

ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA İNSÜLİN, LEPTİN, C-PEPTİD ve LİPOPROTEİNLER

INSULIN, LEPTIN, C-PEPTIDE AND LIPOPROTEINS EN ESSENTIAL HYPERTENSION

Saniye ŞEN, Ahmet SALTİK*

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji BD, *Halk Sağlığı AD, EDİRNE

ÖZET

Esansiyel Hipertansiyondaki (HT) glukoz intoleransı, hiperinsulinemi ve lipid bozukluğu aterosklerozu artırmaktadır. Trakya Bölgesindeki HT'lularda metabolik yapıyı araştırmak için organ komplikasyonu oluşmamış, ort. Kan Basıncı (KB) 160/100 mmHg olan 209 HT'lu ve ort. KB 119/78 mmHg olan 114 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Açlık serumunda insulin, C-peptit, leptin, ürik asit (UA), kreatinin (SKr), açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (TK), trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), vücut kitle indeksi (VKİ) ölçüldü. Kontrol grupla yaş, cins farkı olmayan HT grubunda VKİ, AKŞ, insülin, C-peptit, leptin, UA, TG yüksek ve İnsülin, C-peptit, leptin, TG ile KB, VKİ arasında, UA ile KB, AKŞ ile C-peptit ve VKİ arasında doğrusal pozitif ilişki bulundu. HT grubundaki erkeklerde, hemoglobin (Hb), SKr, UA, TG yüksek, HDL düşük bulunurken kontrol gruba göre hipertansif kadınlarda metabolik bozukluk belirgindi. Sigara içenlerde Hb, UA'de yükseklik, diyetle tuz azaltılmasında serum Na⁺'unda düşme gözlemlendi. Bulgularımız, hastalarımızdaki metabolik bozukluğun yaşam biçimi düzenlenmesi ile azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel Hipertansiyon, İnsülin, C-peptit, Leptin, Lipoproteinler.

GİRİŞ

Yetişkinlerde sık görülen, mortalitesi yüksek olan Hipertansiyon (HT), çağımız insanının sağlık sorunudur. HT'a eşlik eden glukoz intoleransı, hiperinsulinemi, hiperlipidemi ve obesitenin oluşturduğu *Metabolik X Sendromu*'mm insülin direnciyle geliştiği düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı (KAH) riskini

SUMMARY

Glucose intolerance, hyperinsulinemia, hyperlipidemia accompanied with essential hypertension (HT) increase atherosclerosis. In order to evaluate metabolic status, in 209 non-complicated HT patients, with mean blood pressure (BP) 160/100 mmHg and 114 healthy subjects, with mean BP 119/78 mmHg in Thrace region were covered. Fasting serum insulin, C-peptide, leptin, uric acid (UA), serum creatinine (Cr), fasting blood sugar (FBS), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL) were measured. Body mass index (BMI-kg/m²) was calculated. There were no differences observed between two groups in age and sex. In HT group, BMI, FBS, insulin, C-peptide, leptin, UA, TG were found to be high. BP and BMI were found to be positive correlated with insulin, C-peptide, leptin, TG also BP with UA and BMI with FBS. Significant metabolic disturbance were observed in HT females than those controls. Decreasing in serum Na⁺ with dietary salt restriction, elevation Hb, UA in smokers were observed. We thought that metabolic disturbances in our patients, might be decreased by life style changes.

Keywords : Essential hypertension, Insulin, C-peptide, Leptin, Lipoproteins

artıran bu metabolik bozuklukta, insülin direnciyle oluşan hiperinsülineminin; 1) Sempatik sistem uyarımı, 2) Renal sodyum tutulumu, 3) Renin Anjiyotensin Sistem (RAS) aktivasyonu, 4) Vasküler düz kas hücresinde kalsiyum birikimiyle kan basıncını (KB) yükselttiği düşünülmektedir (1,2). Sağlıklı insanlara göre obez olan ve olmayan HT'lularda sık görülen

