

## LEPTİNİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

### Cardiovascular effects of Leptin

Nurcan Dursun

#### Özet

Obezite kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olup leptin seviyesinde artışla birliktedir. Leptinin kardiyovasküler etkileri bulunmaktadır. Bu derlemede, obezitede artmış leptin direncine bağlı gelişen hiperleptineminin renal, kalp, damar sistemleri ve sempatik sinir sistemi aktivitesi üzerine etkileri ve bunların kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi gözden geçirilecektir.

Aşırı kilo, esansiyel hipertansiyon ve son dönem renal hastalık için en önemli risk faktörüdür. Özellikle viseral obezitede, sempatik sinir sistem ve buna bağlı renin-angiotensin sistem aktivitesinin artması, böbrekler üzerine oluşan fiziksel kompresyon renal tübüler sodyum geri emiliminin artmasına neden olur. Ekstrasellüler sıvı volüm artar. Uzun sürede bu değişiklikler, böbreklerde hemodinamik bozukluklara ve en sonunda da glomerüler hasara neden olmaktadır. Obezite gen ürünü leptin, vücut yağ regülasyonunda rol oynar. Obezite ilişkili hipertansiyon nedenlerinden olan sempatik aktivasyon artışında hiperleptineminin etkisi vardır. Anjiyotensin II, insulin ve endotelin-A ile hiperleptinemi arasındaki etkileşim, obezitede görülen kardiyovasküler bozukluğun nedenlerindedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon; leptin; kardiyovasküler hastalıklar; obezite; sempatik sinir sistemi.

#### Abstract

Obesity is a risk factor for cardiovascular diseases, in particular for hypertension. Leptin levels are increased in obesity and leptin exhibits cardiovascular actions that may contribute to increased cardiovascular risk.

Excess weight gain is a major risk factor for essential hypertension and end-stage renal disease. Obesity raises blood pressure by increasing renal tubular sodium reabsorption, impairing pressure natriuresis, causing volume expansion because of activation of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system and by physical compression of the kidneys, especially when visceral obesity is present. In the long-term, however, these changes, along with the increased systemic arterial pressure, create a hemodynamic burden on the kidneys that causes glomerular injury. Leptin, a product of the obesity gene, plays an important role in the regulation of body fat. Leptin resistance possesses cardiorenal actions potentially contributing to obesity related hypertension including generalized sympathoactivation. Interactions between angiotensin II, insulin and endothelin-A with hyperleptinemia could have deleterious cardiovascular effects in obesity. In the present article the renal, vascular, cardiac actions and sympathoactivation of hyperleptinemia and their relevance to cardiovascular diseases were reviewed.

**Key Words:** Hypertension; leptin; cardiovascular diseases; obesity; sympathetic nervous system.

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı

Geliş tarihi: 3 Aralık 2004

Obezite, sadece gelişmiş ülkelerde değil, gelişmekte olan ülkelerin de giderek artan metabolik hastalıklarındandır. Amerika Birleşik Devletleri'nde son 30 yıl içerisinde kişilerin yağ tüketimi çok fazla azalmasına rağmen, obezite insidansında azalma görülmemiştir. Bu durum, kişilerin fazla kalorili yiyecek almaları ve fiziksel aktivite azlığına bağlanmaktadır. Obezitenin patogenezi kişilerin genetik ve yaşam biçimleri ile ilişkilidir. Bardet-Biedl sendromu ve melanokortin 4 reseptör (MC4-R) gen mutasyon ilişkili obezlerde olduğu gibi, genetik mutasyon nedenli obezite vakalarının %30-70'i kalıtım ile açıklanmaktadır (1). Sosyal ve davranışsal hastalık olarak kabul edilen obez grubuna, vücut kitle indeksi (VKİ) 30'dan fazla olanlar dahil edilmektedir (2). Obezite tedavi edilmediğinde, diyabetes mellitus, insulin rezistansı, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi metabolik hastalıklar artmaktadır (3). Bunlara bağlı ya da bağımsız, obez kişilerde kardiyak hipertrofi, ventriküler fonksiyon bozukluğu, arteroskleroz ve diğer damar komplikasyonlarını içeren hastalıklar gelişmektedir (1). Obezite, sempatik sinir sistem (SemSS) aktivasyon artışı ve endotel fonksiyon bozukluğu oluşturarak kardiyovasküler hastalıkları artırmakta olup, bunlarla ilgili mekanizmalar günümüzde tam olarak açıklanmamıştır (1). Obezitede SemSS'ni aktive eden etkenler arasında hiperinsulinemi, hiperleptinemi, yağ asitleri, anjiyotensin II (Ang II) ve bozulmuş baroreflaks sensitivitesi sayılmaktadır (4).

1994 yılında, obez gen ürünü (16kDa,ob) olan leptinin keşfi, obezite ile ilgili görüşlerde yeni bir devir başlatmıştır (5). Adipoz dokudan salınan leptin, kan beyin bariyerini aktif olarak geçer ve hipotalamusa ulaşır, çeşitli hipotalamik nükleuslardaki spesifik leptin reseptörlerine bağlanarak yiyecek alımını azaltır, enerji kullanımını artırır (6). Çok düşük seviyelerde olsa da mide epiteli, iskelet kası ve plasentadan da salgılanır. Enerji metabolizması ile ilişkili glukozamin verilmesi iskelet kasında leptin mRNA ve leptin artışına neden olur. Beslenme ile ilişkili gastrin, kolesistokininin midede leptin ekspresyonunu artırmaktadır. Eklemesinde oluşan ve genelde erken doğuma neden olan fetal hipokside

de plasental leptin seviyesi artmaktadır (7). Leptin otokrin faktör kadar endokrin ve parakrin olarak da etkilidir (1). Yiyecek alımını azaltma, enerji tüketimini artırma etkileri yanında hücre çoğalması/farklılaşması, enerji ve metabolizma ile ilgili insulin, insulin benzeri büyüme faktörü, büyüme hormonu, glukagon ve glukokortikoidler gibi hormonlarla da etkileşim halindedir (6)(Şekil 1). Bu derleme, obezite ilişkili kalp-damar hastalıklarının patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olacak leptin hipertansiyon bağlantısı ve etki mekanizması ile ilgili son bilgileri içermektedir.

