

# Esansiyel Hipertansif Hastalarda Serum Leptin Seviyesi ve Endotel Fonksiyonu Arasındaki İlişki

## *Relation Between Endothelial Function and Leptin Level in Essential Hypertensive Patients*

Hüseyin Koçak<sup>1</sup>, Dilek Yavuz<sup>2</sup>, Ersan Altun<sup>3</sup>, Önder Şirikçi<sup>4</sup>, Serhan Tuğlular<sup>5</sup>, Emel Akoğlu<sup>5</sup>, Çetin Özener<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bölümü, Antalya

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bölümü, İstanbul

<sup>3</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul

<sup>4</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, İstanbul

<sup>5</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul

### ÖZET

İnsülin direnci ve sempatik aktivasyon esansiyel hipertansiyon patogenezinde rol oynamaktadır. Esansiyel hipertansif hastalarda sempatik aktivasyon varlığı farklı yöntemlerle gösterilmiştir. Başlıca yağ dokusunda sentezlenen leptinin de sempatik aktivasyona yol açarak esansiyel hipertansiyon patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca leptin, endotel hücrelerinden serbest oksijen radikali oluşturarak oksidatif stres oluşumuna neden olabilmektedir. Hem oksidatif stres hem de sempatik aktivasyon endotele bağlı dilatasyonun bozulması olarak tanımlanan ve esansiyel hipertansiyon hastalarında görülen endotel disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Bu bilgilerin ışığında, bu çalışmada, esansiyel hipertansif hastalarda serum leptin seviyesi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 35 esansiyel hipertansiyon hastası (yaş: 44.2±7.1, erkek/kadın: 19/16) ve demografik özellikleri benzer 38 sağlıklı kontrol (yaş: 44.8±5.6, erkek/kadın: 20/18) dahil edildi. Hastaların endotel fonksiyonları daha önce Celermajer ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde ultrasonografik ölçümle değerlendirildi. Serum leptin seviyesi hasta ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırıldığında her iki grup arasında fark bulunmamaktaydı (3.86±4.4, 3.01±3.2 p>0.05). Endotel fonksiyonunun göstergesi olan akıma bağlı dilatasyon, hipertansif grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış bulundu (%5.2±3.2'ye karşı %12.7±3.6 p<0.001).

### ABSTRACT

Insulin resistance and sympathetic activation are shown to play a role in the pathogenesis of essential hypertension. The role of sympathetic activation in essential hypertension has been documented by a variety of techniques. It has been known that leptin, produced by mainly adipose tissue, play a role in the pathogenesis of hypertension by causing sympathetic activation. Besides that, leptin may cause oxidative stress in endothelial cells by inducing free oxygen radicals. Both oxidative stress and sympathetic activation may be a cause of endothelial dysfunction, described as an impairment of endothelium-dependent vasodilatation, seen also in essential hypertensive patients. In view of these data, in this study we aimed to investigate a relation between endothelium-dependent dilatation and leptin in patients with essential hypertension.

Thirty-five patients with essential hypertension (age: 44.2±7.1, male/female: 19/16) and age and gender matched 38 healthy controls (age:44.8 ± 5.6, male/female:20/18) were included in this study. The measurements of endothelial function were done by ultrasonography described by Celermajer et al. Serum leptin levels did not differ significantly between the two groups (3.86±4.4, 3.01±3.2 p>0.05). Flow and nitrate mediated dilatation were found to be reduced in hypertensive group when compared to control group. Flow mediated dilatation: 5.2±3.2 vs 12.7±3.6, p<0.001; nitrate mediated dilatation: 17.2±5.8 vs 22.4±5.5, p<0.001. Although there were positive relation of leptin with body mass index and adipose tissue

**Yazışma Adresi:** Dr. Hüseyin Koçak

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bölümü

Arapsuyu 07070 Antalya

**Tel :** 0 (312) 310 30 30/3029-3114-3322

**E-posta :** hkocak@akdeniz.edu.tr

Aynı zamanda hipertansif hasta grubunda nitrata bağlı dilatasyon da sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (%17.2±5.8'ye karşı %22.4±5.5 p<0.001). Leptinin vücut kitle indeksi VKI (kg/m<sup>2</sup>), yağ miktarı (kg) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişkisi bulunmasına rağmen (sırasıyla; r=0.47 ve r=0.50, p<0.01), akıma bağlı dilatasyonla ve nitrata bağlı dilatasyonla ilişkisi bulunmamaktaydı (sırasıyla r=-0.042 ve r=-0.038, p>0.05).

