunan obezite, daha yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir ve bu duruma, daha fazla glukoz intoleransı, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon eşlik etmektedir (69). Obezitenin önemi, birlikte görülen hastalıkların mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkileri nedeniyle ortaya çıkmaktadır (41). Artan vücut yağ kitlesi ile birlikte sık olarak görülen hastalıklar şunlardır:

1. tip II diabetes mellitus,
2. hipertansiyon,
3. koroner kalp hastalığı,
4. dislipidemi,
5. bazı kanserler (meme, kolon, vs),
6. obstrüktif uyku apnesi,
7. osteoartroz
8. kolelityazis

Bu açıdan bakıldığında, obezite; komplikasyonlar yapabilen, tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

1960'tan bu yana yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre toplumdaki aşırı kilolu insan sayısı sürekli artmaktadır. Bu gün için şişmanlık ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. VKİ'ne göre 1980'de İngiltere'de; erkek nüfusun % 33'ü fazla kilolu, % 6'sı obez

iken kadın nüfusun % 24'ü fazla kilolu, %8'i obez idi. 1991'e gelindiğinde ise İngiltere'de; erkek nüfusun % 40'ı fazla kilolu, % 13'ü obez ve kadın nüfusun % 28'i fazla kilolu, %16'sı obez olarak tespit edilmiştir (67).

1980 yılında 34 milyon gibi yüksek sayıda ABD'li obez bulunmuştur. 1986 yılı için obezitenin ABD'yē tahmini maliyeti 39 milyon ABD doları dolayındadır ve tüm hastalıklar için yapılan harcamanın % 5.5'ini oluşturmaktadır. Eğer obezite ile ilişkili kas-iskelet sistemi hastalıklarında harcamalara eklenirse bu oran %7.8'e çıkmaktadır (16). 1991'de ABD'de erişkin nüfusun üçte birinden fazlasının obez olduğu saptanmıştır (50).

OBEZİTE HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ

Epidemiyolojik bulgular: Epidemiyolojik çalışmalar, obezite ile hipertansiyon arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Obez kişilerin % 60'ında hipertansiyon vardır. İdeal kilonun % 20'sinin üzerinde kilo alımı hipertansiyon riskini sekiz kat artırmaktadır (79). Dünya üzerinde 52 ayrı toplulukta yapılan, enine kesitsel bir çalışma olan INTERSALT çalışması, her 10 kilogramlık fazla kilonun, sistolik kan basıncında 3 mmHg ve diyastolik kan basıncında 2,3 mmHg'lık artışla birlikte olduğunu ortaya koymuş ve VKİ ile kan basıncı arasında güçlü ve diyetteki sodyum ve potasyum miktarından bağımsız bir ilişki ortaya koymuştur (26). Framingham çalışmasında, erkeklerde hipertansiyonun % 70'i, kadınlarda hipertansiyonun % 61'i doğrudan adipozite fazlalığına atfedilmiştir. Aynı çalışmada, vücut ağırlığında her 10 librelük artışa karşılık, ortalama arteriyel kan basıncının 4,5 mmHg yükseldiği belirlenmiştir (42).

Obezite ile hipertansiyon ilişkisi konusunda bazı hipotezler one sürülmüştür. Bunlar arasında üzerinde en çok çalışılanlar; şişmanlıkta raslanan yüksek aldosteron düzeyleri (19,84) ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemindeki değişikliklerdir. (8,11,39,45)

Hall ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise böbrek fonksiyonlarında değişikliklerin obezitede görülen hipertansiyonun nedeni olabileceği bildirilmektedir (31)

Sonuçta; halen obezite nedeniyle oluşan kan basıncı artışının fizyopatolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

Obezitenin, kan basıncı üzerinde etkilere sahip olduğunun bir göstergesi de; ağırlık kaybının, kan basıncında düşmeye yol açmasıdır (73). MacMahon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; on kilogramlık ağırlık kaybının sistolik kan basıncında 7 mmHg ve diastolik kan basıncında 3 mmHg'lık düşmeye neden olduğunu göstermişlerdir (61).

Obezitenin mekanizması ve Leptin: Spontan obez ratlar, doğuştan itibaren aşırı beslenme isteği içinde olan ve kısa zaman da morbid obez hale gelerek erken dönemde ölen bir rat türüdür. Spontan obez ratlar, insan obezitesi ile ilgili çalışmalar için uygun bir model olarak değerlendirilmiştir. Bir çok araştırmacı, bu ratlar ile ilgili çalışmalar yapmıştır. İlk olarak, 1953'de Kennedy bu konuda çalışmalarını yayınlamıştır (47). Kennedy, spontan obez ratlarda eksik olduğunu düşündüğü bir hormonun, homologunun insanda da mevcut olduğunu ve bunun insan ağırlığını kontrol altında tuttuğunu iddia etmiş ve bu teorisini "lipostat teorisi" olarak adlandırmıştır. 1958'de Hervey (35), 1959'da Hausberger (34) ve 1969'da Coleman ve Hummel'in (17) ratlarda yaptıkları parabiozis çalışmaları ile bu teorisinin doğruluğu kanıtlamıştır. Spontan obez *ob/ob* ratlarda bu hormonun eksik olduğu, Spontan obez *db/db* ratlarda ise etkisiz olduğu gösterilmiştir (17).

1994'e gelindiğinde Zhang ve arkadaşları, pozisyonel klonlama tekniği ile spontan obez farelerdeki *ob* geninin, insandaki homologunu tespit ettiler ve bu genin ürünü olan Leptin peptid hormonunu tanımladılar (90). 1996'da ise Chen ve arkadaşları (14) ile Lee ve arkadaşları (54) iki ayrı çalışmada, spontan obez *db/db* ratlarda bu hormonun reseptöründe mutasyon olduğunu ortaya koydular. Bu çalışmalar, insan obezitesi konusunda yeni bir araştırma alanını ortaya çıkardı.

Leptin (eski Yunanca'da *Leptos*: ince anlamına gelmektedir), vücut yağ kitlesi ile güçlü pozitif korelasyon içinde olan, 167 aminoasitten oluşan peptid hormondur. İnsan obezite geni; 7. kromozomunun uzun kolunda 3.1.3 lokasyonunda yer almaktadır ve leptin bu genin adipoz dokuda eksprese edilerek, dolaşıma verilen ürünüdür. Onbeş bin baz çifti içeren bu gen, üç exon içermektedir ve major kod bölgesi protein sentezini yapmaktadır(90). Leptinin saptanmış olan başlıca etkisi; iştah üzerine, hipotalamusta bulunan reseptörleri aracılığı ile azaltıcı etki ve aynı

zamanda sempatik aktivite artışı ile daha fazla enerji harcanmasını sağlamaktır (62). Bu etkileri, 1953'de Kennedy'nin ortaya attığı hipoteze uygun olarak; vücut ağırlığını kontrol altında tutmak amacına yöneliktir.

Bu hormonun keşfinden sonra, leptinin etkileri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Leptinin, adipoz dokuda (90), mide mukozasında (5) ve plasentada (63) eksprese edildiği gösterilmiştir. Plazma leptin düzeyinin, vücut yağ kitlesi ile paralel olarak arttığı ve obezitede yüksek olduğu (18), anoreksia nevrozada ise düşük olduğu anlaşılmıştır (29). Yine leptinin, insan reproduktif fonksiyonları üzerine etkisi olduğu, FSH, LH, ACTH, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerini etkilediği saptanmıştır (3,6,55,56). Ayrıca, leptin düzeyinin, kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (18). Bu farklılığın, seks steroidlerinin etkisi ile olduğu düşünülmektedir (56,18,62). Leptinin, hematopoez üzerine stimüle edici etkisi olduğu ortaya konmuş, (9,15) ayrıca insan T lenfositlerinde leptin reseptörü bulunduğu ve leptinin bu reseptörler aracılığı ile T lenfositler üzerine proliferatif etkisinin olduğu da gösterilmiştir (58).