#### Leptin reseptörleri ve hücre içi sinyalizasyon

Leptin, tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin 6 (IL-6), lökemi inhibitör faktör (LIF), granülosit-koloni stimüle edici faktör (GCSF), glikoprotein 130 (gp 130) ve diğer sitokin familyasına ait proteinler ile yapısal homoloji gösterir, o nedenle sitokin benzeri madde olarak tanımlanır (7). Leptin reseptörlerinin LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRE ve LEPRf olarak adlandırılan 6 izoformu bulunmaktadır (7). Hepsinde genel bir ekstrasellüler leptin bağlama bölgesi vardır ama intrasellüler bölgeleri birbirinden farklıdır. LEPRb en uzun yapıya sahiptir, LEPRE'nin ise ne transsellüler ne de intrasellüler kısımları bulunur, o nedenle soluble reseptör olarak dolaşımda yer alır (8). db/db mutasyonlu farelerde sadece LEPRa sentezlenir, diğerleri bulunmaz. Hiperfaji, öldürücü obezite, gelişmemiş seks karakteri, soğuğa dayanıksızlık, artmış glukokortikoid seviyesine sahip bu farelere leptin verilmesi, reseptör yokluğu nedeniyle bu patolojileri düzeltmez. LEPR mutasyonları sıçanlarda da bulunmuştur (Zucker fatty, fa/fa sıçan) (9). Hiperfajik, obez, hiperlipidemik, artmış glukokortikoid ve hiperglisemiye sahip bu sıçanlara yüksek konsantrasyonda intraserebroventriküler (i.c.v) leptin verilmesi, leptine kısmi cevap oluşturmaktadır. Bunlarda az da olsa LEPR vardır (10). Koletsky sıçanlar (fak) ise hiçbir leptin reseptörünün ekstrasellüler kısmını içermez, leptine hiç cevap oluşturmazlar (11). Bunlarda da hiperfaji, obezite ve çeşitli hormonal anormallikler bulunur. Leptin reseptör mutasyonları insanlarda çok nadir görülür. Fransız bir

ailede leptin reseptörlerinin transmembran ve intrasellüler bölgelerin bulunmadığı bir mutasyon tesbit edilmiştir (12). Hiperfaji, obezite, seksüel gelişim geriliği görülen bu bireylerde ayrıca tirotropin serbestletici hormon ve growth hormon serbestletici hormon cevaplarında da yetersizlik belirlenmiştir.

Leptin reseptörleri santral sinir sistemi (SSS) ve periferde yerleşmiş olup SSS de daha çok hipotalamusun arkuat nukleusundadır (13). Arkuat nukleus da bilindiği gibi sirkumventriküler organ olan median eminense çok yakındır. Leptinin SSS'e taşıyıcılı transport ve median eminensden diffüzyon ile girdiği belirtilmektedir. Taşıyıcılı transportdan sorumlu yapılar tam belirlenmemiş olsa da, leptin reseptörlerinin kan-beyin bariyerinden geçişi sağladığı ileri sürülmektedir. Beyin mikrodamarlarında, böbrek, karaciğer, akciğer ve gonadlarda LEPR<sub>e</sub> formunun (kısa olan) oldukça yaygın dağılım göstermesi bu reseptörlerin leptinin taşınmasında aracılık ettiğini göstermektedir (14, 15). Leptin reseptörlerinin hiç bulunmadığı Koletsky sıçanlarda (LEPR<sub>e</sub> dahil hiçbir reseptörü olmayan) serebrospinal sıvı leptin düzeylerinin çok azalmış olması leptin transportunda LEPR'leri dışında başka faktörlerin de rol oynadığını fikrini desteklemektedir (16). LEPR<sub>b</sub>'nin intrasellüler kısmı 3 adet tirozin içermektedir. Leptinin LEPR<sub>b</sub>'ye bağlanması Janus kinazların (JAK1,2) otofosforilasyonuna, bunlar da LEPR<sub>b</sub>'nin sitoplazmik kısmında bulunan tirozin fosforilasyonuna neden olur. Tirozin fosforilasyonu transkripsiyon aktivatör protein tip 3 (STAT3) aktivasyonu ve en sonunda da hedef genlerin aktivasyonuna neden olur. LEPR<sub>b</sub>-STAT3 sinyalizasyonu, melanokortinlerin regülasyonu ve enerji dengesinin kurulması için gereklidir (17). Farklı bir LEPR<sub>b</sub> yolu da diğer STAT yollarını aktive ederek üreme, lineer büyüme, glukoz ve hipotalamik nöropeptit Y (NPY) seviye kontrolünü yapmaktadır. Leptinin aktive ettiği LEPR<sub>b</sub>, insulinin aktive ettiği haberci (IRS-1), ekstrasellüler regüle edilen kinaz (ERK), protein kinaz B (diğer adı, Akt), adenozin 5' monofosfatın aktive ettiği protein kinaz (AMP) ve fosfatidilinozitol-3 (PI3) gibi hücre içi sinyalizasyon mekanizmalarını da aktive etmesi, enerji metabolizması

ve diğer hücrel işlevleri insulin ile birlikte yaptığını desteklemektedir (18). Leptin ve insulin hipotalamusta aynı bölgede reseptörlere etkir ve ikisi de sempatik aktivasyonu artırarak hipertansif etki oluşturur. Bunun yanında, leptin ve insulinin, tübüler Na<sup>+</sup> tutulumu üzerine etkilerinin birbirine zıt olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı kişilerde insulin antinatriüretik etki yaparken, leptin infüzyonu renal sodyum ve su atılımını artırmaktadır (19).