insülin direnci (2-4), genetik yatkınlıkla ilgilidir (5). Genetikle ilişkileri olan obesite, HT ve insülin direnci birlikteliği sıktır (6). Ancak, HT ve insülin direnci gelişimi arasında nedensellik önceliği belirlenememiştir. Ayrıca, obezlerde oluşan leptin artışının (7) obez olan ve olmayan HT'lularda görülmesi, leptinin HT gelişmesinde etkili olabileceğini düşündürmüştür (8,9). Zhang ve ark'ca (10) 1994'te tanımlanmış, obesite gen ürünü ve adiposit proteini olan *leptin*, fizyolojik koşullarda hipotalamik yolla iştahı azaltır, santral norepinefrin (NE) yapımı ve sempatik uyarımla enerji kullanımını artırarak obeziteyi önler (11). Dokuların insüline duyarlılığını artırır, yağ asitleri ve glukozun kas hücrelerine geçişi ve β -oksidasyonunu sağlayarak yağ kitlesini azaltır (12). İnsülin salınımı ve etkisini azaltan leptinin, hipotalamus ve periferideki etkisine karşı direnç gelişmesiyle obezite oluşurken, insülin direnci de leptin konsantrasyonunu artırır (13). Süreğen leptin artışı da insülin direnci gelişimi ile HT oluşturur (8,9,14). Ancak leptinin HT patofizyolojisindeki yeri netleşmemiştir. Bu nedenle, çalışmamıza aldığımız Trakya Bölgesi'ndeki HT'kuların, serum insülin, C-peptid, leptin, lipoprotein düzeylerini inceleyerek; aterosklerotik risk değerlendirilmesinde kullanılan metabolik göstergelerin KB ve genetik, çevresel ve bireysel etmenlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM - GEREÇLER

Çalışma, Aralık 1996-Mayıs 1999 arasında, ayaktan izlenen ve ön incelemede esansiyel HT tanısı konan, renal fonksiyonları normal ve organ komplikasyonu oluşmamış, değişik zamanlarda en az üç kez ölçülen KB 140 / 90 mm Hg olan (HT tanısı için bu değerlerden en az birinin sınırı aşması yeterli bulundu), 159 kadın (K), 50 erkek (E) toplam 209 HT'lu üzerinde yapıldı. Farklı zamanlarda en az iki kez KB 136 / 88 mm Hg olan, incelemede patoloji saptanmayan 72 K, 42 E toplam 114 sağlıklı birey kontrol olarak alındı. Her iki gruptaki 30 yaş altı ve 65 yaş üstü, VKİ >35 olan, oral kontraseptif kullanan, gebe veya emzikli olanlar, birlikte başka hastalığı olan, ilaç alan HT'lular ile GFR < 80 ml/dk, proteinüri 300 mg /gün olan, idrar mikroskopisi ve laboratuvar (telegrafi, EKG, USG, gerekenlerde IVP, radyonükleid inceleme) bozukluk saptanan, Keit-Wegener sınıflamasında III. derece hipertansif retinopati (HR) olan HT'lular çalışma dışı bırakıldı.

Gerekli görülen HT'lulara yaklaşık 10 gün diyetle tuzu azaltmaları, her iki gruptaki bireylere 48 saat alkol, 10 saat sigara içmemeleri önerilerek çalışmaya çağrıldılar. Her iki koldan ölçülen KB değerlerinin aritmetik ortalaması kaydedildi. Boy ve kilo ölçümü yapılarak kg/m² olarak VKİ hesaplandı. 12 saatlik açlık kan, 24 saatlik ve spot idrar örnekleri alındı. Hb,

serumda SKr, Na⁺, K⁺, albumin (Alb), AKŞ, TK, TG, HDL ölçümleri yapıldı. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)=TK-HDL-TG/5 formülü ile hesaplandı. Glomerüler filtrasyon değeri (GFR) Endojenik kreatinin klirensi ile ölçülerek 1.73 m²'ye uyarlandı. C-peptid, insülin, leptin için serumlar -70 °C'de depolandı. İnsülin, Coat-A-count kiti ile RIA yöntemi, C-peptid immulite kiti ile chemi-luminescent enzim immunoassay (CIA) yöntemi ile (DPC Los-Angeles kitleri) ölçüldü. Leptin, DSL-23100 Human Leptin IRMA kiti kullanılarak RIA yöntemiyle ölçüldü.