Spontan obez farelerde, leptin gen mutasyonu nedeniyle oluşan leptin eksikliğinin, anormal iştah artışı ve metabolizma azalmasına yol açmak suretiyle obeziteye yol açtığı saptandıktan sonra, insan obezitesinin de benzer bir mekanizma sonucu gelişebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan çalışmalar, bu gün için, iki ayrı ailede Ob geninde mutasyon olduğu ve homozigot probantlarda morbid obeziteye yol açtığını ortaya koymuştur (64,81). Ancak bu istisnai örnekler dışında, geniş serilerde yapılan insan çalışmaları, bu hipotezi doğrulayamamıştır. İnsan ağırlığının kontrolü üzerine etkinliği bulunan leptin, insan vücut yağ kitlesinin artışı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Vücut kitle indeksi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir (18). Bu durum, tip II diabetes mellitus'da görülen insülin rezistansına benzer bir fizyopatolojik mekanizmanın insan obezitesi için de söz konusu olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmalar, insan obezitesinde söz konusu olan durumun; spontan obez farelerin aksine, leptin rezistansı ile seyreden, hiperleptinemik bir süreç olduğunu göstermektedir (62).

Bu durum, obezitede görülen hipertansiyona katkıda bulunan faktörler arasında, leptininde yer alabileceği hipotezini gündeme getirmektedir.

Leptin Hipertansiyon İlişkisi İle İlgili Bulgular: Yakın zamanlarda yapılan bazı hayvan çalışmaları, leptin ile kan basıncı artışı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Dunbar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ratlara intraserebroventriküler leptin infüzyonu yapıldığında, lumbar ve renal sempatik aktivite artışı ile birlikte, kan basıncında da artış olduğu gözlenmiştir (25). Jackson ve arkadaşları, rat renal arterine leptin infüzyonu yapıldığında, natriürez ve diürez oluştuğunu bildirmişlerdir (37). Daha yakın bir zamanda da, Shek ve arkadaşlarının çalışmalarında, normal ratlara leptin infüzyonu yapıldığında, kronik infüzyon ile; arteriyel kan basıncı ve kalp hızında artış olduğu ortaya konmuştur (76). İlginç olarak, son çalışmada; karotis arterinden yapılan infüzyonun, periferik arterden yapılan infüzyondan daha düşük dozlarda bile, aynı düzeyde kan basıncı artışına yol açtığı saptanmıştır (76). Bu bulgu, leptinin, kan basıncı ve kalp hızı üzerine artırıcı etkisinin, merkezi sinir sistemi aracılığı ile oluştuğunu telkin etmektedir. Bu hayvan çalışmaları, leptinin, bu gün için bilinmeyen bir mekanizma ile, kan basıncı üzerinde, yükseltici etkisinin bulunduğunu düşündürmektedir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 1998-Mayıs 1999 tarihleri arasında GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı Hipertansiyon polikliniğine başvuran veya sevk edilen, yeni tanı konmuş, tedavi almayan veya en az üç aydır ilaç kullanmayan, ikincil hastalığı bulunmayan, 111 evre 1 ve 2 primer hipertansiyon hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışma için; olgular standart fizik muayene sonrası, leptin düzeylerini etkileyebilecek hastalıkların saptanması amacı ile, serum glukoz, üre, kreatinin,

SGOT, SGPT, direkt/indirekt bilirubin, kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, sodyum, potasyum, hemogram, sedimentasyon, tam idrar tahlilleri, PA akciğer grafisi, 24 saatlik idrar protein düzeyi, istirahat ve egzersiz elektrokardiyografisi ve iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri olarak;

sekonder hipertansiyon

böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin-üre yüksekliği ve/veya > 30 mcg/ gün proteinüri)

diabetes mellitus (açlık glukozu > 107 mg/dl)

kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu < % 55)

hiperlipidemi (LDL kolesterol > 160)

depresyon bulguları

evre 3 hipertansiyon

akut enfeksiyon

son üç ayda belirgin ağırlık değişikliği (toplam ağırlığın % 5'inden fazla) kriterlerinden her hangi birisi aranmış ve mevcut olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Kontrol grubu olarak, ailesinde hipertansiyon veya diyabet hikayesi olmayan, standart fizik muayene, kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve rutin biyokimya tahlilleri ile normal tespit edilen, hasta grubu ile yaş, cins, VKİ açısından benzer olgulardan oluşacak şekilde 79 gönüllü çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu, GATA personeli ve Keçiören Düşkünler Evi personeli ve sakinlerine yapılan check-up taraması sonuçlarına göre, uygun olguların seçilmesi ile teşkil edilmiştir.

Kan basınç ölçümleri, sabah, on dakika istirahate müteakip, oturur pozisyonda sağ koldan, civalı tansiyon aleti ile yapılmıştır ve Joint National Committee VI. raporuna uygun şekilde evrelendirilmiştir (83). Beş dakikalık aralarla yapılan üç ölçümün ortalama değerleri sistolik ve

diyastolik basınçlar olarak kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan tüm olguların yaş, boy, ağırlık, bel-kalça çevresi ölçümleri yapılarak kaydedilmiştir. Tüm olgulara hasta takip kartı açılarak, yapılan laboratuvar tahlilleri bu kartlara işlenerek dosyalanmıştır.

Plazma leptin düzey ölçümleri için venöz kan örnekleri, bir gece açlığa müteakip sabah aç olarak etilendiamin tetraasetat kaplı venipuncture tüplere alınarak, 5000 devirde 15 dakika santrifüje edilmek suretiyle plazmaları ayrılmış ve leptin ölçümü yapılana kadar -70°C 'de saklanmıştır.

Plazma leptin düzeyleri Human Leptin RIA Kit (Linco Rsearch Inc., St. Louis, MO, USA) ile radioimmunoassay metodu ile Bayındır Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında tahlil edilmiştir. Tüm plazma örnekleri numaralandırılarak, aynı testte standardizasyona müteakip iki tekrarlı olarak çalışılmıştır. Yapılan testin ölçüm duyarlılığı 0.5 ng/ml dir. İntraassay varyasyon katsayısı 4.9 ng/ml'de % 8.3 (n=5) ve 25.6 ng/ml'de % 3.4 (n=5) olarak hesaplanmıştır.

Çalışma sonuçları aritmetik ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir. Değişkenlerin grup içi dağılım karakteristikleri Levene's testi ile saptanmıştır. Gruplar arası değerlerin istatistiki farklılığının tespiti için Student t test'i kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkiler Pearson's correlation test'i ile hesaplanmıştır. VKİ ile plazma leptin düzeylerinin ilişkisi doğrusal regresyon metodu ile saptanmıştır. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak, $p < 0.05$ referans değer kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar ölçümlerinin ortalama ve standart hata değerleri Tablo I'de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cins, VKİ, bel/kalça oranları açısından istatistiki anlamlı farklılık mevcut değildir (tüm özellikler için $p > 0.05$). Her iki grubun ortalama serum glukoz, üre ve kreatinin düzeyleri arasında istatistiki olarak farklılık tespit edilmemiştir (her üç değer için $p > 0.05$). Ancak her iki grup arasında sistolik kan basıncı ($p=0.001$), diyastolik kan basıncı ($p=0.001$) ve plazma leptin düzeyleri ($p=0.001$) açısından hasta grubunda daha yüksek olmak üzere, istatistiki anlamlı farklılık saptanmıştır.

