

# Obezite Hipertansiyonu: Renal ve Kardiyovasküler Dishomeostazda Leptinin Yükselen Rolü

## Obesity Hypertension: The Emerging Role of Leptin in Renal and Cardiovascular Dyshomeostasis: Translation

Shilpa KSHATRIYA,<sup>a</sup>  
Garry P. REAMS,<sup>b</sup>  
Robert M. SPEAR,<sup>a</sup>  
Ronald H. FREEMAN,<sup>b</sup>  
John R. DIETZ,<sup>c</sup>  
Daniel VILLARREAL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine,  
SUNY Upstate

Medical University and  
Veterans Affairs Medical  
Center, Syracuse, New York,

<sup>b</sup>Departments of Internal Medicine and  
Physiology, University of Missouri-  
Columbia, Columbia, Missouri and

<sup>c</sup>Department of Physiology,  
University of South Florida,  
Tampa, Florida, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:

Daniel VILLARREAL  
Department of Medicine,  
Division of Cardiology,  
SUNY Upstate Medical University,  
Room 6142, 750  
East Adams Street, Syracuse,  
N Y 13210 USA  
villarrd@upstate.edu

Curr Opin Nephrol Hypertens 19:72–78

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott  
Williams & Wilkins 1062-4821

**ÖZET Derlemenin amacı:** Adipoz doku diğer birçok organla uyum içinde çalışan aktif fizyolojik bir sistem olarak kabul edilmektedir. Leptin primer olarak adipoz dokuda sentezlenip ve sekrete edilen ve temel etkisi iştah ile enerji dengesi üzerine olan peptid hormonudur. Bununla birlikte son bilgiler leptinin çeşitli organ sistemleri üzerinde de pleiotropik etki gösterdiğini öne sürmektedir. Burada leptinin kardiyovasküler ve renal fizyolojik durumların yanı sıra obezite ve hipertansiyonu içeren patofizyolojik durumlardaki potansiyel rolünü inceleyeceğiz. **Son bulgular:** Giderek artan sayıdaki kanıtlar leptinin sağlıklı bireyde basınç ve hacim düzenleyici fonksiyon gösterdiğini ortaya koymaktadır; ancak obezite gibi kronik hiperleptinemi ile karakterize edilen durumlarda hipertansiyon gelişiminde patofizyolojik rol oynayabilir, ayrıca renal, vasküler ve kardiyak yapının olumsuz anlamda yeniden biçimlenmesine neden olabilir. **Özet:** Adipoz doku kardiyorenal fizyolojinin potansiyel olarak önemli bir mediatörü olarak kabul edilmelidir. Leptinin, sağlıkta ve hastalıkta, özellikle obezite ve obeziteyle ilişkili hastalıklarda, diğer endokrin ve hemodinamik sodyum-volüm düzenleyici sistemlerle ilişkisini de içeren ilave etki mekanizmalarının belirlenmesine dair daha ileri araştırmalar gereklidir. Bu bilgi leptin analogları ve leptin reseptör blokörlerinin geliştirilmesini sağlayabilir, çünkü belirli koşullarda hormonun yararlı etkileri en uygun hale getirilip zararlı etkileri minimuma indirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyak hipertrofi, diürez, hemodinamik, natriürezis, nitrik oksid

**ABSTRACT Purpose of review:** Adipose tissue is now considered to be an active physiologic system operating in concert with multiple other organs. Leptin is a peptide hormone that is primarily synthesized and secreted by adipose tissue whose principal action is the control of appetite and energy balance. However, current information suggests that leptin exerts pleiotropic effects on several organ systems. Herein, we review the potential role of leptin in cardiovascular and renal physiological conditions as well as pathophysiological situations including obesity and hypertension. **Recent findings:** Increasing evidence suggests that leptin may function as a pressure and volume-regulating factor under conditions of health; however, in situations characterized by chronic hyperleptinemia such as obesity, it may function pathophysiologically for the development of hypertension and possibly also for adverse renal, vascular and cardiac remodeling. **Summary:** Adipose tissue should be regarded as a potentially important mediator of cardiorenal physiology. Further research awaits the characterization of additional mechanisms of action of leptin, including its interface with other important endocrine and hemodynamic sodium-volume regulatory systems, in both health and disease, particularly in obesity and related comorbidities. This information could lead to the development of leptin analogues as well as leptin receptor blockers that given specific circumstances could optimize the beneficial actions of the hormone and minimize its deleterious effects.