### **Obezite hipertansiyon ilişkisi**

Obezite anormal derecede artmış yağlı vücut ağırlığı olarak tanımlanır (20). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health), aşırı kilo ve obeziteyi VKİ ile belirlemektedir. VKİ 25-29.9 olanlar aşırı kilolu, 30 olanlar obez kabul edilir (20). Özellikle abdominal ya da santral obezite olarak tanımlanan, aşırı viseral yağ artışı metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski için bir işarettir. Santral obezite, hiperinsulinemi, insulin rezistans, diyabetik dislipidemi, hipertansiyon, albuminüri, artmış proinfilamatör, ve protrombotik klinik bulgular içerir (3, 21). Obezite, insulin direnci, dislipidemi, aterosklerozis ve hipertansiyon gibi KVH riskini artıran pekçok hastalığın başlangıcıdır. Bu hastalıkların hepsi "metabolik sendrom", "X sendromu" yada "insulin rezistans sendromu" gibi farklı isimler ile ifade edilir. Son dönem renal hastalığın (end-stage renal, ESRD) % 70 sorumlusu hipertansiyon ve tip II diyabette alınan aşırı kilodur. Non-diyabetik obezlerde bile oldukça ciddi böbrek hasarı oluşmaktadır (3).

Obezite hipertansiyonunda renal sodyum geri emilimi artmakta, bu durum da ekstrasellüler sıvı volüm artışına neden olmaktadır. Artmış renal tübüler Na<sup>+</sup> reabsorbsiyonu, kompenzasyon için glomerüler filtrasyon hızını (GFH) artırır, böylece Na<sup>+</sup> dengesi yeniden oluşturulmaya çalışılır. Na<sup>+</sup> reabsorbsiyonunu obezitede artıran faktörler arasında artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, renin anjiyotensin sistem aktivasyonu (RAS) ve viseral yağın böbrekler üzerine yaptığı fiziksel kompresyon sayılmaktadır (3). Kronik obezitede antinatriüretik etkinin neden olduğu hipertansif etki; obezlerde görülen dislipidemi, insulin

rezistansı, proinflamator ve protrombotik faktörlerin artışı ile daha da şiddetlenmektedir (21,22)(Şekil 1). Son yıllarda, yağ dokusundan kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerini etkileyecek biyolojik aktif moleküllerin sentez ve sekrete edildiği bildirilmektedir. Bunlar arasında adinopektin, rezistin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI-1), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) bulunmaktadır (23). Adinopektin, kollajen benzeri madde olup, insulin aktivitesini artırır (24). Obez kişilerde adinopektin azalır, insulin rezistansı da kısmen buna bağlı artar (25). Rezistin de yağ doku proteini olup insulin rezistansı ile ilişkilidir (26). IL-6 ve TNF- $\alpha$  da yağ dokuda yapılır (27,28). Bunlar akut faz protein C-reaktif protein regülatörüdür. C reaktif proteinin dolaşımdaki seviyesinin artması nondiyabetik ve tip II diyabetik kişilerdeki VKİ ile çok yakın ilişkilidir. İnsulin rezistansı obez hayvan ve insanlarda yağ dokudan TNF-  $\alpha$  aşırı salgılanır. TNF-  $\alpha$  da inflamasyonda akut faz cevapların esas düzenleyicisidir. Sonuç olarak obeziteli kişiler akut koroner olaylara neden olan karakteristik proinflatör duruma sahiptir. Fibrinolizis inhibitörü olan PAI-1, obez ve obez tip 2 diyabetlilerde oldukça yüksektir. Son yıllarda yapılan çalışmalar obez kişilerin visceral adipoz dokularının, PAI-1 ile önemli derecede korelasyon içinde olduğunu göstermektedir (29). Artmış PAI-1, protrombotik bir durumu gösterir. Artmış protrombotik bir durum da aterogenezis ve artmış KVH risk demektir.

#### **Leptin rezistansı nasıl gelişmektedir?**

Hayvan ve insan obezlerde leptin direnci vardır. Leptin rezistansı, hiperleptinemiye neden olur, santral ya da periferik dokularda oluşabilir. Nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Leptin, reseptörü LEPRb'ye bağlanınca JAK2 aktive olur, o da transkripsiyon STAT3 aktive eder. STAT3 nükleusa gider ve hedef genlere bağlanır. Reseptör, aynı zamanda fosfotidil inozitol 3 kinaz (PI3K) ve mitojen tarafından aktive edilen protein kinaz (MAPK) aktivasyonu ile de etkisini gerçekleştirir. Leptin direnci, sitokin sinyal 3 reseptörlerinin (SOCS3) artmış ekspresyonu ile ilişkilidir. SOCS3, JAK2'yi bağlar, STAT3 oluşumunu