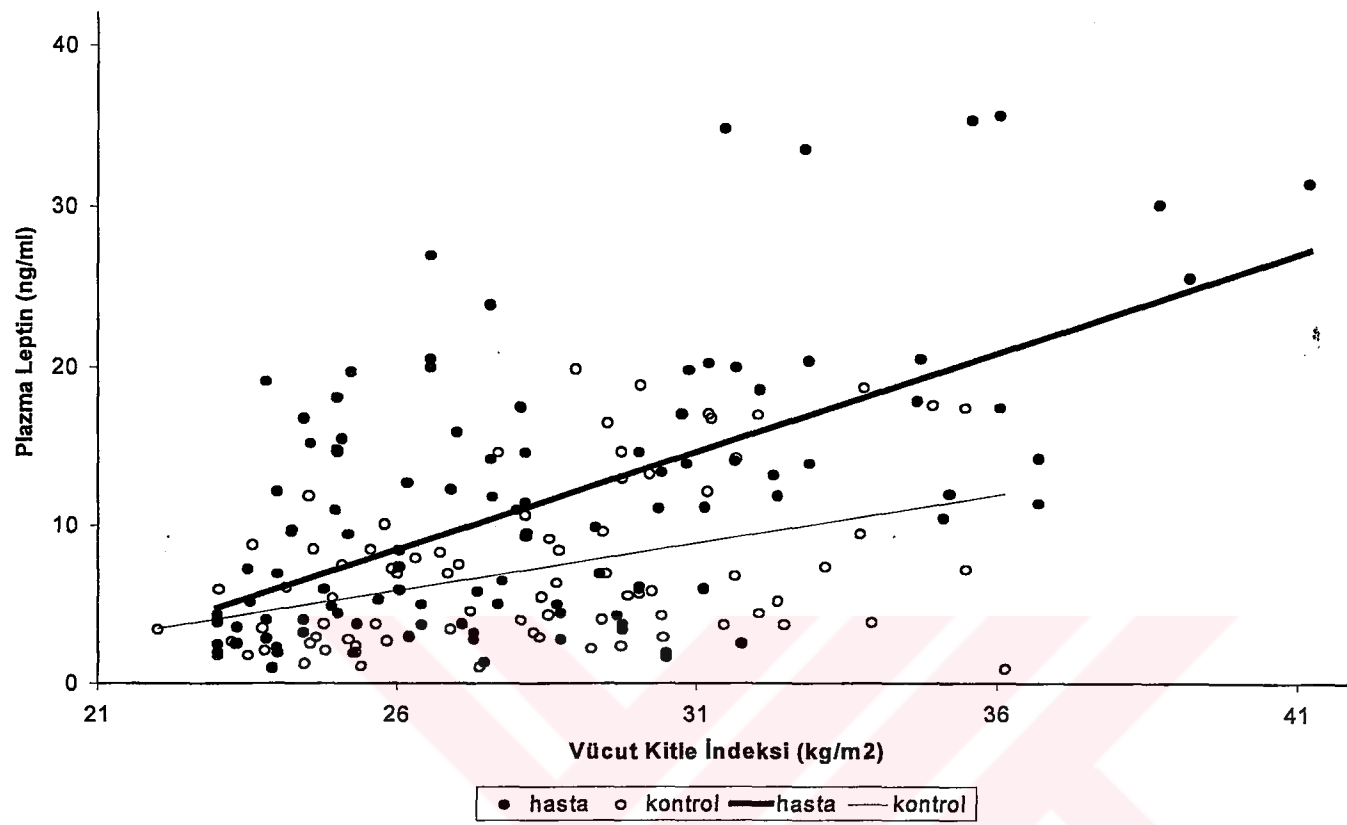
Tablo I. Hasta ve kontrol gruplarının karakteristikleri ve karşılaştırması.

	Hasta (n=111)	Kontrol (n=79)	p*
Yaş (yıl)	43.5±10.7	43.6±9.2	A.D.
VKİ (kg/m ²)	28.1±4.4	28.2±3.3	A.D.
Sistolik KB (mmHg)	147±21.6	121±13.1	0.001
Diyastolik KB (mmHg)	96±11.3	77±8.5	0.001
Bel/ Kalça oranı	0.8±0.07	0.8±0.09	A.D.
Plazma Leptin (ng/ml)	11.8±11.1	7.2±5.1	0.001

VKİ: vücut kitle indeksi, KB: kan basıncı, A.D.: anlamlı değil, * Student t testi ile p değeri

Hasta ve kontrol gruplarının VKİ ile plazma leptin düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu tespit edildi. Korelasyon değeri VKİ-plazma leptin düzeyleri arasında hasta grubunda $r=0.53$ ($p=0.001$) ve kontrol grubunda $r=0.40$ ($p=0.001$) olarak saptandı. Her iki grupta VKİ-plazma leptin düzeyi arasında güçlü bir korelasyon mevcut olmasına rağmen, hasta grubunun regresyon analizi ile tahmin denklemi; $\text{Leptin} = 1.35 \times \text{VKİ} - 25.9$ iken, hasta grubunun; $\text{Leptin} = 0.6 \times \text{VKİ} - 9.6$ olarak saptandı. Trend eğrisinden de anlaşılabilirdiği gibi, hasta ve kontrol grupları arasında aynı VKİ için, hasta grubunda daha yüksek olmak üzere, farklı plazma leptin düzeyleri mevcuttu (Şekil I).





Şekil 1. Hasta ve kontrol gruplarının plazma leptin düzeyleri ile vücut kitle indeksi ilişkisini gösteren grafik. Trend çizgilerinin eğim farklılığı, her iki grup için leptin ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişkinin farklılığını vurgulamaktadır.

Hasta grubu ve kontrol grubunun sistolik ve diyastolik kan basınçları ile plazma leptin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Korelasyon değerleri, sistolik kan basıncı-plazma leptin düzeyleri arasında; hasta grubunda $r= 0.04$ ($p>0.05$) ve kontrol grubunda $r= 0.10$ ($p> 0.05$) iken, diyastolik kan basıncı-plazma leptin düzeyleri arasında korelasyon değerleri; hasta grubunda $r= 0.02$ ($p>0.05$) ve kontrol grubunda $r= 0.07$ ($p>0.05$) olarak saptanmıştır.

Obez ve Obez olmayan vakalar ve kontroller arasında leptin düzeyleri açısından farklılık olup olmadığını saptamak için hasta ve kontrol olguları; VKİ düzeyi $<27 \text{ kg/m}^2$ ve $> 27 \text{ kg/m}^2$ olmak üzere iki gruba ayrıldı. (Tablo II ve Tablo III). Her iki grupta da plazma leptin düzeyleri hastalarda, kontrol olgularından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (VKİ $<27 \text{ kg/m}^2$ için $p=0.001$, VKİ $> 27 \text{ kg/m}^2$ için $p=0.001$). Her iki grubun sistolik ve diyastolik kan basınçları ile leptin düzeyleri arasında korelasyon da mevcut değildi (her iki grup için $P>0.05$, r değeri anlamsızdır).