İstatistiksel yöntem : Her iki grubun verileri, VKİ değeri <25 I. grup, 25-29.9 II. grup, > 30 III. grup olarak, sigara içenlerle içmeyenler, ailede HT öyküsü olanlarla olmayanlar ve cinsine göre ayrı ayrı gruplandırıldı. HT grubu verileri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1999 ölçütlerine göre Evre-I, II, III olarak gruplandırıldı. Farklı grupların verilerinin karşılaştırılmasında "*Bağımsız Student t Testi*" kullanıldı. VKİ ve HT evrelerine göre gruplararası karşılaştırmada X² veya tek yönlü ANOVA (post-hoc Tukey, Scheffe) testi ve 2'li gruplar arasında sayısal bağ ortaya koymak üzere *Pearson Korelasyon Katsayısı* hesaplanmıştır. Veriler SPSS 8.0'a yüklenerek (Bilgi-işlem Merkezimizde) incelendi ve P<.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 168 HT'luda diyetle tuz azaltma önerisi ile serumda anlamlı (p<.05) olan (143.3±1.5 ve 142.8±2.4 mEq/L), SKB ve DKB da anlamsız düşme (165±14/103±3 ve 161±16/101±8 mmHg) gözlemlendi. 209 olgunun 53'ü (% 25) hafif, 106'sı (% 51) orta ve 50'si (% 24) ağır HT'lu bulundu. 77'sinde (% 37) I., 46'sında (% 22) II. derece HT saptandı. Çalışmaya alınan HT grubunda 151 (%72.2) olgudaki aile öyküsü sağlıklı gruptaki 39 (%34.2) bireyden yüksek (P<000) bulundu. Her iki grubun ve aile öyküsü, olan,olmayanların verileri **Tablo 1'**dedir. Gruplar arasında yaş ve cins, GFR, SKr, Hb, Na⁺, K⁺ değerleri farksız bulundu. Kontrol gruba göre, HT'lulardaki Alb düşük; VKİ, AKŞ, insülin, C-peptid, leptin, UA ve TG belirgin, TK anlamsız yüksek, HDL ve LDL farksız bulundu. Aile öyküsü (+) HT'lularda SKB ve DKB daha yüksek bulundu. Kontrol grubla birlikte alındığında aile öyküsü (+) olanlarda SKB (150.6±20 ile 136.5±25) ve DKB (95.5±U ile 87.6±13) yüksekliğine ek olarak (P<000), C-peptid (2.57±0.94 ile 2.33±1.1) ve UA (4.15±1.3 ile 3.82±1.1) yüksek bulundu (p<.05). Her iki gruptaki K ve E ile aynı cinslerin değerlerinin karşılaştırmaları **Tablo 2'**dedir. Sağlıklı E'lere göre K'larda KB değerleri, Hb, C-peptid, SKr, UA, TK, TG ve LDL düşük, HDL yüksekti. HT

Tablo 1 : Kontrol-HT ve HT'lu Grupta Aile Öyküsüne Göre Karşılaştırmalar.