engeller (30). Aslında leptinin hücre içi sinyalizasyonunda SOCS3 fizyolojik inhibisyonu sağlar. Ama artmış SOCS 3 ise leptin direnci oluşturur. STAT3 aktivasyon azlığı kısmen leptinin kan beyin bariyerini (KBB) geçişinin azalması ile ilişkilidir. KBB'deki leptin taşıyıcılarının (leptin reseptörlerinin kısa formları) taşıma kapasitesinin azalması yada saturasyonu SSS leptin direncine neden olmaktadır (30). Obez agouti yellow farelerde yapılan çalışmalar leptin direncinin selektif olabileceği konusunu gündeme getirmiştir (31). Obez agouti farelerde aqouti peptid aşırı derecede yapılmaktadır. Agouti peptid melanokortin reseptörlerinin (MCR) selektif olmayan endojen antagonistidir. Normalde -melanokortin stimüle edici hormon (-MSH) MC1 reseptörlerini aktive eder ve farelerdeki siyah kıl oluşumunu sağlar. Aynı zamanda -MSH hipotalamik MC4 reseptörlerine bağlanarak iştahı bastırır, termojenik mekanizmayı hızlandırır. Agouti proteinin aşırı yapımı, karakteristik sarı renkli agouti obez farelerin oluşumuna neden olur. Leptin direnci gelişmiş agouti obez farelere sistemik yada santral leptin verilmesinde leptinin iştah azaltıcı ve lipopenik etkileri oluşmazken renal sempatik aktivite artışı devam etmiştir. Agouti obez fareler hiperleptinemik olup zayıf kontrollerine göre yüksek kan basıncıdır. Çıkarılacak sonuç, agouti obez farelerde leptin direnci genel olmayıp selektiftir, en azından renal sempatik aktivite etkisi devam ederken leptinin metabolik etkileri kaybolur (30).

#### **Leptin kan basıncını hangi mekanizmalar ile artırmaktadır ?**

Leptinin hipertansiyon yaptığını destekleyen pek çok çalışma bulunmaktadır. Mesela; leptin eksikliğinin bulunduğu Ob/Ob fareler şiddetli obez olmalarına rağmen kan basıncı artışı göstermezler. Bunlara fizyolojik dozlarda leptinin ekzojen verilmesi, ağırlık kaybı olmasına rağmen kan basıncını artırmıştır (3). Leptin gen mutasyonlu (leptin eksik) çocuklarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu çocuklar, genç yaşta artmış insulin direnci, hiperinsulinemi ihtiva eden metabolik bozukluklara ve öldürücü obeziteye sahiptir, ama bunlarda ne artmış SemSS aktivasyonu ne de hipertansiyon gelişmektedir. Leptin gen mutasyonlu

bu çocuklar, SemSS aktivitesi çalışmadığı için, postural hipotansiyona sahiptir, ayağa kalktığı anda renin cevabı azalır (32).

Son yıllarda yapılan çalışmalar obezitede görülen SemSS aktivite artışı, RAS aktivite artışı ile leptin arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. Ekstremitelerde, adrenal bezlerde, özellikle böbreklerde sempatik sinir aktivite artışı, kan basıncını artırır (33). Sıçanlara leptinin uzun süreli sistemik (34) ve intraserebral (35) verilmesi, kan basıncını artırmıştır. Adrenerjik blokaj yapıldığında, leptinin neden olduğu hipertansiyon oluşmamıştır. Tüm bu çalışma sonuçları hiperleptineminin SemSS aktivitesini artırarak hipertansiyon oluşturduğunu, leptinin kan basıncı kontrolünde fizyolojik gerekli bir madde olduğunu desteklemektedir.

Leptinin metabolizma ve kardiyovasküler sistemde kullandığı sempatoaktivasyon etkisini genel santral sinir sistem mekanizmaları ile yapmadığı belirtilmektedir (36). Leptinin intraserebral verilmesi ile oluşan renal sempatik aktivite artışı, -MSH reseptör antagonistleri ile inhibe olurken kahverengi yağ dokuda (KYD) sempatik aktivite değişmemektedir (37). Halbuki kortikotropin serbestletici faktör (CRF) reseptör antagonistleri verilince KYD sempatik aktivitesi ortadan kalkmaktadır. Leptin ile gelişen renal sempatik aktivasyon, barorefleks aktivasyon ile ortadan kalkarken, yine leptin ile gelişen KYD sempatik aktivasyon inhibe olmaz (38). Çıkarılacak sonuç, leptinin KVS etkilerini barorefleks ile düzenlenen renal sempatik aktivasyon ile metabolik etkilerini ise; KYD sempatik aktivasyon ile gerçekleştirdiğidir. Leptinin SSS'e etkisinin farklı olmasının nedeni, leptinin farklı hipotalamik nükleusları aktive etmesi ile açıklanmaktadır. Nitekim, leptinin dorsomedial hipotalamik nükleusa mikroenjeksiyonu renal sempatik aktivite artışı ve buna bağlı kan basıncı artışına neden olurken, hipotalamusun ventromedial nükleusuna mikroenjeksiyonu ise aynı etkiyi oluşturmamıştır (38).

İnsanlarda leptinin sempatik aktivitesini ortaya koyacak kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Konjestif kalp hastalığı, hipertansiyonu olanlar ve obezlerde artmış sempatik aktivite vardır ve bu hastalardan oluşan grubun plazma leptin seviyeleri ile renal norepinefrin miktarları korelasyon göstermektedir (1, 38).