Tablo II. Vücut kitle indeksi 27 kg/m^2 'den az olan hasta ve kontrol olgularının karşılaştırması.

	VKI<27		
	Hasta n=50	Kontrol n=31	p*
Yaş (yıl)	39.1±11.2	40.5±9.5	A.D.
VKİ (kg/m^2)	24.3±1.7	24.8±1.3	A.D.
Plazma Leptin (ng/ml)	8.2±6.4	4.9±2.9	0.001
Sistolik KB (mmHg)	150.2±21.1	118.2±13.8	0.001
Diyastolik KB (mmHg)	94.9±10.1	75.8±8.5	0.001

VKİ; vücut kitle indeksi, KB; kan basıncı, *Student t test p değeri, A.D.; anlamlı değil.

Tablo III. Vücut kitle indeksi 27 kg/m^2 'den büyük olan hasta ve kontrol olgularının karşılaştırması.

	VKI>27		
	Hasta n=61	Kontrol n=48	p*
Yaş (yıl)	46.8±9.0	45.4±8.6	A.D.
VKİ (kg/m^2)	31.2±3.4	30.5±2.3	A.D.
Plazma Leptin (ng/ml)	14.7±13.1	8.7±7.5	0.001
Sistolik KB (mmHg)	145.3±21.2	123.6±12.3	0.001
Diyastolik KB (mmHg)	97.4±12.3	77.8±8.4	0.001

VKİ; vücut kitle indeksi, KB; kan basıncı, *Student t test p değeri, A.D.; anlamlı değil.

Plazma leptin düzeylerinin cinsler arası farklılığı olabildiği bilindiği için, hasta ve kontrol grupları, kadın ve erkek olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Beklendiği gibi, hem hasta, hem kontrol grubunda, kadın olguların plazma leptin düzeyleri, erkek grubundan daha yüksek bulunmuştur (Tablo IV). Cinsler arası hasta ve kontrol gruplarının leptin düzeyleri karşılaştırıldığında, hem kadınlarda, hem erkeklerde, primer hipertansiyon mevcut hastaların plazma leptin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (kadın grubu için $p= 0.001$, erkek grubu için $p= 0.03$).

Tablo IV. Primer hipertansiyon hastaları ve kontrol grubunun cinsiyet farklılığına göre karakteristikleri ve karşılaştırması.

	ERKEK OLGULAR			KADIN OLGULAR		
	Hasta n=49	Kontrol n=32	p*	Hasta n=62	Kontrol n=47	p*
Yaş (yıl)	37±10.1	43.6±8.5	0.003	48.7±8.2	43.4±9.8	0.003
VKİ (kg/m ²)	26.7±3.4	27.7±3.5	A.D.	29.9±4.7	28.7±3.2	A.D.
Bel/ Kalça oranı	0.89±0.01	0.91±0.01	A.D.	0.87±0.02	0.86±0.01	A.D.
Sistolik KB (mmHg)	150.5±19.8	122.3±12.8	0.001	144.5±23.3	120.9±13.5	0.001
Diyastolik KB (mmHg)	99.1±12.4	78.7±8.3	0.001	94.1±9.9	75.8±8.5	0.001
Plazma Leptin (ng/ml)	9.6±6.5	5.1±4.1	0.03	13.6±8.2	8.8±5.0	0.001

VKİ; vücut kitle indeksi, KB; kan basıncı, *Student t test p değeridir, A.D.; anlamlı değil.

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada ortaya çıkan sonuç; primer hipertansiyon hastalarının plazma leptin düzeylerinin, yaş, cins, VKİ ve bel/kalça oranı açısından benzer olan normotansif sağlıklı kontrollerden daha yüksek olmasıdır. İlginç olarak, vücut kitle indeksi açısından her iki grup olgu, 27 kg/m^2 'nin altında ve üstünde olan olgular olarak ikiye ayrıldığında, her iki alt grupta da, plazma leptin düzeylerinin, hipertansif olgularda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da obez olan ve olmayan hipertansif olgularda plazma leptin düzeylerinin, sağlıklı kontrollerden yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu bulgular, plazma leptin düzeylerinin, VKİ değerindeki her birim artışa karşılık, primer hipertansiyon hastalarında, kontrol hastalarından daha fazla arttığını göstermektedir. Her iki grubun VKİ ile leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren grafikte görüldüğü gibi, gruplar arasında trend eğrisi eğiminde farklılık mevcuttur. (Şekil I) Bu, normal insan obezitesinde görülen leptin direncinin, primer hipertansiyon hastalarında daha belirgin hal aldığını gösterdiği gibi, primer hipertansiyon hastalarının adipoz doku kitlesi ile oranlandığında, normotansif olguların adipoz dokusunda daha az leptin eksprese edildiğini de düşündürebilir. Bunu ortaya koymak amacı ile seks hormon farklılığı nedeni ile leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu bilinen kadın olgularda ki durum ile erkek olgulardaki durum karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol olguları, cinsiyete göre iki gruba ayrılmıştır. Gerçekten, her iki grupta da beklendiği gibi; kadın olguların ortalama leptin düzeyleri, erkek olgulardan daha yüksek bulunmuştur. Bu gruplarda da, hipertansif olguların leptin düzeyleri, kontrol olgularından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Her iki grup arasındaki bu farklılıklar, plazma leptininin, primer hipertansiyon hastalarında, normalden yüksek olduğunu göstermektedir. Benzer sonuçlar, Agata ve arkadaşları

(2) ile Suter ve arkadaşlarının (82), primer hipertansiyon mevcut hastalarda leptin düzeyleri ile ilgili yaptıkları iki ayrı çalışmada da bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, plazma leptin düzeyleri ile kan basıncı arasında, hasta ve kontrol gruplarında korelasyon tespit edilmemiştir. Ancak yukarıda bahsi geçen çalışmalardan, Suter ve arkadaşlarının çalışmasında, kan basıncı ile leptin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmiştir (82). Daha geniş bir vaka grubunda çalışan Agata ve arkadaşları bu korelasyonu yalnız hipertansif kadın vakalar ile normotansif kontrol grubunun erkek vakalarında tespit etmişlerdir. Çalışmaya alınan kadın normotansifler ile erkek hipertansiflerde, kan basıncı ile leptin düzeyleri arasında korelasyon saptamamışlardır. Her iki çalışmada da kan basınçları, bizim çalışmamıza benzer şekillerde, indirekt metodlarla ölçülmüştür. Çelişkili sonuçların kaynağında kan basıncı ölçüm metodu yer alabilir. Bu düşüncüyü destekleyen bir çalışma, daha yakın zamanda, Shorr ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (77). Bu çalışmada, sadece normotansif genç erkekler değerlendirilmiş olup, kan basınç ölçümleri, intraarteriyel olarak yapılmıştır. İncelenen olgular, birinci derece akrabalarında hipertansiyon bulunan ve bulunmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında, aile hikayesi pozitif olan grubun, plazma leptin düzeyleri, diğerlerinden daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca tüm olguların, sistolik ve diyastolik kan basınçları ile plazma leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Shorr ve arkadaşlarının bulguları, insanlar arasında, genetik farklılığa dayanan, leptin ekspresyon farklılığının olabileceği görüşünü desteklemektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da, benzer bir durumu destekler niteliktedir. Gerek obezitenin, gerekse hipertansiyonun, genetik nedenlere bağlı olarak gelişebileceğini düşündüren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Hipertansiyonun, daha çok, ailelerde kümelendiği ve bir sonraki nesile geçişte babaların katkısının annelerinkinden daha fazla olduğu saptanmıştır (72). Harrap ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada da, kan basıncı değişkenliği üzerine genetik katkının rolünün %30 ile %60 arasında değiştiği saptanmıştır (32).