Parametreler	HT Grubu n:209	P	Kontrol n:114	Ailede HT(+) n:151(%72)	P	Ailede HT (-) n:58 (%28)
Yaş / yıl	48.3 + 8.8	.090	46.6 + 8.6	47.7 ± 8.4	.116	50 ± 9
Cins Kd / Er	150/59	.111	72/42	119/44	.455	31/15
VKİ kg /m2	28.8 ± 3.6	.000	27.3+3.6	28.9 ± 3.5	.589	28.6 ± 4.1
SKB,mmHg	160 ± 14	.000	119 ± 8	158 ± 14	.002	166+ 14
DKB mm Hg	100 ± 8	.000	78 ± 5	100 ± 8	.011	103 ± 8
GFR, ml/dk	106± 198	.211	103 1 15	105 ± 18	.067	111 ± 21
SKr mg/dl	.85 ± .16	.179	.83+ .01	.85 + .16	.091	.89 ± 16
Hb g /di	13.5+1.2	.396	13.3 ± 1.7	13.5 ± 1.2	.917	13.5 ± 1.3
Na+, mEq/L	143 ± 2.7	.393	143+2.6	143 + 2.6	.377	143 ± 2.9
K+, mEq/L	4.4 + .4	.145	4.45 ± .3	4.40 + .40	.753	4.38 ± .32
Alb. g / di	4.5 + .5	.024	4,61 ± .5	4.5 ± .5	.736	4.5 ± .5
AKŞ mg / di	91 ± 13	.021	87 ± 15	90 ± 13	.689	91 ± 14
İnsülin mU/ml	23.5 ± 10.3	.002	19.8 + 8.7	23.3+9.9	.624	24.3 ± 11.8
C peptit ng/ml	2.66 ± 1.06	.000	2.22 ± .86	2.66 ± .96	.993	2.66 ± 1.40
Leptin ng/ml	29.1 ± 13.5	.006	24.6 ± 10.9	29.5 + 13.3	.518	27.8 ± 14.3
UA mg / di	4.32+ 1.3	.000	3.48 ± .8	4.33 ± 1.32	.965	4.34+1.18
TK mg / di	210 + 45	.051	200 ± 40	209 + 45	.707	212 ± 44
TG mg / di	164 + 82	.000	129 ± 59	163 + 810	.565	171 ± 86
HDL mg / di	39 ± 8.6	.465	40 ± 8.7	39.2 ± 8.3	.657	38.5 ± 10.1
LDL mg / di	137 ± 43	.389	133 ± 36	137 ± 44	.966	138 ± 42

Tablo 2 : HT ve Kontrol Grubu Kadın ve Erkek Değerleri Karşılaştırmaları.

Parametre	HTK n: 150	P	HTE n:59	Kontrol K n:72	P	Kontrol E n:42
Ailede HT	119; % 79.3	NS	44; % 74.6	29, % 40.3	.074	10, % 23.8
Yaş	47.3 + 8.0	.009	50.8+9.5	47.1 ± 8.6	NS	45.7 ± 8.6
VKİ	29.0 ± 3.6**	NS	28.2 + 3.3*	27.6 ± 3.9	NS	26.7 ± 2.9
SKB	160+15	NS	160 + 9	118 ± 9	.011	122 ± 7
DKB	100 ± 8	NS	101 ± 8	77 ± 6	.002	80 ± 4
Hb	13.1 ± 1.1**	.000	13.3 ± 1.7	12.6 ± 1.4	.000	14.7 ± 1.2
AKŞ	90 ± 14	NS	91 ± 12*	88 + 14	NS	86+ 14
İnsülin	23.4 ± 10.1*	NS	23.8 ± 10.1*	20.1 ± 8.8	NS	19.4 ± 8.8
C peptit	2.58 ± 0.95***	NS	2.86 ± .96	2.08 ± 0.7	.046	2.45 ± 1.1
Leptin	29.7+ 14.2**	NS	27.6+ 11.7	24.7 ± 10.5	NS	24.9 ± 11.6
SKr	0.81±0.13	.000	0.96±0.16**	0.81*0.11	.009	0.87+0.13
UA	3.97 ± 1.1 ***	.000	5.23 ± 1.3***	3.18 ± .6	.000	3.99 ± .8
TK	210 ± 46**	NS	209 ± 42	192 ± 37	.008	213+43
TG	149 ± 66***	.000	203 ± 103**	114 ± 44	.000	156 ± 71
HDL	40 ± 8.8	.001	36 ± 7.5	42 ± 8.4	.001	36 + 8.1
LDL	140 + 45*	NS	131 ± 38	126 + 33	.006	145 ± 38

Kontrol ve HT aynı cins, P=*.05, * < 01, *** < .000

ubundaki K'larda fark azalarak yaş, Hb, SKr, UA, TG düşük, HDL yüksek bulundu. HT grubunda sigara içen 50 (%24) HT'lunun, içmeyenlere göre Hb (14.4±1.2 ve 13.2±1.6 gr/dl) ve (P<.001) UA (4.2±1.3 ve 3.4±0.8 mg/dl) yüksekliği (P<.005), kontrol grubundaki (3.30.8 ve 3.70.8) farktan (P<.05) daha belirgin bulundu.