Leptin, hipotalamusdaki iştah ve beslenme davranışını düzenleme görevini, nöropeptit Y, CRF, -MSH, kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) gibi peptitler ile yapmaktadır (39). Bu peptitlerin beslenme davranışını düzenlemenin yanında kardiyovasküler ve sempatik regülasyonda da görev aldığını belirten çalışmalar vardır (27). Leptin, NPY salınımını azaltmaktadır. NPY ise sempatik aktiviteyi azaltmakta buna bağlı kan basıncını düşürücü etki göstermektedir (40). Proopiomelanokortin (POMC) prekürsöründen oluşan -MSH ve CRF, melanokortin familyasındadır. Bunların 5 tip reseptörü vardır. Özellikle MC3-R ve MC4-R beyinde bulunur. -MSH, MC4-R üzerinden etkisini gösterir. İştah ve beslenme davranışını düzenleyen MC3-R ve MC4-R, agouti ilişkili protein (AGRP) tarafından inhibe edilir. Agouti yellow obez farelerde yüksek arteriyel basıncın bulunması MC3/4-R'lerinin sempatik sinir sistem aktivite regülasyonunda etkili olabileceğini göstermektedir (41). CART nöronları da hipotalamusda olup leptin tarafından uyarılır. CART'ın santral KVS ve sempatik regülasyonda rol aldığı bildirilmektedir. Hipotalamusdan salgılanan CRF iştah azaltıcı bir nöropeptit olup, leptin uyarması ile salınımı artar. CRF'nin kahverengi yağ doku, böbrek ve adrenal bezlerde sempatik aktiviteyi artırdığı bildirilmektedir (42)(Şekil 2).

Leptin, tübüler sodyum reabsorpsiyonu inhibe ederek natriürezisi artırır. Bu etki, renal medullada Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP az aktivitesinin kısmen azaltılması ile kolaylaştırılmaktadır (43). Bir grup çalışmacı, spontan hipertansif sıçanlarda leptinin natriüretik etkisinin ortadan kalktığını bildirmektedir (44). Bu veri,

hipertansif sıçanlarda peritübüler leptin direncinin arttığını göstermektedir (45). Villarreal ve arkadaşları (46), normal sıçanlara intravenöz bolus leptin verilmesinin, sodyum atılımını 6-7 misli artırmasına rağmen, spontan hipertansif sıçanlarda ve obez sıçanlarda leptinin natriüretik etkisinin görülmediğini bildirmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, leptinin prosklerotik sitokin TGF- $\beta$ 'nın hücresele proliferasyon ve ekspresyonuna neden olduğunu bildirmektedir (47). Normal sıçanlara leptin infüzyonu, artmış glomerüler TGF- $\beta$ 1 ve tip IV kollajen ekspresyonu ile birlikte fokal glomerülosklerozis ve proteinüri artışı göstermiştir (6). Leptin, obezitede oluşan glomerülosklerozisde önemli rol oynamakta olup bu da kan basıncını artırıcı en önemli etkenlerden biridir.

Hipertansif hormon anjiyotensin II'nin adipoz dokuda anjiyotensinojen (AGT) substratı oluşturduğu ileri sürülmektedir (48). Adipoz dokunun aynı zamanda Ang II'yi de sentezlediği gösterilmiştir (48). Normotansif erkeklerde AGT seviyeleri, vücut yağ kitlesi ve plazma leptin seviyesi ile ilişkilidir (6). Hipertansif hastalarda plazma leptin ve plazma renin aktivitesi arasında önemli pozitif ilişki bulunmuştur (6). Adipozit dokulardaki endotelin-A (ET-A) reseptörleri aracılığı ile endotelinin, leptin yapımını artırdığı bildirilmektedir (49). Leptin de insan umbilikal ven endotel hücrelerinde ET-A yapımını artırmaktadır (1).

Hiperinsulinemili ve obez olan tip 2 diyabetli hastaların yüksek serum leptinleri olduğu bildirilmektedir (45). Tip 2 diyabet modeli olan db/db farelerde, proteinüri, glomerülosklerozis ve renal yetmezlik oluşturan glomerüler nefropati gelişir (45). Leptin eksikliği olan ob/ob farelerde, renal hastalık gelişimi nadirken, hiperleptinemi db/db farelerde ise insanlardaki diyabetik nefropatide görülen benzer mesengial büyüme oluşmaktadır (45,47). Hiperleptinemi db/db farelerde oluşan diyabetik glomerülosklerozis patogenezinin TGF- $\beta$  sorumlu tutulmaktadır, çünkü TGF- $\beta$  ortadan kaldırıldığında mesengial matris büyümesi ve renal yetersizliğin de düzeldiği iddia

edilmektedir (45,47). Diğer bir çalışma da leptinin kardiyovasküler cevabının insulin yada insulin direncinden bağımsız olduğunu iddia etmektedir (1). Hiperleptinemi ve leptin direnci ile gelişen obezitede insulin direnci oluşmaksızın endotel fonksiyonun bozulduğu gösterilmiştir (1). Leptin ve insulinin vasküler tonusu düzenlemede farklı sinyal mekanizmaları kullandıkları ileri sürülmektedir (1, 50)(Şekil 3).

Sıçanlara uzun süreli leptin infüzyonu yaptığımız çalışmada renal hemodinami, renal atım fonksiyonu, TGF- $\beta$  ekspresyonu, ve ET-A seviyeleri değerlendirildi. Grublardan birisine anjiyotensin II'nin tip 1 reseptör antagonisti losartan verildi. Veriler, leptin verilen grup sonuçları ile karşılaştırıldı. Leptin verilen grupta idrar  $\text{Na}^+$  atılımı, kontrol ve leptin+losartan alan gruptan yaklaşık 3 misli fazla bulundu. Leptin ve leptin+losartan alan grupların TGF- $\beta$ 1 miktarı kontrolden yaklaşık 8 misli fazla bulundu. Leptin verilen grupta ET-A seviyesinin diğer iki gruptan oldukça yüksek olduğu görüldü. Sonuç olarak, çalışmamız leptinin kan basıncını artırıcı etkisini anjiyotensin, endotelin ve TGF- $\beta$  üzerinden yaptığını destekler görünmektedir (51).