Sonuç olarak, esansiyel hipertansif hastalar endotel disfonksiyonuyla karakterize olup, serum leptin seviyesi ile endotel fonksiyonu seviyesi arasında ilişki bulunmamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** hipertansiyon, leptin ve endotel fonksiyonu

mass (respectively; r=0.47 ve r=0.50, p<0.01), there were no relation between leptin and flow and nitrate mediated dilatation (r=-0.042 r=-0.038, p>0.05). As a conclusions; essential hypertensive patients were characterized by endothelial dysfunction. In addition, there was no relation between leptin and endothelial function in essential hypertensive patients.

**Keywords:** hypertension, leptin, endothelial function

2006;15 (4) 207-212

## Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olan hipertansiyon toplumda sık görülmektedir (1). Hipertansiyon, komplikasyonlarla seyreden bir hastalık olup bu komplikasyonlar genel olarak iki kısmada incelenmektedir. Aterotrombotik inme, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı ise hipertansiyonun aterosklerotik komplikasyonlarını oluşturmaktadır (2). Ateroskleroz sürecinin erken evresinde oluşan endotel disfonksiyonu, genel terim itibarıyla endotelin fonksiyonel özelliklerinin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Bu genel ifadenin yanı sıra endotel disfonksiyonu, daha çok vasküler dilatasyondaki bozulmayı anlatmak için kullanılmaktadır. Endotel disfonksiyonu birçok yöntemle tespit edilebilmektedir. Bu yöntemler arasında girişimsel olmayan endotelin iskemiye verdiği cevabın ultrasonografik ölçümle değerlendirildiği yöntem de bulunmaktadır (3). Çeşitli hastalıklarda görülen endotel disfonksiyonu, esansiyel hipertansiyon hastalarında da görülmektedir (4). Esansiyel hipertansiyon hastalarında endotel disfonksiyonu nedenleri arasında nitrik oksit yapımının azalması ve reaktif oksijen türlerine bağlı artmış oksidatif stres yer almaktadır (3). Bunun yanı sıra, sempatik sinir sistemi aktivasyonu da endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (5). Birçok faktör kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (6). Esansiyel hipertansiyon patogenezinde rol oynayan faktörler arasında sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu ve insülin direnci de yer almaktadır (7,8). Esansiyel hipertansiyon hastalarında yapılan birçok teknikte SSS aktivasyonu tespit edilmiştir (9). İnsülin direncinde birçok mekanizma kan basıncının yükselmesine neden olabilmektedir. Bu mekanizmalardan biri de SSS aktivasyonudur

(10). İnsülin direncinin ise vücuttaki yağ dokusu miktarı ve dağılım biçimi ile pozitif bir ilişkisi bulunmaktadır (11). Son zamanlarda yağ dokusunun sadece enerji rezervinin depolandığı bir organ olmadığı, bir endokrin organı gibi davrandığı ortaya çıkmıştır. Yağ dokusundan birçok mediatör salgılanmaktadır, bunlardan biri de leptin molekülüdür (12). Leptin, 167 aminoasidden oluşan bir proteindir. Başlıca yağ hücrelerinden sentezlenmekte olup, temel olarak yiyecek alımı ve enerji dengesi üzerinde etkisi bulunmaktadır (13). Leptinin merkezi etkilerinin yanında periferik etkileri de bulunmaktadır. Endotel hücrelerinde de reseptörü bulunan leptin, bu hücrelerde oksijen radikali üretimine sebep olabilmektedir (14). Bunun yanı sıra SSS aktivasyonuna yol açtığı hayvan çalışmalarında ortaya konulmuştur (15). Ayrıca, yapılan klinik çalışmada kan basıncı ile leptin arasında bir ilişki gösterilmiştir (16). Biz bu çalışmada, SSS aktivasyonu ve oksijen radikali oluşturabilen leptinin, ki SSS ve oksijen radikali endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda endotel fonksiyonu ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaç edindik.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniği ve Hipertansiyon Polikliniği'nin katılımıyla yapıldı. Çalışmaya, yeni tanı konulmuş esansiyel hipertansiyonu olan veya daha önce esansiyel hipertansiyon tanısı alıp son bir aydır antihipertansif ilaç kullanmayan 35 hasta (Hipertansiyon grubu) ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 38 normotansif sağlıklı gönüllü (Kontrol grubu) dahil edildi. Esansiyel hipertansiyon tanısı için Hipertansiyon Ortak Ulusal Kongresi altıncı raporunun (JNC-