HT grubunda, değişkenlerarası ilişki incelemesinde; insülin ile VKİ (r=340), Hb (r=310), TK (r=205), leptin (r=447), SKB (r=.181); c-peptid ile AKŞ (r=.200), VKİ (r=.214), SKB (r=.160), insülin (r=.562); leptin ile VKİ (r=.510), SKB (r=246), DKB (r=.206); UA ile DKB (r=.142), TK (r=.147), TG (r=.162), SKr (r=.271), Hb (r=.342), HDL (r=-148) VKİ ile SKB ve AKŞ (r=.144, .205) arasında ilişki bulundu. HT grubun C-peptid, insülin ve leptin değerlerinin VKİ ve DSÖ sınıflamasına göre karşılaştırılması (ANOVA) **Tablo 3**'tedir. KB'nın çok değişkenli olmasından, adimsal (stepwise) lojistik regresyonla kestiricilerin belirlenmesi için yapılan araştırmada DKB için kategorik değişkenlere dayalı model elde edilememiş, önemli sayısal değerlerde; Odds katsayıları güven aralığının l'i içermesi nedeniyle işler biyomatematik bağıntı bulunmadı.

TARTIŞMA

Hipertansiyonda, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hiperlipideminin oluşturduğu metabolik bozukluğa sıklıkla eşlik eden (1,2) obezite, RAS ve sempatik uyarılma ile hücre dışı sıvıyı artırarak KB'nı yükseltir (15). İnsülinin etkisine karşı direnç oluşumunda önemli rol alır (16). İnsülin direnci ile lipoproteinlerin hepatik salınımı artar, lipoprotein lipaz aktivasyon azalması ile hidrolizasyonu azalır. Serbest yağ asitleri, düşük yoğunluklu lipoprotein TG ve oksitlenmiş LDL kanda artar (17,18). İnsülin direnci ile artmış olan insülin, sempatik uyarı ve Na⁺ tutulumunu artırarak KB'nı yükseltir (19). İnsülin direnci ile kanda artan leptinin etkisine karşı direnç oluşarak; natriüretik, yağ asitlerini oksitleyici ve insüline karşı koyucu etkisi

zayıflar, vücut yağ kitlesi artar (12). Artmış leptin, renal sempatik uyarı ile KB yükselmesine katkıda bulunur (20). Obez olmayan HT'lularda da insülin direnci ve leptin artışının gözlenmesi, obezite dışındaki bireysel ve çevresel etmenlerin KB yükselmesinde yer aldığını göstermektedir (8).