Bu gün için insanlarda, leptin ekspresyonunun düzenlenmesi ile ilgili belirgin bir fizyolojik mekanizma bilinmemektedir. Ancak, bir hormon olarak bir çok etkisini bildiğimiz leptinin, fizyolojik etkilerini düzenleyen bir mekanizma olduğunu düşünmek yanlış olmaz. Böylece leptin ekspresyonunu düzenleyen yollardan her hangi birisinde oluşacak bozukluk, kişiler arası leptin düzeylerinde de farklılığa yol açacaktır. Bizim çalışmamızdaki, hipertansif grubun leptin düzeylerinin yüksekliği de benzer bir bozukluğun sonucu olabilir.

Leptin ile kan basıncı ilişkisi hakkında bilgilerimiz sınırlı sayıda hayvan deneylerine dayanmaktadır. Ancak bu deneylerde, intraserebroventriküler leptin infüzyonu ile ratlarda kan basınç artışı oluşturması (25) ve parantral yolla infüzyonunda da benzer sonuçlar elde edilmesi (76), leptinin, en azından, ratlarda, kan basıncını yükseltici etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Oysa Jackson ve arkadaşlarının çalışmasında, rat renal arterine leptin infüze edildiğinde; natriürez ve diürez olduğu saptanmıştır (37). Bilindiği gibi, hipertansiyonda, renal tuz itrahi azalmış yada körelmiştir (23,24) ve hipertansif bireylerde vücut dokularındaki sodyum konsantrasyonu normal popülasyondan daha yüksek saptanmaktadır (44). Leptin obezite ilişkisinde bahsedildiği gibi, leptinin fizyolojik etkisizliği; obeziteye yol açmaktadır. Bu durumu, insan obezitesindeki fizyopatolojik mekanizmanın, leptin rezistansı olduğu şeklinde açıklamaya eğilim vardır (62).

Shek ve arkadaşlarının gösterdiği gibi, kronik leptin infüzyonu normal ratlarda kan basıncı artışına yol açmıştır (76). Bu durum, leptin ekspresyonu artmış insanlarda da, kronik hiperleptineminin, kan basıncı artışı yapabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Her ne kadar bu gün için, insanda, leptin düzeyini düzenleyen her hangi bir negatif feed-back mekanizması

bilinmiyor olsa da, hemen her hormon için bu çeşit bir mekanizma vardır. Adipoz dokunun leptin yapımının da, benzer bir düzenleyici mekanizması olması gerekir. Bu mekanizmanın her hangi bir basamağındaki aksaklık, hiperleptinemiye ve onun yan etkilerine yol açabilir.

Sunduğumuz çalışmada, primer hipertansiyon hastalarının, hem obez, hem de obez olmayan olgularında, plazma leptin düzeyleri normal kişilerden yüksek bulunmuştur. Plazma leptin yüksekliği; cinsler arası farklılığı, tüm olgularda gösterdiği halde, hipertansif kadınların leptin düzeyleri de, normotansif kadınlardan yüksek bulunmuş, aynı durum hipertansif erkeklerle, normotansif erkekler arasında da tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular, bu gün için hangi fizyopatolojik mekanizmaya dayandığını bilmediğimiz, ancak varlığını tespit edebildiğimiz hiperleptineminin, primer hipertansiyon hastalarında mevcut olduğunu göstermektedir. Hiperleptineminin, primer hipertansiyon patogenezi, nasıl ve ne ölçüde katkıda bulunduğunu saptayabilmek için ise daha ileri çalışmalar yapılması gereklidir. Bu gün için rekombinant leptinin insanda kullanımı etik olarak uygun görülmemektedir. Gelecekte, bu konuda, en önemli ilerleme, insanda leptin ekspresyonunu düzenleyen fizyolojik mekanizmaların anlaşılması ile sağlanabilecektir.

Primer hipertansiyonun patogenezi, halen, tam olarak anlaşılammıştır. Primer hipertansiyon, bir çok farklı mekanizmanın patolojik etkilerinin bir arada yer aldığı bir hastalık gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları, gelecekte, bu fizyopatolojik mekanizmalara bir yenisinin daha eklenebileceğini düşündürmektedir. Sonuçta, primer hipertansiyon patogenezi üzerine, hiperleptineminin katkılarının anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

VI. ÖZET

Primer hipertansiyonun kesin fizyopatolojik mekanizması halen bilinmemektedir. Son zamanlarda keşfedilen leptin hormonunun, insan obezitesinde rolü olduğu anlaşılmıştır. Primer hipertansiyon ile obezite arasındaki yakın ilişki uzun zamandan beri bilinmekte olup, bunun mekanizması hakkında kesinleşmiş bir bilgi yoktur. Bu nedenle, obezite patogenezinde önemli bir yeri olan leptin ile primer hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bu amaçla, plazma leptin düzeyleri üzerine olası etkilerinden kaçınmak için ikincil hastalığı olmayan, hipertansiyona ait komplikasyonları bulunmayan ve yeni tanı konmuş veya son üç aydır ilaç kullanmayan 111 primer hipertansiyon hastası ile bunlarla yaş, cins ve vücut kitle indeksi açısından farklılık içermeyen 79 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Tüm olguların plazma leptin düzeyleri saptanarak gruplar arasında farklılık araştırıldı. Plazma leptin düzeyleri, primer hipertansiyon hastalarında, kontrol olgularından anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p= 0.001$). Hasta ve kontrol olguları, vücut kitle indeksi 27 kg/m^2 den büyük olan ve olmayan olgular olarak iki gruba ayrıldığında da, plazma leptin düzeyleri, primer hipertansiyon hastalarında, kontrol olgularından anlamlı olarak yüksek bulundu (her iki grup içinde $p<0.05$). Normal insanlarda, plazma leptin düzeyinin kadınlarda, erkeklerden daha yüksek olduğu bilindiği için; primer hipertansiyon hastaları ve kontrol olguları cinsiyete göre iki gruba ayrıldı. Plazma leptin düzeylerinin, hem erkek, hem kadın primer hipertansiyon hastalarında, karşılaştırıldığı aynı cinsiyetteki kontrol olgularından anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (her iki grup içinde $p<0.05$). Sonuçta, primer hipertansiyon mevcut hastaların plazma leptin düzeylerinin, yaş, cins ve vücut kitle indeksi benzer sağlıklı kontrol olgularından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu, primer hipertansiyon patogenezinde leptinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Leptinin, primer hipertansiyon patogenezinin hangi mekanizmalarla katkıda bulunduğunun tespit edilebilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

VII. SUMMARY

The exact mechanism of the primary hypertension is still unknown. Recently it was understood that a novel peptid hormone, leptin, has a role in human obesity. The relationship between primary hypertension and obesity has long been known but the exact mechanism of this coexistence is still not clear. Thus, the aim of the present study is to determine the plasma leptin levels of patients with primary hypertension and to compare with healthy control subjects. For this purpose, we evaluated 111 newly diagnosed or non-medicated patients with primary hypertension who had not taken any medication and had no secondary disorders and complications of hypertension to avoid the possible effects on leptin levels. The control group was consisted of 79 healthy volunteers who were carefully matched with patients in regard of age, sex and body mass index. Plasma leptin levels of all subjects were obtained and significance of differences between groups were determined. Plasma leptin levels of patients were significantly higher than control group ($p=0.001$). When we divided the patient and control groups into two subgroups according to the body mass index more and less than 27 kg/m^2 , it was seen that plasma leptin levels of patient groups' were still higher than control groups' ($p<0.05$ for both). In addition, we divided the patient and control groups into subgroups in regard of sex, and the significant difference was still persistent ($p<0.05$ for both). In result, the leptin levels of patients with hypertension was significantly higher than age, sex and body mass index matched healthy normotensive controls. This result suggests that leptin may have a role in the pathogenesis of hypertension. Further studies are needed to examine the way by which leptin contributes to the pathophysiologic mechanisms of primary hypertension.