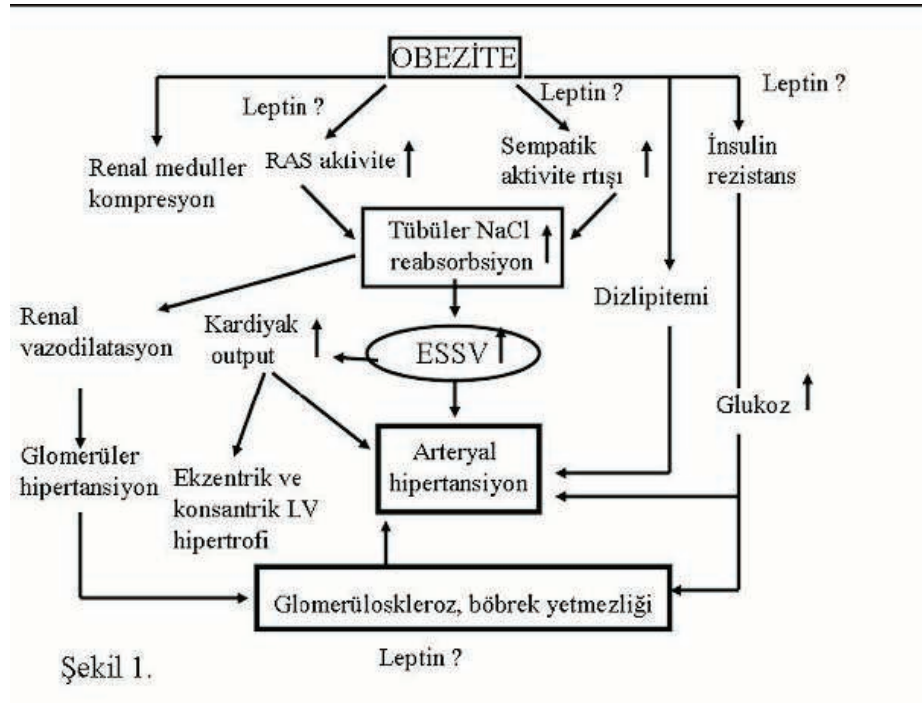
#### **Leptinin kalp hızı ve kardiyak fonksiyon üzerine etkisi**

Orta derecede obez ve hipertansif insanlarda hiperleptinemi ve taşikardi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (1). Hiperleptinemi kişilerdeki artmış kalp hızı, ileride konjestif kalp yetmezliği ve miyokardial enfarktüse neden olabilecek miyokardial iş yükünü artıracaktır (1). Hiperleptineminin artırdığı kalp hızı, leptinin indüklediği sempatik aktivite sebebiyle olabilir (34). Çünkü yapılan çalışmada sempatik denervasyonlu kalp nakli yapılmış hastaların kalp hızı ile leptin seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır (52). Başka bir çalışmada ise intrasellüler  $\text{Ca}^{2+}$  salımında azalma ve buna bağlı miyosit kontraksiyonu azalmasına neden olarak, leptinin konsantrasyon bağımlı negatif inotropik etki gösterdiği bildirilmektedir (52). Bu etki spontan hipertansif sıçanlarda görülmemiştir (53). Kardiyak miyositlerde NOS aktivitesinin arttığı gösterilmiştir, negatif inotropik etki NO ile azaltılıyor olabilir. Spontan

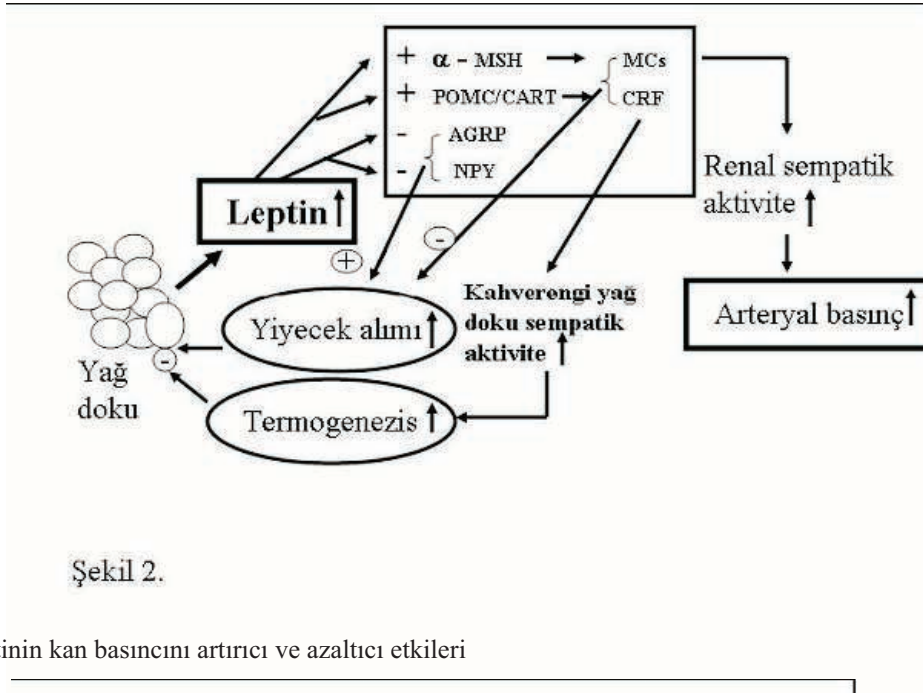
hipertansiflerde leptinin indüklediği NOS aktivite artışı ortadan kalktığı için, leptinin negatif inotropik etkisi görülmemektedir (22). Kardiyovasküler ve nöroendokrinolojik stres cevaplarında, dolaşımdaki leptin seviyesi önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (1). Kardiyopulmoner bypasslı hastalarda stres ilişkili sitokinlere (TNF- $\alpha$ , interlökin) cevaben leptin seviyeleri artmakta ve leptin sekresyonunun sirkadiyen ritmi kaybolmaktadır. Bu, hormonun kardiyak stres cevapta etkin rolü olduğunun göstergesidir (1).