**Key Words:** Cardiac hypertrophy, diuresis, hemodynamics, natriuresis, nitric oxide

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2010;5(2):69-76

Copyright © 2010 by Türkiye Klinikleri

**A**merika Birleşik Devletlerinde erişkin popülasyonda obezite prevalansı son otuz yıl içinde belirgin bir yükselme göstermiş ve diyabet, hipertansiyon ile kalp hastalığı insidansında artışa neden olmuştur.<sup>1,2,3\*</sup> Aslında epidemiyolojik çalışmalar hipertansiyon riskinin %65-75 oranında aşırı kiloya bağlı olduğunu göstermektedir.<sup>4,5</sup> Son zamanlarda obezite ve hipertansiyon ile ilgili yeni ve en fazla ümit vaat eden çalışma alanı bu iki patolojik durumu birbirine bağlayan adipoz doku endokrinolojisidir. Adipoz dokunun çeşitli immünmodülatörler ve biyoaktif moleküller salgılayan proliferatif bir organ olduğu aşikardır.<sup>3\*,6</sup> Bu muhtelif faktörler içinde leptin çeşitli organ sistemleri üzerinde anlamlı pleiotropik etkiler gösteren önemli bir hormon olarak öne çıkmıştır.<sup>7,8</sup>

Leptinin ilk tanımlanan majör etkisi hipotalamus üzerinde iştah inhibisyonu etkisi aracılığıyla vücut ağırlığı ve yağ birikimini, aynı zamanda metabolik hız stimülasyonu ve termogenezi kontrol edici etkisidir.<sup>9,10</sup> Bununla birlikte giderek artan sayıdaki kanıtlar leptin biyolojisinin böbrek, kalp, sempatik sinir sistemi ve sistemik damar sistemini de içine alan diğer organlara uzanabileceğini ve leptinin bu alanlarda dikkat çekici etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır.<sup>7,8,11-14</sup>

## LEPTİN RESEPTÖRLERİ BİYOLOJİSİ

*Lepr* geni ürünü leptin reseptörü genişletilmiş klas I sitokin reseptör ailesinin üyesidir ve en az altı ekleme varyantı vardır (a-f).<sup>15-19</sup> *Lepr* geni en fazla akciğer ve adipositlerde ortaya çıkarken, böbrekte orta seviyelerde, kalp, beyin, dalak, karaciğer ve kas gibi diğer dokularda izafi olarak düşük seviyelerde gözlenir.<sup>20</sup> Her ne kadar birçok periferik dokuda leptin reseptörünün ekstrasellüler etki alanı ve kısa ekleme varyantı (LRa) saptanmışsa da, uzun ekleme varyantı (LRb) adrenal bez, böbrek ve kalp gibi az sayıda organ sisteminde gösterilmiştir.<sup>20</sup> LRb Janus kinazları (tirozin kinaz ailesi) aktivasyonunu sağlayarak sinyal transdüksiyonu aktivasyonu ve transkripsiyon aktivatörü (STAT-3) fosfoinositol-3 kinaz (PI3K) ve AMP aktiflenmiş protein kinaz (AMPK) inhibisyonu aracılığıyla transkripsiyonda ilerlemeye neden olur.<sup>15-20</sup> LRa and LRb hipertrofi indüksiyonuna katılan mitojen aktiflenmiş protein

kinazı da (MAPK) stimüle edebilir.<sup>21\*\*</sup> Son olarak, sitokin sinyalleme proteini (SOCS-3) ve protein tirozin fosfataz 1b (PTB1b) supresyonu leptin sinyallemesinin negatif düzenleyicileri olarak tanımlanmışlardır.<sup>15-19</sup>