VII) esasları alındı (17). Çalışmaya alınan bireylerin kan basıncı, boy, kilo ölçümleri yapıldıktan sonra 12 saatlik açlık sonrasında alınan kan örneklerinden, açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), LDL (düşük dansiteli lipoprotein), trigiliseridden oluşan biyokimya tetkikleri incelendi. Bununla birlikte, vücuttaki yağ miktarı ve yağ yüzdesi biyoelektrik impedans yöntemi (Bodystat) kullanılarak tespit edildi. Biyoelektrik impedans yöntemi, yağ miktarı tayininde geçerliliği kabul edilmiş bir yöntemdir (18). Serum leptin seviyesinin tespiti için hipertansiyon ve kontrol grubundaki her bireyden kuru tüpe 10 ml venöz kan örnekleri alındı. Tüm örnekler önkol brakial venden vakumlu tüplere bir seferde alındı. Alınan kan örnekleri 10 dakika süreyle 5000 devir/dakikada sentrifuje edilerek serumların ayrışması sağlandı. Ayrılan serum örnekleri ise -200°C'ta saklandı. Bu işlemler yapıldıktan sonra aynı gün Doppler USG'nin kullanıldığı bir teknikte endotel fonksiyonları değerlendirildi. Gruplardaki bireylerin hangi gruptan olduğu maskelenerek Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD'de görevli daha önce deneyimi olan uzman doktor tarafından Doppler USG ile endotel fonksiyonu değerlendirildi. Bu değerlendirmede aşağıda tarif edilen Celermajer ve arkadaşlarının uyguladıkları yöntemin esasları uygulandı (19). Çalışmaya katılanların endotel fonksiyonu sırtüstü yatar pozisyondayken değerlendirildi. İlk olarak Doppler USG ile dirsek ön yüzünün 2-15 cm yukarısında bulunan brakial arter tespit edildi. On dakikalık dinlenme bölümünden sonra brakial arterin çapı ve brakial arterin kan akım hızı kaydedildi. Sonrasında tansiyon aletinin manşonu brakial arterin tespit edildiği ön kola sarılıp 300 mmHg'ya kadar şişirilerek 4.5 dakika bekletildikten sonra aniden indirilerek 45-60 saniye arasında ikinci kez arter çapı ve akım hızı kaydedildi. On beş da-

kika dinlenmeden sonra arterin çapı tekrar ölçülerek 400 mikrogram sublingual gliseril trinitrat (GTN) sprey uygulandı. İlaç uygulamasından 3-4 dakika sonrası son kez arterin çapı ölçüldü. Tansiyon aletinin manşonu indirildikten 45-60 sn sonra ölçülen arterin çapı ile ilk dinlenmede ölçülen arterin çapı arasındaki fark yüzde olarak hesaplanarak akıma bağlı dilatasyon değeri olarak kaydedildi. GTN sublingual verildikten 3-4 dakika sonra ölçülen arterin çapı ile ikinci dinlenmede ölçülen arterin çapı arasındaki fark ise yüzde olarak hesaplanarak GTN'ye bağlı dilatasyon olarak kaydedildi. Alınan serum örneklerinden, Biyokimya ABD tarafından EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) yöntemini kullanan ticari bir kit ile (BIOSOURCE LEPTİN EASIA kit, Biosource Europe S.A., Belgium) serum leptin miktarı incelenmiştir.

### İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ANNOVA, iki grup karşılaştırılmasında Wilcoxon rank signed test kullanıldı. Parametreler arası ilişkiyi saptamada Spearman Korelasyon Analizi uygulandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±SD olarak gösterilerek, %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

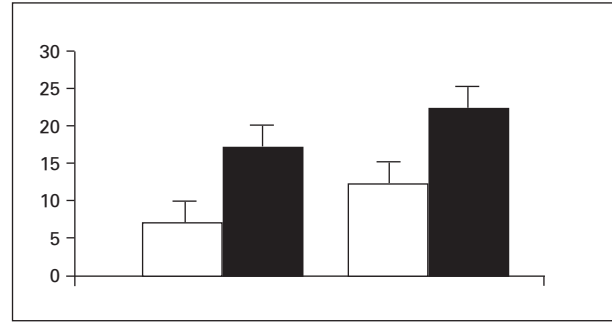
### Bulgular

Çalışmaya, 35 esansiyel hipertansiyon hastası (Hipertansiyon grubu) ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 38 sağlıklı gönüllü denek (Kontrol grubu) olmak üzere 73 olgu dahil edilmiştir. Çalışma; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi ta-

**Tablo I. Çalışma gruplarının demografik özellikleri**

	Hipertansiyon grubu	Kontrol grubu	p
Denek sayısı	35	38	
Yaş (yıl)	44.2±7.1	44.8±5.6	p>0.05
Cinsiyet (K/E)	16/19	18/20	p>0.05
Hipertansiyon süresi (ay)	10.30±2.95	-	-
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25.6±2.8	26.1±2.0	p>0.05
Yağ miktarı (kg)	21.7±6.7	21.9±7.2	p>0.05

rafından onaylanmış olup, çalışmaya katılan her bireyden yazılı onay alınmıştır. Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hipertansif grup ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, yağ miktarı benzer bulunmuştur. (Tablo I,  $p>0.05$ ). Hipertansiyon ve kontrol grubunun klinik parametreleri incelendiğinde; hipertansiyon grubunda sistolik ( $p<0.001$ ) ve diyastolik kan basınçları ( $p<0.001$ ) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo II). Akıma bağlı dilatasyon olarak değerlendirilen endotel fonksiyonu esansiyel hipertansif grupta ( $5.2\pm 3.2$ ) kontrol grubuna ( $12.7\pm 3.6$ ) oranla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo II, Şekil 1,  $p<0.001$ ). Nitrat ile indüklenen ve endotele bağlı olmayan vazodilatasyon (GTN'ye bağlı dilatasyon) hipertansiyon grubunda ( $17.2\pm 5.8$ ) kontrol grubuna ( $22.4\pm 5.5$ ) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo II, Şekil 1,  $p<0.001$ ). Tüm hipertansif hastaların ve kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin; leptin, açlık kan şekeri (AKŞ), kolesterol, trigliserid (TGL), Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL)'den oluşan biyokimya parametreleri karşılaştırıldığında hipertansif ve normotensif denekler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo III). Yapılan korelasyon analizinde leptinin, vücut kitle indeksi VKi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), yağ miktarı (kg) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişkisi bulunmasına rağmen (sırasıyla;  $r=0.47$  ve  $r=0.50$ ,



Şekil 1. Çalışma gruplarında endotele bağlı olan (FMD) ve olmayan (GTN) arteriyel dilatasyon ölçümleri.

$p<0.01$ ), leptinin FMD ve GTN'ye bağlı dilatasyonla bir ilişkisi bulunmamaktaydı (sırasıyla  $r=-0.042$  ve  $r=-0.038$ ,  $p>0.05$ ).