VIII. KAYNAKLAR

1. Aalkjaer, C., Heagerty, A. M., Petersen, K. K., Swales, J.D., Mulvany, M.J.: Evidence for Increased Media Thickness, Increased Neuronal Amine Uptake, and Depressed Excitation-Contraction Coupling in Isolated Resistance Vessels from Essential Hypertensives. *Circ. Res.*, 61: 181-?, 1987.
2. Agata, J., Masuda, A., Takada, M., Higashiura, K., Muramaki, H., Miyazaki, Y., Shimamoto, K.: High Plasma Immunoreactive Leptin Level in Essential Hypertensions. *Hypertension*, 10: 1171-74, 1997.
3. Ahima, R.S., Prabakaran, D., Mantzoros, C.S., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, F., Flier, J.S.: Role of Leptin in the Neuroendocrine Response to Fasting. *Nature*, 382: 250-55, 1996.
4. Anderson, E.A., Mark, A.L.: The Vasodilator Action of Insulin. Implications for the Insulin Hypothesis of Hypertension. *Hypertension*, 21: 136-141, 1993.
5. Bado, A., Levasseur, S., Attoub, S., Kermorgant, S., Laigneau, J.P., Bortoluzzi, M.N., Moizo, L., Lehy, T., Guerro-Millo, M., Le Marchand-Brustel, Y., Lewin, M.J.: The Stomach is a Source of Leptin. *Nature*, 394: 790-93, 1998.
6. Barash, I.A., Cheung, C.C., Weigle, D.S., Ren, H., Kabigting, E.B., Kuijper, J.L., Clifton, D.K., Steiner, R.A.: Leptin is a Metabolic Signal to the Reproductive System. *Endocrinology*, 137: 3144-3147, 1996.
7. Baron, A.D.: Insulin and the Vasculature-Old Actors, New Roles. *J. Invest. Med.*, 44: 406-412, 1996.
8. Beige, J., Engeli, S., Distler, A., Sharma, A.M.: Angiotensinogen Gene Expression in Human Adipose Tissue. *J. Hypertens.*, 14(suppl 1): S28-S32, 1996.

9. Bennett, B.D., Solar, G.P., Yuan, J.Q., Mathias, J., Thomas, G.R., Matthews, W.: A Role of Leptin and its Cognate Receptor in Haematopoiesis. *Curr. Biol.*, 6: 1170-1180, 1996.
10. Blankestijn, P.J., Man in't Veld, A., J., Tulen J., van den Meiracker, A.H., Boomsma, F., Moleman, F., Ritsema van Eck, H.J., Derkx, F.H., Mulder, P., Lamberts, S.J.: Support for Adrenalin-Hypertension Hypothesis: 18 hour Pressor Effect After 6 hour Adrenalin Infusion. *Lancet*, 2: 1386-1389, 1988.
11. Bloem, L.J., Manatunga, A.K., Tewksbury, D.A., Pratt, J.H.: The Serum Angiotensinogen Concentration and Variants of The Angiotensinogen Gene in White and Black Children. *J. Clin. Invest.*, 95:948-953, 1995.
12. Campese, V., M., Karubian, F., Chervu I., Parise, M., Sarkies, N., Bigazzi, R.: Pressor Reactivity To Norepinephrine and Angiotensin in Salt Sensitive Hypertensive Patients. *Hypertension*, 21: 301-307, 1993.
13. Carvalho, J.J.M., Baruzzi, R.G., Howard, P.F., Poulter, N., Alpers, M.P., Marcopito, L.F., Spooner, V.J., Dyer, A.R., Elliot, P.: Blood Pressure in Four Remote populations in the Intersalt Study. *Hypertension*, 14: 238-246, 1989.
14. Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L.A., Woolf, E.A., Weng, X., Ellis, S.J., Lakey, N.D., Culpepper, J., Moore, K.J., Breitbart, R.E., Duyk, G.M., Tepper, R.I., Morgenstern, J.P.: Evidence that The Diabetes Gene Encodes The Leptin Receptor: Identification of A Mutation in The Leptin Receptor in Db/Db Rats. *Cell*, 84: 491-495, 1996.
15. Cioffi, J.A., Shaferi, A.W., Zupancic, T.J., Smith-Gbur, J., Mikhail, A., Platika, D., Snodgrass, H.R.: Novel 219/OB Receptor Isoforms: Possible Role of Leptin in Haematopoiesis and Reproduction. *Nature Med.*, 2: 585-589, 1996.
16. Colditz, G.A.: Economic Cost of Obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 55: S503-S507, 1992.

17. Coleman, D.L., Hummel, K.P.: Effects of Parabiosis of Normal with Genetically Diabetic Mice. *Am. J. Physiol.*, 217: 1298-1304, 1969.
18. Considine, R.V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., Kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L.: Serum Immunoreactive Leptin Concentrations in Normal Weight and Obese Humans. *N. Eng. J. Med.*, 334: 292-295, 1995.
19. Cooper, R., Forrester, T., Ogunbiyi, O., Muffinda, J.: Angiotensinogen Levels and Obesity in Four Black Populations. *J. Hypertens.*, 16:571-575, 1998.
20. Cowley, A.W., Roman, R., J.: The Role of The Kidney in Hypertension. *JAMA*, 275: 1581-1589, 1996.
21. Croft, J.B., Strogatz, D.S., Keenan N.L., James, S.A., Malarcher, A.M., Garrett, J.M.: The Independent Effects of Obesity and Body Fat Distribution on Blood Pressure in Black Adults: The Pitt Count Study. *Intern. J. Obesity*, 17: 391-397, 1993.
22. Cutler, J.A., Follmann, D., Elliott, P., Suh, I.: An Overview of Randomized Trials of Sodium Reduction and Blood Pressure. *Hypertension*, 17: 127-133, 1991.
23. De Wardener, H.E., MacGregor G.A.: Dahl's Hypothesis that a Saluretic Substance may be Responsible for a Sustained Rise in Arterial Pressure: Its Possible Role in Essential Hypertension. *Kidney. Int.*, 18: 1-9, 1980.
24. De Wardener, H.E.: Franz Volhard Lecture 1996. Sodium Transport Inhibitors and Hypertension. *J. Hypertens.*, 14: S9-S18, 1996.
25. Dunbar, J.C., Hu, Y., Lu, H.: Intracerebroventricular Leptin Increases Lumbar and Renal Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure in Normal Rats. *Am. J. Hypertens.*, 10: 1171-1174, 1997.