## LEPTİN VE ARTERİYAL KAN BASINCI

Leptinin hem lokal periferik etkilerle hem de hipotalamus üzerindeki merkezi aracılı etkileri aracılığıyla sempatik sinir sistemini aktive edebileceği artık iyi bilinen bir konudur.<sup>22</sup> Normal ratların serebral ventrikülleri içine direkt leptin infüzyonu ile yapılan çalışmalar ortalama arteriyal basınçta (OAB) yaklaşık %10 yavaş artış göstermiştir.<sup>13</sup> Ayrıca, son araştırmalar nukleus trakti solitariideki leptin sinyallemesinin normal ratlarda renal sempatik akımı artırdığını, fakat obez Zucker ratlarda artırmadığını, intakt leptin reseptörlerinin bu vazomotor cevapta çok önemli olduğunu göstermiştir.<sup>22</sup>

Bununla birlikte hem normotansif hem de hipertansif ratlarda gerçekleştirilen diğer çalışmalarda<sup>12,14,23</sup> akut sistemik leptin uygulamasının sempatik sinir sisteminde periferik aktivasyona neden olurken OAB'ta artışa neden olmadığını belirtmek gerekir. Bu durum karşı düzenleyici vazodilatör mekanizmaların simultane lokal aktivasyonu olasılığını artırmaktadır.<sup>14,24,25</sup> İn-vitro çalışmalar Wistar-Kyoto ratlarının aort halkasında doza-bağlı, leptinle-indüklenen, nitrik oksid ve muhtemelen endotel derivesi hiperpolarize edici faktör (EDHF) aracılı vazorelaksasyon göstermiştir.<sup>24</sup> Normal ratlarda intravenöz sentetik leptin uygulaması ile plazma nitrik oksid artışı da gösterilmiştir.<sup>25</sup> Bu çalışmalarda nitrik oksid blokajı arteriyal kan basıncında leptinle indüklenen artışa neden olurken sempatik sinir sistemi blokajı kan basıncından leptin aracılı azalmaya neden olmuştur.<sup>25</sup> Bu nedenle leptinin arteriyal kan basıncı üzerindeki etkisinin yokluğu primer olarak nitrik oksidin aracılık ettiği dengeli vazodilatasyon etkisi ve primer olarak sempatik sinir sisteminin aracılık ettiği vazokonstriksiyon gösterebilir ve sonuçta nötral hemodinamik etki ortaya çıkar.<sup>25,26</sup> Ancak, normal bireylerde leptinin aracılık ettiği nötral hemodinamik etki kavramı daha ileri düzeyde doğru-

lanmalı gerektirir, çünkü leptinin diğer vasküler yataklardaki vazodilatör etkilerinin değişken olduğu bulunmuştur.<sup>27,28</sup>

## KRONİK HİPERLEPTİNEMİ, LEPTİN REZİSTANSI VE HİPERTANSİYON

Obezite gibi kronik hiperleptinematik durumlarda leptinin periferik vasküler rezistans üzerindeki potansiyel nötral etkisi artık mevcut olmayabilir. Her ne kadar obezitenin ilerlemesiyle bu stimülasyon zayıflatılabilirse de<sup>31\*</sup> aguti sarı obez fare modelinin leptinin doyumluk etkilerine dirençli olduğu fakat leptinin sempatik sinir sistemi üzerindeki etkilerine aynı direnci göstermediği daha önce ortaya konmuştur.<sup>29,30</sup> Bu bulgulara dayanarak obezitede hipertansiyon gelişim mekanizması olarak 'selektif leptin rezistansı' kavramı ortaya çıkmıştır.<sup>29,30</sup> Bu selektivitenin ardındaki kesin faktörler henüz tam olarak tanımlanmamıştır,<sup>30,32</sup> fakat SOCS3 sinyalleme yolağındaki değişiklikleri içerebilir.<sup>33,34</sup>

Obezitede selektif leptin rezistansı olasılığın bağımsız olarak normal ratlarda yapılan çalışmalar kronik hiperleptineminin OAB'ta kalıcı artışa neden olduğunu ve hormon uygulamasının kesilmesiyle bu hipertansif etkinin hızla geri döndüğünü göstermiştir.<sup>35</sup> Aşırı leptin salgılayan transgenik farelerde sistolik kan basıncında benzer artışlar gösterilmiştir ve bu farelerde endojen hormon seviyeleri 20 kat artmıştır.<sup>36</sup> Son olarak leptin yetmezliği (ob/ob) veya leptin reseptör defekti (db/db) olan fareler anlamlı derecede obezite göstermiş ve en azından hayvan modellerinde leptinin sistemik hemodinamiklerin regülasyonunda rol oynayabileceğini ortaya koymuştur.<sup>30</sup>