### Tartışma

Bu çalışmada endotel fonksiyonu belirteci olarak kullanılan akıma bağlı dilatasyonun (endotele bağlı dilatasyonun), esansiyel hipertansif hastalarda sağlıklı gönüllülere göre azaldığı gösterilmiştir ( $5.2\pm 3.2$ 'ye karşı  $12.7\pm 3.6$   $p<0.001$ ). Bu veri, esansiyel hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu bulunduğunu göstermektedir ve literatürdeki veriler ile de uyumludur (4,20). Panza ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları çalışmada; esansiyel hipertansiyon hastalarında endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 18 esansiyel hi-

Tablo II. Hipertansiyon ve kontrol grubunun klinik parametreleri

	Hipertansiyon	Kontrol	p
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	154.5±7.2	114.7±11.5	$p<0.001$
Diyastolik kan basıncı (mm/Hg)	105.5±11.5	82.3±5.6	$p<0.001$
Akıma bağlı dilatasyon (%)	5.2±3.2	12.7±3.6	$p<0.001$
GTN'ye bağlı dilatasyon (%)	17.2±5.8	22.4±5.5	$p<0.001$

Tablo III. Hipertansiyon ve kontrol grubunun biyokimya parametreleri

	Hipertansiyon	Kontrol	p
Leptin (ng/ml)	3.86±4.4	3.01±3.2	$p>0.05$
Kolesterol(mg/dl)	184.2±13.6	177.9±17	$p>0.05$
HDL (mg/dl)	41.2±7.09	40.1±6.89	$p>0.05$
LDL(mg/dl)	120.7±21.7	115±22.6	$p>0.05$
TGL(mg/dl)	134.3±56	133.5±40.9	$p>0.05$
Açlık kan şekeri (mg/dl)	84.1±14.8	82.2±9.4	$p>0.05$

pertansif hasta ile 18 sağlıklı gönüllünün endotel fonksiyonu pletismografi ve intraarterial kan akım ölçümü yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda esansiyel hipertansiyon hastalarında kontrol grubuna göre asetilkoline yanıt olarak oluşan vazodilatasyonun azalmış olduğu gösterilmiştir (21). Bu çalışmada elde edilen diğer bir sonuç ise esansiyel hipertansiyon hastalarında endotele bağlı olmayan dilatasyonun da (GTN'ye bağlı dilatasyon) sağlıklı gönüllülere göre azalmış olmasıdır (%17.2±5.8'ye karşı %22.4±5.5 p<0.001). Bu gözlem Bogomir ve ekibinin yaptıkları çalışmanın verileriyle uyumludur. Bu çalışmada, 46 esansiyel hipertansiyon hastası, 44 sağlıklı gönüllü ve ailesinde hipertansiyon öyküsü olan 41 normotansif genç sağlıklı bireyin Doppler USG ile endotel fonksiyonu değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda akıma bağlı dilatasyonun sağlıklı gönüllülere göre diğer iki grupta azaldığı ve ayrıca endotele bağlı olmayan dilatasyonun ise esansiyel hipertansiyon hastalarında sağlıklı gönüllülere göre azaldığı gösterilmiştir (22). Ancak esansiyel hipertansif hastalarda yapılan çalışmaların birçoğunda da GTN'ye bağlı dilatasyonda (endotele bağlı olmayan dilatasyon) anormallik izlenmemiştir (21,23). Bizim çalışmamızda ise esansiyel hipertansiyon hastalarındaki GTN'ye bağlı dilatasyon, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. GTN'ye bağlı dilatasyonu endotelden bağımsız olarak direk olarak damar düz kas hücreleri meydana getirmektedir (19). Dolayısıyla bizim çalışmamızda hipertansiyon hastalarındaki GTN'ye bağlı azalmış dilatasyon düz kas hücrelerinin disfonksiyonunu düşündürmektedir. Çalışmamızın bir diğer sonucu ise leptinin, VKİ ve yağ miktarı ile pozitif bir korelasyonunun bulunmasıdır. Leptin başlıca yağ hücreleri tarafından sentezlendiği için VKİ ve yağ miktarıyla pozitif bir ilişkisinin bulunması beklenen bir sonuçtur ve yayınlanmış çalışmalar ile de uyumludur (24,25). Rosenbom ve ekibinin yaptıkları çalışmada toplam 67 kişinin serum leptin miktarı ve VKİ, yağ miktarı ile yağ yüzdesi ölçülerek leptin ile ilişkisine bakılmıştır. Çalışmanın sonunda her 3 parametrenin de serum leptin miktarıyla pozitif korelasyonu gösterilmesine rağmen özellikle yağ miktarının leptin ile kuvvetli pozitif bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir (26).