Çalışmamıza alınan her iki grupta yaş-cins farksız, kontrol grubu açık obez sınırında olduğu halde, HT grubu açık obez ve AKŞ, insülin, C-peptid, leptin, UA ve TG değerleri aterojenik yatkınlığı düşündürecek derecede yüksektir (21). Hipertansif grup aile öyküsünün yüksek olmasına karşın (5), ailede HT öyküsü olanların değerlerinin KB artışı dışında farklılık göstermemesi, yaşam biçiminden etkilenen obezitenin, genetik yatkınlığı olanlardaki HT gelişmesinde önemli rol aldığını düşündürmektedir. İnsülin salınımı ile ilişkili olan C-peptid ve insülin, leptin artışı, HT'daki obezite katkılı insülin direncinden kaynaklanmış olabilir (5,7,22). HT'lulara benzer biçimde kontrol grubundaki VKİ l'e göre IH'te C-peptid (1.86.8, 2.46.8, p<0.05), insülin (15.67, 23.98, p<.005), leptinin (**19.411,26.610**, p<.000) yüksek olması, leptinin VKİ ile ilişkisi ve HT'lularda her üçünün VKİ ile doğrusal (+) ilişkili olması, obesitenin etkinliğinin göstergeleridir (3,9,15). Evre III HT'daki bu üç göstergenin yüksekliği, metabolik etmenlerle KB ilişkisinin bulgusudur (3,16,17). HT'da UA yüksekliği, purin metabolit artışından veya voltaja bağımlı-anyon değişimli renal tübüler UA atılım bozukluğundan (23) ve özellikle erken evrelerde oluşan vasküler değişikliklere bağlı intra-renal vazokonstriksiyon kaynaklı olabilir (24). VKİ farklı olmadığı halde, HT'lu erkeklerdeki UA yüksekliği, androjen hormon artışından kaynaklanabilir (25). Her iki grup E'lerde SKr yüksekliği adale kitlesi farkındandır. Hastalardaki metabolik bozukluğun aile öyküsü ile belirgin ilişki göstermemesi, kısa süreli diyetle tuz azaltılması ile serum Na⁺ değerinde anlamlı derecede, KB değerlerinde kayda değer düşme gözlenmesi, sigara içenlerdeki Hb ve UA yüksekliği, HT'daki genetik yatkınlığın yanısıra, metabolik

Tablo 3 : HT Grubunda VKİ ve KB Sınıflamasına Göre Değerlerin Karşılaştırılması.

Parametre	DSÖ (I,II,III) Göre ANOVA	VKİ (I,n,III) Göre ANOVA
İnsülin	23.1 ± 8.1; 22.1 ± 10.2; 27.2 ± 11.8 F=3.583, p=030; 2. ve 3 farklı	17.9 ± 7.6; 21.9 ± 10.3; 27.5 ± 9.2 F=10.974, p=000; her 3'ü farklı
C-peptid	• 2.60+ .81; 2.52+ 1.02; 3.02+1.30 F=3.134, p=046; 2. ve 3. farklı	2.32 ± .83; 2.61 ± 1.15; 2.84+ 1.02 F =2.347, p=099, farksız
Leptin	27.1 ± 12.5; 27.7 ± 13.2,33.7 ± 14.5 F=3.158, p=045; 1. ve 2., 3.'den farklı	20.2 ± 11.4; 25.2 + 11.5; 37.2 ± 12.0 F =25.262, p=000; her 3'ü farklı

bozukluğa yol açan heterojenik etmenlerin varlığının göstergeleridir (26). Kontrol grubuna göre hasta grubundaki anlamsız TK, belirgin TG artışı (27,28) yanında, K hastalarda TG düşük, HDL yüksek olmakla birlikte, kontrol grubundakilere göre metabolik bozukluğun daha belirgin olduğu gözlemlendi. Renal etkilenmeye daha yatkın olduğunu rapor etmiş olduğumuz (29), VKİ değeri anlamsız derecede yüksek ve çoğunluğu ev kadını olan hastalarımızda, yaşam ve beslenme şeklinin lipid ve metabolik bozukta etkili olduğunu düşündürmüştür (26). Aile öyküsü ile aterojenik lipid artışının olmayışı, çalışmamızdaki her iki grubun lipid profilinin, ülkemizdeki altı bölgede 9 bin kişide yapılmış olan Türk Kalp Çalışmasındaki, diyetle hayvansal ürünlerin fazla olduğu ve özellikle VKİ'nin yüksek bulunduğu bölgelerdeki (Trabzon, Kayseri) bulgularla uygunluk göstermesi, düşüncemizi desteklemektedir (30).