## LEPTİN VE SODYUM-VOLÜM DENGESİ REGÜLASYONU

Önceki çalışmalar LRb leptin reseptörünün böbreğin iç medullar toplayıcı kanalında lokalize olduğunu<sup>20,37</sup> ve bu hormonun renal biyolojideki fonksiyonel rolünü göstermiştir. Son 5-10 yıl içinde sayısız çalışma ratlarda akut sentetik leptin uygulamasının idrar sodyum ve su atılımında belirgin bir artışa neden olduğunu ortaya koymuştur.<sup>14,37-39</sup>

Villarreal ve ark.<sup>14</sup> normotansif ratlarda intravenöz leptin bolusunun idrar sodyum atılımı ve fraksiyonel sodyum atılımında altı-yedi kat artışa neden olduğunu, aksine hipertansif ratların leptinin renal etkilerine karşı dirençli olduklarını göstermişlerdir. İlginç bir şekilde natriüretik etki obez Zucker ratlarında zayıflamıştır.<sup>14</sup> Akut hormon infüzyonu yapılan tüm rat türlerinde OAB ve kreatinin klerensi değişmeden kalmıştır. Bu bulgular topluca ele alındığında, leptinin normal ratlarda sodyum ve su atılımını artırmak için primer olarak tübüler seviyede etki gösteren natriüretik bir hormon olabileceği, leptinin obezite ve hipertansiyonda patofizyolojik olarak fonksiyon gösterebileceği, bu durumlarda hiperleptineminin sempatik sinir sisteminin ayrıcalıklı stimülasyonuna katkı sağlayabileceği ve kan basıncında daha fazla artış ve sodyum ile su atılımında azalmaya neden olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.<sup>2,7,40</sup> Ayrıca, Patel ve ark.<sup>41\*</sup> tarafından yürütülen ilk çalışmalar diyetle indüklenen rat modelinde sentetik leptinin natriüretik ve diüretik etkilerinin belirgin şekilde zayıfladığını ve nitrik oksidin idrarla atılımının azaldığını göstermiştir. Bu bulgular obezitede leptinle indüklenen nitrik oksid üretimi ve/veya metabolizmasında baskılanmış natriüretik etkiler açısından en azından kısmi değişiklikler ortaya çıkabileceğini öne sürmektedir. Ancak diyetle indüklenen obez ratlar üzerinde gerçekleştirilen ilave gözlemler kalori kısıtlamasının leptinin natriüretik etkilerinin yeniden tahsis edildiğine ve nitrik oksidin renal üretimini sağladığına işaret etmektedir.<sup>41\*</sup> Bütün olarak ele alındığında, bu çalışmalar obezitenin renal leptin rezistansı ile ilişkili olduğu<sup>14,42</sup> ve bu rezistansın en azından kısmen kalori kısıtlaması ve kilo kaybı ile geri dönebileceği kavramıyla uyumludur.

Nitrik oksid üretimini inhibe edecek fakat renal hemodinamikleri anlamlı şekilde değiştirmeyecek dozda L-nitroarginin metil ester (L-NAME) ile kronik olarak tedavi edilen ratlarda leptinle indüklenen sodyum atılımının direkt modülasyonunda nitrik oksidin önemi incelenmiştir.<sup>43,44</sup> L-NAME ile tedavi edilen ratlar leptin infüzyonunun ardından anlamlı miktarda natriürezis oluşturamamışlardır. Bununla birlikte sodyum nitrop-