Bu çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda esansiyel hipertansiflerde serum leptin düzeyleri ile endotel fonksiyonu arasında direk bir ilişki bulunmamıştır. WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) çalışmasının uzantısında yapılan

çalışmada; çalışmaya dahil edilen erkek hastalardan 5 yıl içerisinde miyokard enfarktüsü geçiren erkekler vaka grubuna, geçirmeyenler ise sağlıklı kontrol grubuna alınarak risk faktörleri değerlendirilmiştir. Üç yüz yetmiş yedi erkek vaka ve 783 kontrol grubunun serum leptin seviyesi değerlendirilmiş, leptinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (27). Bu nedenle leptinin koroner arter hastalığının indirek göstergesi olan endotel disfonksiyonu ile olası indirek ilişkisi ihmal edilemez. Çalışmaya toplam 38 esansiyel hipertansiyon hastası dahil edilmiştir. Leptinin özellikle erkek hastalardaki esansiyel hipertansiyon patogenezinde rol oynadığı göz önüne alındığında sadece 19 erkek esansiyel hipertansiyon hastasının serum leptin seviyesi ve endotel fonksiyonu değerlendirilmiştir. Bu sayı ilişkiyi göstermek için yetersiz olabilir. Leptin ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi daha iyi ortaya çıkarmak için özellikle erkek esansiyel hipertansiyon hastalarında prospektif, SSS aktivasyonunun ve oksidatif stresin laboratuvarında değerlendirildiği ve sayıca çok fazla hastanın kabul edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Kannel WB, Neaton JD, Wentford JD et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT (Multiple risk factor intervention trial). *Am Heart J* 1986;112:825-836.
2. Smith Wm. Treatment of mild hypertension results of ten years intervention trial. *Circ Res* 1977;40 (suppl 1):98-105.
3. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *Journal of the American College of Cardiology* 1999;34:631-638.
4. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L. Effect of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction. *Drugs* 2002;62(2):265-284.
5. Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek K et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow mediated dilatation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:683-688.
6. Sever PS. The heterogeneity of hypertension: why doesn't every patient respond to every antihypertensive drug. *J Hum Hypertens* 1995;Suppl 2:S33-S36.
7. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C et al. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. *Hypertension* 1999;34:724-788.
8. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987;317:350-357.
9. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *Journal of Hypertension* 1999;17:719-734.
10. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-718.
11. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. Relation of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic

- profile in premenopausal women. *Metabolism* 1984;36:68-75.
12. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinol Metab* 2002;13:18-23.
  13. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
  14. Wolf G, Chen S, Han DC et al. Leptin and renal disease. *AJKD* 2002;39:1-11.
  15. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA. Receptor mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997;100:270-278.
  16. Agata J, Masuda A, Takada M et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1171-1174.
  17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
  18. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI et al. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four site-cross validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7-14.
  19. Celermajer DC, Soronsen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.
  20. Linder I, Kiowski W, Buhler FR et al. Indirect evidence for the release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:1762-1767.
  21. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE jr, Epstein SE. Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-27.
  22. Zizek B, Poredos P, Videcnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart* 2001;85:215-217.
  23. Iiyama K, Nagano M, Yo Y et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J* 1996;132(4):779-782.
  24. Mallamaci F, Cuzzala F, Tripepi G et al. Gender dependent differences in plasma leptin in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:914-920.
  25. Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. High Plasma leptin concentrations in hypertensive men not in hypertensive women. *J Hypertens* 1999;17:1289-1295.
  26. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3424-3427.
  27. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2001;104:3052-3056.