26. Dyer, A.R., Elliot, P., Shipley, M., Stamler, R., Stamler, J.: Body Mass Index and Association of Sodium and Potassium with Blood Pressure in intersalt. *Hypertension*, 23: 729-736, 1994.
27. Ferrannini, E.: Physiological and Metabolic Consequences of Obesity. *Metabolism*, 9: 15-17, 1995.
28. Floras, J.S.: Epinephrine and the Genesis of Hypertension. *Hypertension*, 19:1-18, 1992.
29. Grinspoon S., Gulick, T., Askari, H., Landt, M., Lee, K., Anderson, E., Ma, Z., Vignati, L., Browsher, R., Herzog, D., Klibanski, A.: Serum Leptin Levels in Women with Anorexia Nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81: 3861-3863, 1996.
30. Guagnano, M., T., Pace-Palitti, V., Muri, R., Marchione, L., Merlitti, D., Sensi, S.: The Prevalance of Hypertension in Gynecoid and Android Obese Women. *J. Hum. Hypertens.*, 10: 619-624, 1996.
31. Hall, J.E., Brands, M.W., Henegar, J.R., Shek, E.W.: Abnormal Kidney Function as a Cause and a Consequence of Obesity Hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 25: 58-64, 1998.
32. Harrap, S.B.: An Appraisal of the Genetic Approaches to High Blood Pressure. *J. Hypertension*, 14: S111-S115, 1996.
33. Hausberg, M., Hoffman, R.P., Somers, V.K., Sinkey, C.A., Mark, A.L., Anderson, E.A.: Contrastive Autonomic and Hemodynamic Effects of Insulin in Healthy Elderly Versus Young Subjects. *Hypertension*, 29: 700-705, 1997.
34. Hausberger, F.X.: Parabiosis and Transplantation Experiments in Hereditarily Obese Mice. *Anatomical Record*, 130: 313-316, 1959.
35. Hervey, G.R.: The Effect of Lesions in Hypothalamus in Parabioc Rats. *J. Physiol.*, 145: 336-352, 1958.

36. International Society of Hypertension Guidelines For The Management of Hypertension-1999
World Health Organisation. *J. Hypertension*, 11: 905-918, 1999.
37. Jackson, E.K., Li, P.: Human Leptin has Natriuretic Activity in the Rat. *Am. J. Physiol.*, 272:
F333-F338, 1997.
38. Jiang, X., Srinivasan, S.R., Urbine E., Berenson , G.S.: Hyperdynamic Circulation and
Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Circulation*, 91: 1101-1106, 1995.
39. Jones, B.H., Strandridge, M.K., Taylor, J.W., Moustaid, N.: Angiotensinogen Gene
Expression in Adipose Tissue: Analysis of Obese Models and Hormonal and Nutritional
Control. *Am. J. Physiol.*, 273: R236-R242, 1997.
40. Julius, S.: Autonomic Nervous System Dysregulation in Human Hypertension. *Am. J.*
Cardiol., 67: 68-73, 1991.
41. Kannel, W.B., Zhang, T., Garrison, R.J.: Is Obesity-Related Hypertension Less of
Cardiovascular Risk? The Framingham Study. *Am. Heart. J.*, 120:1195-1201, 1990.
42. Kannel, W.B., Garrison, R.J., Dannenberg, A.L.: Secular Blood Pressure Trends in
Normotensive Persons: The Framingham Study. *Am. Heart. J.*, 125: 1154-1158, 1993.
43. Kaplan, N.M.: The Deadly Quartet. Upper-Body Obesity, Glucose Intolerance,
Hypertriglyceridemia, and Hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 149: 1514-1520, 1989.
44. Kaplan, N.M.: Hypertension in General Population. (Ed) Pine J.W. in *Clinical Hypertension*.
New York, The William and Wilkins Co., 1998: 8-10.
45. Karlsson, C., Lindell, K., Ottoson, M., Sjöström, L., Carlsson, L.M.S.: Human Adipose Tissue
Expresses Angiotensinogen and Requires for its Conversion to Angiotensin II. *J. Clin.*
Endocrinol. Metab., 83: 3925-3929, 1998.

46. Karter, A.J., Mayer-Davis, E.J., Selby, J.V., D'Agostino, R.B., Jr., Haffner, S.M., Sholinsky, P., Bergman, R., Saad, M.F., Hamman, R.F.: Insulin Sensitivity and Abdominal Obesity in African-American, Hispanic, and Non-Hispanic White Men and Women. *Diabetes*, 45: 1547-1555, 1996.
47. Kennedy, G.C.: The Role of Depot Fat in the Hypothalamic Control of Food Intake in the Rat. *Proceedings of The Royal Society*, 140: 578-592, 1953.
48. Klag, M.J., Coresh, J., Whelton, P.K., Chen, J.Y., Mo, J.P., Qian, M.C., Mo, P.S., He, G.Q.: The Contribution of Urinary Cations to the Blood Pressure Differences Associated with Migration. *Am. J. Epidemiol.*, 142: 295-303, 1995.
49. Koren, M.J., Devereux, R.B.: Mechanisms, Effects, and Reversal of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2: 78-95, 1993.
50. Kuczmarski R.J.: The National Health and Nutrition Examination Survey. 1960 To 1991. *JAMA*, 272: 205-211, 1994.
51. Laakso, M., Edelman, S.V., Brechtel, G., Baron, A.D.: Decreased Effects of Insulin to Stimulate Skeletal Muscle Blood Flow in Obese Men. *J. Clin. Invest.*, 85: 1844-1852, 1990.
52. Laragh, J.H.: The Renin System and Four Lines of Hypertension Research. *Hypertension*, 20: 267-279, 1992,
53. Law, C. M., Sheill, K.: Is Blood Pressure Inversly Related to Birth Weight. The Strenght of Evidence From a Systematic Review of the Literature. *J. Hypertens.* 14: 935-941, 1996.
54. Lee, G.H., Proenca, R., Montez, J.M., Carroll, K.M., Darvishzadeh, J.G., Lee, J.I., Friedman, J.M.: Abnormal Splicing of the Leptin Receptor in Diabetic Mice. *Nature*, 379: 632-635, 1996.

55. Licinio, J., Mantzoros, C., Negrao, A.B., Cizza, G., Wong, M.L., Bongiorno, P.B., Chrousos, G.P., Karp, B., Allen, C., Flier, J.S., Gold, P.W.: Human Leptin Levels are Pulsatile and Inversely Related to Pituitary-Adrenal Function. *Nature Med.*, 3: 575-79, 1998.
56. Licinio, J., Negrao, A.B., Mantzoros, C.S., Kaklamani, V., Wong, M.L., Bongiorno, P.B., Mulla, A., Cernal, L., Veldhuis, J.D., Flier, J.S., McCann, S.M., Gold, P.W.: Synchronicity of Frequently Sampled, 24-Hour Concentrations of Circulating Leptin, Luteinizing Hormone and Estradiol in Healthy Women . *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95: 2541-46, 1998.
57. Light, K.C., Koepke, J.P., Obrist, P.A., Willis, P.W.: Psychologic Stress Induces Sodium and Fluid Retention in Men at High Risk of Hypertension. *Science*, 220: 429-431, 1983.
58. Lord, G.M., Matarese, G., Howard, J.K., Baker, R.J., Bloom, S.R., Lechler, R.I.: Leptin Modulates the T- Cell Immune Response and Reverses Starvation Induced Immuno-Suppression. *Nature*, 394: 897-91, 1998.
59. Lowenstein, F., W.: Blood-Pressure in Relation to Age and Sex in the Tropics and Subtropics. *Lancet*, 1: 389-392, 1961.
60. MacGregor, G.A., Sever, P.S.: Salt-Overwhelming evidence but still no action: Can a Consensus be Reached with the Food Industry. *Br. Med. J.*, 312: 1287-1289, 1996.
61. Macmahon, S., Cutler, J., Brittain, E., Higgins, M.: Obesity and Hypertension: Epidemiological and Clinical Issues. *Eur. Heart. J.*, 8: 57-70, 1987
62. Mantzoros, C.S., Moschos, S.J.: Leptin: in Search of Role(s) in Human Physiology and Pathophysiology. *Clin. Endocrinol.*, 49: 551-567, 1998.
63. Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, I., Mori, T., Nakao, K.: Nonadiposa Tissue Production of Leptin: Leptin as a Novel Placenta-Derived Hormone in Humans. *Nature. Med.*, 3:1029-1033, 1997.