Leptin normalde fizyolojik bir role sahiptir, obezitede oluşan leptin direnci ise metabolik ve kardiyovasküler bozukluk nedeni olabilmektedir. Leptinin sempatik sinir sistem aktivitesini artırdığı pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır, ama kalp büyümesi, ventriküler fonksiyon üzerine leptinin nasıl bir etki oluşturduğu çok fazla araştırılmamıştır. Leptin direncinde sinyal mekanizmalarının nasıl çalıştığı tam olarak açıklanabilirse, obezite ilişkili kardiyovasküler bozuklukların tedavisi yapılabilecek yada önlemler alınabilecektir.

Şekil 1. Obezitede gelişen hipertansiyon nedenleri ve leptinin bunlarla ilişkisi şematik olarak özetlenmiştir.

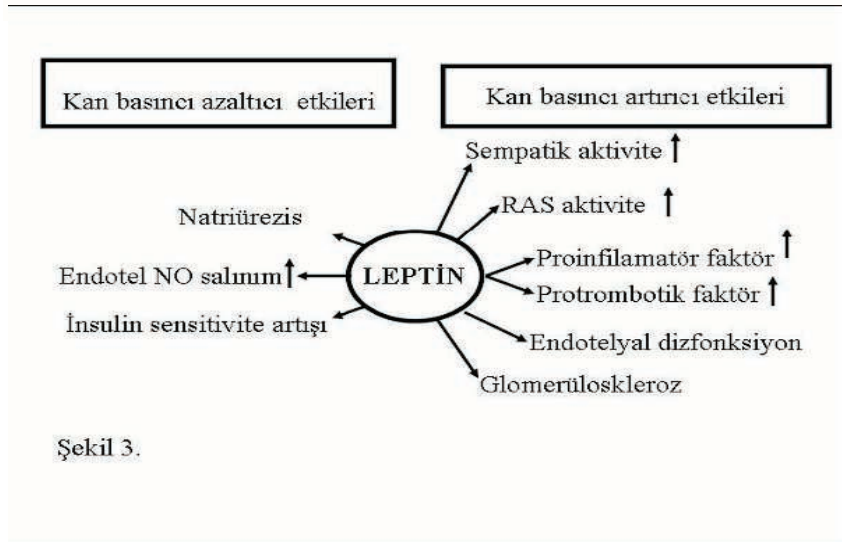


**Şekil 2.** Beyaz yağ dokusundan salgılanan leptin beyinde AGRP, NPY'nin iştah artırıcı etkilerini engeller. - MSH ve POMC/CART'ın iştah azaltıcı etkilerini ise aktive eder. -MSH renal sempatik aktiviteyi, CRF ise kahverengi yağ doku sempatik aktiviteyi artırmaktadır (38). (AGRP; aquoti related peptit, NPY; nöropeptit Y, -MSH; - melanosit stimule edici hormon, MCs; melanokortinler, POMC; proopiomelanokortin, CART; kokain-amfetamin regule transkript, CRF; Kortikotropin releasing faktör)



Şekil 2.

**Şekil 3.** Leptinin kan basıncını artırıcı ve azaltıcı etkileri



Şekil 3.



## KAYNAKLAR

1. J.Ren. *Leptin and hyperleptinemia- from friend to foe for cardiovascular function. J Endocrin* 2004; 181: 1-10.
2. Bartun M, Carmona R, Ortmann J, Kneger JE et al. *Obesity- associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. IJ BCB*, 2003; 3:826-837.
3. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J et al. *Is obesity a major cause of chronic kidney disease. Adv Renal Replac Th*, 2004; 11(1): 41-54.
4. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR and Dubbert PM. *Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. Am J Med Sci*, 2002; 324: 127-137.
05. Zhang W, Telemague-Potts S, Andersan PR, Wang Z. et al. *Adenoviral leptin as gene therapy for obesity related hypertension. Am J Hypertens* 2002;15: 1A (Abstract).
6. Friedmen JM. *The function of leptin in nutrition, weight and physiology, Nutr Rev* 2002; 60:51-514.
7. Ahima RS, Osei SY. *Leptin signaling. Phys Behav* 2004; 81 223-241.
8. Tartaglia LA. *The leptin receptor. J Biol Chem* 1997;272: 6093-6096.
9. Peelman F, Waelput W, Iserentat H et al. *Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune disease . Prog Lipid Res* 2003; 43: 283-301.
10. Chua SC, Chung WK Wu-Peng Xset al. *Phetypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. Science* 1996;271: 1994-1996
11. Clement K, Vaisse C, Nahlou N et al. *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature* 1998; 392: 398-401.
12. Wu-Peng XS, Chua SC, Okada N, Liu SM, Nicolson M, Leibel RL. *Phenotype of the obes Koletsky(f) rat due to Tyr763Stop mutation in the extracellular domain of the leptin receptor (Lepr): evidence for deficient plasma-to-CNS transport of leptin in both the Zucker and Koletsky obese rat. Diabetes* 1997;46: 513-518.
13. Banks WA. *The many lives of leptin. Peptides* 2004;25: 331-338.
14. Bjorback C, , Elmquist JK, Michl P et al. *Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels. Endocrinology* 1998; 139: 3485-3491.
15. Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM. *Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. J Clin Invest* 1997;99: 14-18.
16. Takaya K, Ogawa Y, Hiraoka J et al. *Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. Nat Genet* 1996; 14: 130-131.
17. Muraoka O, Xu B, Tsurumaki T et al. *Leptin-induced transactivation of NPY gene promoter mediated by JAK 1, JAK2 and STAT 3 in the neural cell lines. Neurochem Int* 2003;42: 591-601.
18. Niswender KD, Schwartz MW. *Insulin and revisited: adiposity signals with overlapping physiological and intracellular signaling capabilities. Front Neuroendocrin* 2003;2: 1-10.
19. Stenvinkel P. *Leptin and blood pressure-is there a link. Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 115-117.
20. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Threatment of Overweight and Obesity in Adults; The Evidence Report Bethesda, MD. National Institutes of Health, NIH publication 1998, 98-4083.*
21. Grundy SM. *Obesity, metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. Circulation* 2002; 105: 2696-2698.
22. Lakka HM, Tuomilehto J, Soleman JT. *Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. Eur Heart J* 2002;23:706-713.
23. Sowers JR. *Obesity as a cardiovascular risc factor. AM J Med* 2003; 115(8A): 37-41.
24. Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. *Plasma concentrations of a novel, adipose –specific protein , adinopectin in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-1599.
25. Matsuzawara Y, Funahashi T, Nakamura T. *Molecular mechanism of metabolic syndrome X; contribution adipocytokines adipocyte derived bioactive substances. Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 146-154
26. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ et al. *Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- agonist , rosiglitazone, increases plasma levels of adinopectin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care* 2002; 25: 376-380.
27. Yudkin JS, Stehaver CDA, Emeis JJ, Coppack SW. *C-reactive protein in healthy subjects; associations with obesity, insulin rezistance, and endothelial dysfunction. A potential for cytokines orginating from adipose tissue?. Arterioscler Thomb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.
28. Nisson J, Jovinge S, Niemann A et al. *Relationship between plasma tumor necrosis factor- and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin dependent diabetes mellitus. Arterioscler Thomb Vasc Biol.* 1998;1, 1199-1202.