Çalışmamıza alınan Trakya Bölgesi'ndeki HT'lularda ailede HT öyküsünün yüksek olmasının yanında; AKŞ, insulin, C-peptid, leptin, TG ve UA değerlerinde belirgin derecede artma, erkeklerde aterojenik lipid profili ile SKr, UA artışı, hipertansif kadınlarda metabolik bozukluğun daha belirgin olduğu gözlemlendi. Bulgularımız, çoğunluğu ev kadını olan hastalarımızdaki genetik yatkınlıkla gelişen HT'da, aterojeneze eğilimin artışı düşündürülecek şekilde, metabolik bozukluk oluştuğunu, yaşam ve beslenme biçiminin HT gelişimi ve metabolik bozuklukta etkili olduğunu; yaşam şeklinin düzenlenmesi ile bu olumsuzlukların önemli ölçüde azaltılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
2. Kaplan NM. The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520
3. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, De Carli S, Bartoli E. Hypertension and abnormalities of carbohydrate metabolism possible role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1997; 19: 678-682
4. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987; 317:350-357
5. Grandi AM, Gaudio G, Fachinetti A et al. Hyperinsulinemia, family history of hypertension, and essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 732-738
6. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: The clinical spectrum. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:193-232
7. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immoreactive-Leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Eng J Med* 1996; 334: 292-295
8. Agata J, Masuda A, Takada M, et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *AmJHypertens* 1997; 10: 1171-1174
9. Hirose H, Sato I, Tsujioka M, Mori M, Kowabe H, Saruta T. The obese gene product, leptin; possible role in obesity related hypertension in adolescents. *J Hypertens* 1998; 16: 2007-2012
10. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432
11. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans: Identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/sa rat mutations. *Diabetes* 1996; 19:992-994
12. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 988-991
13. Ceddia RB, William Jr WN, Lima FB, Carpinelli AR, Curi R. Pivotal role of leptin in insulin effects. *Braz J Med Res* 1998; 31: 715-722
14. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31(ipt 2): 409-414
15. Reisin E, Messerli FH. Obesity-related hypertension: mechanisms, cardiovascular risks, and heredity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 67-71
16. van Lenthe FJ, van Mechelen W, Kemper HCG, Twisk JWR. Association of a central pattern of body fat with blood pressure and lipoproteins from adolescence into adulthood. *Am J Epidemiol* 1998;147:686-693
17. Endre T, Mattiasson I, Berglund G, Hulthen UL. Insulin and renal sodium retention in hypertension-prone men. *Hypertension* 1994; 23: 313-319
18. Sharma K, Considine RV. The ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 1998; 53: 1483-7
19. Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonkinetic diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31: 903-910
20. Trevor OJ, Dorothy BJ, Margaret B et al. Plasma insulin and lipoprotein concentrations: An atherogenic associations? *Am J Epidemiol* 1983; 118:326-337
21. Chen CH, Tsai ST, Cluang JH et al. Population-based study of insulin, C-peptide, and blood pressure in Chinese with normal glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995;76:585-588
22. Weigle DS, Hutson AM, Kramer JM et al. Leptin does not fully account for the satiety activity of adiposa tissue-conditioned medium. *Am J Physiol* 1998; 275: R976-R985

23. Lemne C, Hamsten A, Karpe F, Nilsson-Ehle P, de Faire U. Dyslipoproteinemic changes in borderline hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 605-610
24. Islam AHMV, Yamashita S, Katoni K et al. Fasting plasma insulin levels is an important risk factor for the development of complications in Japanese obese children-results from a cross-sectional and longitudinal study. *Metabolism* 1995; 44: 478-485
25. Lithell H. Hypertension and hyperlipidemia. *Am J Hypertens* 1993; 6: 303S-308S
26. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suare DH, Arstimino GG. Serum uric acid in essential hypertension: An Indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-821
27. Mohles RW, Palaoğlu KE, Atak Z et al. Turkish heart study: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839-861
28. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk: Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA* 1990; 264: 354-358
29. Şen S, Çeçen Ş, Sevinir Ş, Çiftçi Ş, Çiftçi Ş. Esansiyel Hipertansiyonda erken evre renal etkilenme göstergeleri. *Türk Nefroloji Diyaliz Transplant* 1999; 8: 147-151
30. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease. A review of current human obesity and disease of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680