

## Şişman hipertansif hastalarda leptin sol ventrikül hipertrofisi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü müdür?

*Is leptin an independent risk factor for development of left ventricular hypertrophy in obese hypertensive patients?*

Leptin isim olarak eski Yunancada zayıf, ince, narin anlamına gelen Leptos kelimesinden türemiş, insan vücudunda Ob geni tarafından kodlanan ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynayan peptid yapıda bir hormondur (1). İnsan vücudunda yağ dokusu hücrelerinden (adipositler) salınarak hipotalamus üzerinden beslenmeyi ve termogenezi düzenleyen leptin seviyeleri, doğrudan total vücut yağıyla orantılı olup, özellikle şişman kişilerde şişman olmayanlara göre daha yüksek seviyelerde salınım özelliği gösterir (1-3). Bununla birlikte leptin eksikliği veya leptin direncinin de kilo alımı ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak leptin eksikliğinden ziyade leptin direncinin şişmanlık gelişiminde esas rol oynadığı ve daha sık olduğu belirlenmiştir (1, 4)

Şişmanlık günümüzde hipertansiyon ve ateroskleroz için en önemli risk faktörlerinden birisi olarak dikkat çekmektedir. Ancak şişmanlık zemininde gelişen aterosklerotik sürecin mekanizması ve şişmanlık ile ilişkili hipertansiyonun patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Bugün için şişmanlık zemininde ortaya çıkan her iki süreçte de Leptin molekülünün etkileri üzerinde durulmaktadır (1).

Kimyasal yapısının sitokin ailesi ile benzerlik göstermesi, immun hücre aktivasyonuna yol açarak pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemesi, vasküler risk belirtici olduğu kanıtlanmış olan C-reaktif protein düzeylerinde artışa yol açması, oksidatif stresi indüklemesi, vasküler proliferasyon, anjiyogenez ve vasküler kalsifikasyona yol açması gibi etkileri nedeniyle leptin, günümüzde aterosklerotik hastalık sürecinde aktif rol oynayan hedef moleküllerden bir tanesi olarak ön plana çıkmaktadır (1).

Leptin insan vücudunda hipotalamus üzerinden beslenmeyi düzenlemekte ve termogenezi stimüle etmektedir (2). Leptinin termogenez üzerine etkisindeki temel mekanizma sempatik sistem aktivasyonu üzerinden yürümektedir. Bilindiği üzere sempatik sistem aktivasyonu şişmanlık ile ilişkili hipertansiyonun tetiklenmesinde en önemli mekanizmalardan birisi olarak gösterilmektedir. Özellikle hiperleptinemi'nin doğrudan sempatik sistem aktivasyonuna yol açarak şişmanlıkla ilişkili hipertansiyon gelişimini tetiklediği ileri sürülmektedir (1, 5-8). Sempatik sistem aktivasyonu dışında leptinin endotelial hücrelerden endotelin salınımını artırdığı ve hipertansif hastalarda endotelin düzeylerinin yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Leptinin bu etki-

lerinin yanı sıra özellikle renin angiotensin sistemi ile ilişkisi de dikkat çekicidir. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma renin aktivitesi ve hiperleptinemi arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Bu nedenle leptin'in sempatik sinir sistem aktivitesi, endotel fonksiyonu ve renin anjiyotensin sistemi üzerine etki göstererek kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (1, 9).

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) hipertansiyonu olan erkek ve kadınlarda ve normotansif olan asemptomatik kişilerde miyokard infarktüsü ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (10 - 14). Özellikle hipertansif hastalarda SVH'nin kan basıncı değerlerinden daha güçlü bir koroner risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (11-14). Sol ventrikül hipertrofisinin doğrudan kan basıncı değerleri ile ilişkili olabileceği saptanmışsa da özellikle günlük kan basıncı değerlerinden ziyade 24 saatlik kan basıncı değerlerinin veya 30 yıllık kan basıncı öyküsünün SVH varlığı ile çok daha belirgin ilişkiye sahip olduğu belirlenmiştir (10, 15, 16). Bu nedenle artmış sol ventrikül kütlesi, uzun dönem hipertansiyonun uç organ hasarı etkisinin bir belirtecidir ve günlük kan basıncı değerlerinden ziyade koroner riski artıran şişmanlık, yaş, kan viskozitesi, tuz alımı ve genetik fenotiple de doğrudan ilişkilidir (10). Sol ventrikül hipertrofisinin bizzat kendisi de miyokardın artmış oksijen ihtiyacı ve azalmış koroner rezerv nedeniyle bir koroner risk faktörüdür. Artmış sol ventrikül kütlesi yalnızca hücre hipertrofisinin sonucu değil malign aritmiler ve ani ölüm için zemin hazırlayan kollajen miktarında artışında rol oynadığı kompleks bir süreçtir (10).