64. Montaque, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P., Soos, M.A., Rau, H., Wareham, N.J., Sewter, C.P., Digby, J.E., Mohammed, S.N., Hurst, J.A., Cheetham, C.H., Earley, A., Barnett, A.H., Prins, J.D., O'Rahilly, S.O.: Congenital Leptin Deficiency is Associated with Severe Early-Onset Obesity in Humans. *Nature*, 387: 903-908, 1997.
65. Nestel, P.J., Clifton, P.M., Noakes, M., McArthur, R., Howe, P.R.: Enhanced Blood Pressure Respons to Dietary Salt in Elderly Women, Especially those with Small Wiastr:Hip Ratio. *J. Hypertens.*, 11: 1387-1394, 1993.
66. O'Brien, T., Young, W.F. Jr., Palumbo, P.J., O'Brien, P.C.: Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Insulinoma. *Mayo Clin. Proc.*, 68: 141-146, 1993.
67. Office of Population Censuses and Surveys. Health Survey of England, London, HMSO, 1991.
68. Page, L.,B., Vandever, D., E., Nader, K., Lubin, N.K., Page, J.R.: Blood Pressure of Qash' Qai Pastoral Nomads in Iran in Relation to Culture, Diet, and Body Form. *Am. J. Clin. Nutr.*, 34: 527-538, 1981.
69. Pouliot, M.C., Despres, J.P., Lernieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Trembley, A., Nadeau, A., Lupien, P.J.: Waist Circumference Abdominal Sagittal Diameter: Best Simple Anthropometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in Men and Women. *Am. J. Cardiol.*, 73: 460-468, 1994.
70. Poulter, N.R., Khaw, K.T., Hopwood, B.E.C., Mugambi, M., Peart, W.S., Rose, G., Sever, P.S.: The Kenyan Luo Migration Study: Observations on the Initiation of a Rise in Blood Pressure. *Br. Med. J.*, 300: 967-972, 1990.

71. Reaven, G.M., Lithell, H., Landsberg, L.: Hypertension and Associated Metabolic Abnormalities-the Role of Insulin Resistance and the Sympathoadrenal System. *N. Engl. J. Med.*, 334: 374-381, 1996.
72. Rebbeck, T.R., Turner, S.T., Sing, C.F.: Probability of Having Hypertension: Effects of Sex, History of Hypertension in Parents, and other Risk Factors. *J. Clin. Epidemiol.*, 49: 727-734, 1996.
73. Reisin, E., Frohlich, E.D., Messerli, F.H., Dreslinski, G.R., Dunn, F.G., Jones, M.M., Batson, H.M., Jr.: Cardiovascular Changes After Weight Reduction in Obesity Hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 98: 315-319, 1983.
74. Rettig, R.: Does the Kidney Play a Role in the Etiology of Primary Hypertension? Evidence from Renal Transplantation Studies in Rats and Humans. *J. Hum. Hypertens.*, 7: 177-180, 1993.
75. Sealey, J. E., Blumenfeld, J.D., Bell, G.M., Et Al: On the Renal Basis for Essential Hypertension: Nephron Heterogeneity with Discordant Renin Secretion and Sodium Excretion Causing a Hypertensive-Volume Relationship. *J. Hypertens.*, 6: 763-777, 1988.
76. Shek, E.W., Brands M.W., Hall J.E.: Chronic Leptin Infusion Increases Arterial Pressure. *Hypertension*, 31:409-414, 1998.
77. Shorr, U., Blanschke, K., Turan, S., Distler, A., Sharma, A.M.: Relationship Between Angiotensinogen, Leptin and Blood Pressure Levels in Young Normotensive Men. *J. Hypertens.*, 16: 1475-1480, 1998.
78. Siffert, W., Düsing, R.: Sodium-Proton Exchange and Primary Hypertension. *Hypertension*, 26: 649-655, 1995.

79. Stamler, R., Stamler, J., Riedlinger, W.F., Algra, G., Roberts, R.H.: Weight and Blood Pressure. Findings in Hypertension Screening of 1 million American. *JAMA*, 240: 1607-1610, 1978.
80. Stamler, R., Shipley, M., Elliot, P., Dyer, A., Sans, S., Stamler, J.: Higher Blood Pressure in Adults with Less Education. Some Explanations from INTERSALT. *Hypertension*, 19: 237-241, 1992..
81. Strobel, A., Issad, T., Camoin, L., Ozata, M., Strosberg, A.D.: A Leptin Missense Mutation Associated with Hypogonadism and Morbid Obesity. *Nature Genetics*, 18: 213-215, 1998.
82. Suter, P.M., Locher, R., Hasler, E., Vetter, W.: Is There a Role for the Ob Gene Product Leptin in Essential Hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 11: 1305-1311, 1998.
83. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.*, 24: 2413-46, 1997.
84. Umemura, S., Nyui, N., Tamura, K., Hibi, K., Yamaguchi, S., Nakamaru, M., Ishigami, T., Yabana, M., Kihara, M., Inoue, S., Ishii, M.: Plasma Angiotensinogen Concentrations in Obese Patients. *Am. J. Hypertens.*, 10: 629-633, 1997.
85. Van Hooft, I.M.S., Grobbee, D.E., Waal-Manning, H.J., Hofman, A.: Hemodynamic Characteristics of the Early Phase of Primary Hypertension. *Circulation*, 87: 1100-1106, 1993.
86. Wannamethee, S.G., Shaper, A.G., Durrington, P.N., Perry, I.J.: Hypertension, Serum Insulin, obesity and metabolic syndrome. *J. Hum. Hypertens.*, 12: 735-741, 1998.
87. Williams, R.R.: Will Gene Markers Predict Hypertension? *Hypertension*, 14: 610-615, 1989.
88. Williams, G.H., Hollenberg, N.K.: Non-Modulating Hypertension. A Subset of Sodium Sensitive Hypertension. *Hypertension*, 17: 181-185, 1991.

89. Yo, Y., Nagano, M., Moriguchi, A., Nakamura, F., Kobayashi, R., Okuda, N., Kamitani, A., Nakamura, Y., Kamide, K., Fujisawa, T., Higaki, J., Mikami, H., Ogihara, T.: Predominance of Nocturnal Sympathetic Nervous Activity in Salt-Sensitive Normotensive Subjects. *Am. J. Hypertens.*, 9: 726-731, 1996.
90. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M.: Positional Cloning of the Obese Gene and its Human Homologue. *Nature*, 372: 425-432, 1994.
91. Zimmermann, S., Philips, R.A., Dunaif, A., Finegood, D.T., Wilkenfeld, C., Ardeljan, M., Gorlin, R., Krakoff, L.R.: Polycystic Ovary Syndrome: Lack of Hypertension Despite Profound Insulin Resistance. *J. Cl. Endocrinol. Metab.*, 75: 508-513, 1992.