29. Mertens I, Wander PM, Corthout B et al. Visceral fat is a determinant of PAI-1 activity in diabetic and nondiabetic overweight and obese women. *Horm Metab Res* 2001; 33: 602-607.
30. Correia MLG and Haynes WG. Obesity- related hypertension: Is there a role for selective leptin resistance?. *Curr Hypertens Reports* 2004; 6: 230-235.
31. Bjorbaek C, Elmquist JK, Frantz JD et al. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1998;1: 619-625.
32. Özata M, Özdemir IC, Licinio J: Human leptin deficiency caused by a missense mutation: Multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin- mediated defects. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1999; 10: 3686-3695.
33. Dunbar JC, HuY, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-278.
34. Shek EW, Brands MW and Hall JE. Chronic leptin infusion increased arterial pressure. *Hypertension.* 1998;31: 409-414.
35. Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI et al. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. *Hypertension* 2001;37: 936-942.
36. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A et al. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 1999; 33: 542-547.
37. Correia ML, Morgan DA, Chapleau MA et al. Differential modulation of leptin-induced sympatoexcitation by baroreflex activation. *J Hypertens* 2002; 20: 1633-1641.
38. Correia ML., Hayne WG. Leptin, obesity, and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13: 215-223.
39. Matsumura K, Tsuchihashi T, Fuji K, Lida M. Neural regulation of blood pressure by leptin and the related peptides. *Regul Peptides* 2003; 11: 79-86.
40. Egawa M, YoshimatsuH, Bray GA. Neuropeptide supresses action of neuropeptide Y in conscious rabbits. *Hypertension* 2000; 3: 1040-1044.
41. Dunbar JC, LU H. Proopiomelanocortin (POMC) products in the central regulation of sympathetic and cardiovascular dynamics; studies on melanocortin and opioid interactions. *Peptides* 2000; 21: 211-217.
42. Kuhar MJ, Adams LD, Hunter RG, Vechia SD, Smith Y. CART Peptides. *Regul Pept* 2000; 89: 1-6.
43. Beltowski J Wojcicka G, Gorny D, Marcinial A. Human leptin administered intraperitoneally stimulates natriuresis and decreases renal medullary Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATP ase activity in the rat- impaired effect in dietary- induced obesity. *Med Sci Monit* 2002; 8(6): BR221-229.
44. Stenvinkel P, Lannquist F, Schalling M. Molecular studies of leptin : Implacations for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1103-1112.
45. Wolf G, Chen Sheldon, Han DC, Ziyadeh N. Leptin and Renal Disease. *AJKD*, 2002; 39 (1): 1-11.
46. Villerreal O, Reams G, Freeman RH, Taraben A. Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive, and obese rats. *Am J Physiol* 1998; 275, R 2056-2060.
47. Praga M. Obesity- a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 : 1157-1159.
48. Stenvinkel P. Leptin and blood pressure-is there a link? *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 1: 1115-1117.
49. Xiong Y, Tanaka H, Richardson JA, Williams SC et al. Endothelin- 1 stimulates leptin production in adipocytes. *J. Biol chem.* 2001; 276 (30): 28471-28477.
50. Vecchione C, Maffei A, Colletta S, Aretini A et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt- endothelial nitric oxide synthase phoshorylation pathway. *Diabetes* 2002;51: 168-178.
51. Gündüz Z, Dursun N, Okur H, Koç N, Poyrazoğlu MH. Sıçanlarda uzun süreli leptin infüzyonunun renal hemodinami üzerine etkileri. 2003; *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 29.Ulusal Kongresi*, ss 38
52. Narkiewicz K, Somers UK, Mos L, Kato M et al. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertension.* 1999; 17: 245-249.
53. Nickola MW, Wold LE, Colligan PB, Wang GJ et al. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. *Hypertension.* 2000; 36: 501-505.