Genel populasyonda SVH varlığının bağımsız prognostik öneminin açıkça saptanmış olması, risk altındaki her bireyin SVH varlığı ya da yokluğu açısından taranmasının uygun olduğunu da düşündürmektedir. Bu nedenle, aterosklerotik hastalık için şişmanlık, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi risk faktörlerini bir arada bulunduran bir riskli populasyonda SVH varlığı ya da yokluğunun belirlenmesi ve SVH'nin belirleyicilerinin saptanması riski belirlemede ciddi ek katkı sağlayabilir.

Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin bu sayısında yayımlanan "Şişman Hipertansif Hastalarda Leptin Düzeyleri ve Sol Ventrikül Hipertrofisi İle İlişkisi" başlıklı çalışmada yazarlar şişmanlık, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerini bir arada bulunduran riskli bir populasyonda sol ventrikül hipertrofisi varlığı ve

sol ventrikül hipertrofinin belirleyicisi olabilecek bir molekülün ilişkisini araştırmayı amaçlamışlardır (17). Şişman hipertansif hastalarda hipertansiyon evresi, vücut kütle indeksi (VKİ), sol ventrikül hipertrofisi ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmaya 18-70 yaş aralığında (ortalama yaş 489±1.3 yıl), 36 erkek 44 kadın toplam 80 adet ilk kez tanı konulan esansiyel hipertansiyon hastası dahil edilmiştir. JNC VII sınıflaması ölçütlerine göre evre 1 ve evre II ve vücut kütle indekslerine göre normal kilolu (Grup-1, n=26, VKİ: 22.7±0.3), aşırı kilolu (Grup-2, n=19, VKİ: 26.1±0.2) ve şişman (Grup-3, n=35, VKİ: 30.9±0.5) şeklinde gruplandırılan hastalarda serum leptin seviyeleri ölçülmüştür. Tüm VKİ gruplarında; serum leptin düzeyleri kadın hastalarda, erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulunmuştur. Serum leptin seviyeleri, vücut kütle indeksi değerleri ve sol ventrikül kütle oranları, evre 1 ve evre 2 olan hastalarda istatistiksel anlamlı farklılık göstermezken, hastalar vücut kütle indekslerine göre gruplandırıldığında sadece grup-3 şişman hastaların leptin düzeyleri (40.9±3.2 ng/ml), grup-1 hastalara göre (28.5±3.6 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır. Evre 1 veya evre 2 grubu hipertansif hastalarda SVH mevcudiyeti açısından anlamlı bir fark saptanmazken, yine SVH mevcudiyeti ile hastaların vücut kütle indekslerine göre gruplandırılarak karşılaştırılması arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak çalışmada özellikle serum leptin seviyeleri ve SVH arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiş ve serum leptin seviyeleri arttıkça SVH için sınır değere giderek yaklaşıldığı sonucu elde edilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi mevcudiyeti ile hastaların vücut kütle indekslerine göre gruplandırılarak karşılaştırılması arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmazken SVH ile leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Özellikle leptin düzeyleri, VKİ, yaş ve hipertansiyon mevcudiyetinin SVH varlığı ile ilişkisinin bir arada değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizi modelinde, leptin seviyeleri ile SVH varlığı arasında belirgin ilişki tespit edilmiştir. Bu bulgular, yüksek leptin düzeylerinin; hipertansiyon evresi ve VKİ sınıflamasından bağımsız olarak SVH ile birlikteliğine işaret ettiğini düşündürülebilir. Bu nedenle çalışma gerek riskli bir popülasyonda SVH varlığının taranması gerekse SVH'nin bağımsız belirleyicilerinin saptanması açısından ve leptin seviyeleri ile SVH varlığı arasındaki belirgin ilişkinin ortaya konulması açısından oldukça dikkat çekicidir (17).

Hiperleptinemi doğrudan kan basıncını artıran etkisi nedeniyle SVH gelişimini tetikleyebilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, leptin'in birçok hücre tipi için büyüme faktörü olarak rol oynadığı, enerji alımının düzenleyicisi olduğu, puberte gelişimi için belirleyici bir molekül olarak hareket ettiği, fetus ve maternal metabolizmanın modülasyonu sırasında metabolik durum için sinyal oluşturduğu ve lipid metabolizmasının da önemli bir düzenleyicisi olduğu saptanmıştır (18). Özellikle büyüme faktörü etkisinin kardiyak "remodeling" (yeniden şekillenme) için doğrudan rolü olabileceği üzerinde de durulmaktadır (19, 20). Leptin molekülünün izole kardiyak miyositlerde doğrudan kontraksiyonu düzenleyerek hipertrofi gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (21). Farelerde yapılmış bir çalışmada da leptin infüzyonunun, kilo kaybından bağımsız olarak LVH'ni getirdiği ileri sürülse de, özellikle şişman hastalarda leptinin bizzat kardiyak hipertrofiyi regüle etmede önemli rol oynadığı ve insan pediatrik kardiyomiyositlerinde leptinin mitojenik etkileyle kardiyak "remo-

deling" gelişimine doğrudan etkisi olduğu gösterilmiştir (22, 23). Perego ve ark.nın (23) yaptığı çalışmada evre 3 şişman ve bariatrik cerrahiye giden hastalarda bazal sol ventrikül kütlelerinin yalnızca plazma leptin seviyeleri ile ilişkili olduğu ve bariatrik cerrahi sonrasında sol ventrikül kütlelerindeki azalmanın yalnızca leptin seviyelerinde azalma ile ilişki gösterdiği saptanmış ve hiperleptineminin doğrudan SVH'ni tetiklediği ileri sürülmüştür.

Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin bu sayısında yayımlanan çalışmada da özellikle çok değişkenli regresyon analizinde leptin seviyeleri ile SVH varlığı arasında belirgin ilişki saptanmış olması bu bulguları destekler niteliktedir (17). Ancak özellikle SVH tespit edilmiş bu popülasyonda özellikle kilo kaybı ve antihipertansif tedavinin bir arada kullanılarak leptin düzeylerinin ve SVH'nin tekrar inceleneceği bir takip çalışmasının büyük yararı olabileceği düşüncesindeyim. Bu nedenle yazarlarımızın bu bakış açısıyla ileriye dönük bir çalışma planlamalarının konu ile ilgili yeni çalışmalarını tetikleyebileceğini ve literatüre çok yeni bilgiler kazandırılabilirliği inancındayım.

**Teoman Kılıç**  
**Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı**  
**Kocaeli/Türkiye**

#### Kaynaklar

1. Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11: 269-75.
2. Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus. *Nature* 1996; 381: 745.
3. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-13.
4. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995; 1: 1311-4.
5. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31: 409-14.
6. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997; 30: 619-23.
7. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-8.
8. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: Role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001; 14: 103S-15S.
9. Adamczak M, Kokot F, Wiecek A. Relationship between plasma renin profile and leptinemia in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 503-9.
10. Chambers J. Left ventricular hypertrophy. *BMJ* 1995; 311: 273-4.
11. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering T, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
12. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
13. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1989; 110: 101-7.
14. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.

15. Rowlands DB, Glover DR, Ireland MA, McLeay RAB, Stallard TJ, Watson RDS, et al. Assessment of left-ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. *Lancet* 1987; 1: 467-70.
16. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham heart study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1287-94.
17. Kartal Ö, İnal V, Baysan O, Sağlam K. Relationship between serum leptin levels and left ventricular hypertrophy in obese hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 342-6.
18. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG and Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Intern J of Obesity* 2002; 26: 1407-33.
19. Nickola MW, Wold LE, Colligan PB Wang GJ Samson WK, Ren J. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. *Hypertension* 2000; 36: 501-5.
20. Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, Karmazyn M. The obesity associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res* 2003; 93: 277-9.
21. Tajmir P, Ceddia RB, Li RK, Coe IR, Sweeney G. Leptin increases cardiomyocytes hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3 kinase dependent signaling pathways. *Endocrinology* 2004; 145: 1550-5.
22. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnell CP, Hare JM. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003; 108: 754-9.
23. Perego L, Pizzocri P, Corradi D, Maisano F, Paganelli M, Fiorina P, et al. Circulating leptin correlates with left ventricular mass in morbid (grade III) obesity before and after weight loss induced by bariatric surgery: a potential role for leptin in mediating human left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4087-93.