russidle nitrik oksid restorasyonu ile birlikte leptinle indüklenen sodyum atılımında iki-üç kat artış gözlenmiş,<sup>44</sup> nitrik oksidin, leptinin tübüler natriüretik etkilerine aracılık etmesi veya düzenlenmesinde direkt yada imkan sağlayıcı önemli bir rol oynayabileceği anlaşılmıştır. Bu çalışmalarda<sup>44</sup> nitrik oksid sentetazın (NOS) L-NAME ile nonselektif blokajı, nitrik oksid etkilerine aracılık etmese bile, renal fonksiyonda ve bunun sonucunda natriüretik ajanların etkisinde hafif jeneralize azalmaya neden olmuştur. Bununla birlikte ilk çalışmalarda leptinin böbreği de içeren çeşitli dokularda nitrik oksidi stimule ettiği saptanmıştır ve natriürezis ile leptinle renal nitrik oksid üretimi arasında direkt neden-sonuç ilişkisi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu kavramlar leptinin renal medullar Na-K-ATPaz'da zamana ve doza bağlı ve kısmen nitrik oksid tarafından düzenlenebilen<sup>44,45</sup> bir azalmaya neden olduğunu gösteren Beltowski ve Wojcicka [42] tarafından desteklenmiştir. Beltowski ve Wojcicka<sup>42</sup> ayrıca diyetle indüklenen obez ratlarda leptinle indüklenen plazma nitrik oksid stimülasyonu, renal Na-K-ATPaz azalması ve natriürezisin anlamlı şekilde bozulduğunu rapor etmişlerdir.

Obezite ve hipertansiyonda leptine karşı renal rezistans mekanizması tam olarak tanımlanmamıştır, fakat reseptör baskılanması,<sup>12,41\*</sup> postreseptör sinyalleme değişiklikleri,<sup>12,16,17</sup> oksidatif stresin yarattığı aşırı nitrik oksid yıkımı,<sup>46</sup> nitrik oksid eksikliğiyle şiddetlenen efferent renal sempatik sinir sistemi aktivasyonu artışı veya antinatriürezise neden olan tüm mekanizmaları içerebilir.<sup>39</sup> Gerçekten de renal denervasyon hayvan modelini kullanarak sonuncu hipotezi inceleyen çalışmalar<sup>39</sup> renal efferent sempatik sinir sisteminin hipertansiyonda ve muhtemelen, benzer şekilde yüksek sempatik sinir tonusu ile karakterize obezite sırasında leptinle indüklenen sodyum atılımını engelleyen önemli bir karşı düzenleyici mekanizma olduğuna işaret etmektedir.<sup>2,7</sup> Endojen leptinin farklı bir sodyum volüm düzenleyici hormon olarak uygunluğu hafif sodyum/volüm genişlemesi olan normal Sprague-Dawley ratlarında incelenmiştir.<sup>47</sup> Poliklonal antikor ile leptin blokajı sonrasında üriner sodyum ve volüm atılımının anlamlı şekilde yaklaşık %20-25 oranında azalması bu hor-

monun günlük renal su ve tuz dengesi kontrolündeki fizyolojik rolünün önemine işaret etmektedir. Leptinin sodyum ve volüm düzenleyicisi olarak önemi, sodyum dengesini düzenleyen mekanizmalar için beklenen bir cevap şeklinde adipoz dokudaki leptin ekspresyonunun doğrudan diyetteki sodyumla orantılı olduğunu gösteren son araştırmalar tarafından desteklenmektedir.<sup>48,49</sup>

Bu nedenle bugüne kadar elde edilen veriler leptinin renal sodyum metabolizması üzerindeki net etkisinin hem direkt natriüretik hem de indirekt antinatriüretik etkileri yansıtıldığını göstermektedir. Natriürezisi düzenleyen çeşitli bölgelerde leptine cevap verme yeteneği farklı fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda farklılık göstermektedir ve bu farklılık zamanla leptinle indüklenen üriner sodyum atılımı miktarının belirleyicisi olacaktır.

## LEPTİN VE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Leptinin renal fizyoloji ve patofizyolojideki rolü karmaşıktır. Daha önce tartışıldığı gibi leptin normal durumlarda sodyum ve su dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Ancak kronik hiperleptinemi durumunda hormon özel olarak obeziteyle ilişkili renal yapısal değişikliklerle bağlantılandırılmıştır.<sup>50</sup> Wolf ve ark.nın<sup>51</sup> iyi düzenlenmiş çalışmaları leptinin glomeruler endotel hücrelerinde sellüler proliferasyonu, dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta 1$ 'in (TGF- $\beta 1$ ) ortaya çıkışını ve fibrozise neden olan tip IV kollajen sentezini stimule edebildiğini göstermiştir. Gerçekten de normal ratlarda kronik leptin infüzyonu glomeruloskleroz ve proteinüri gelişimini artırmıştır.<sup>51</sup> Dolaşımda kalıcı leptin yüksekliği ile karakterize<sup>53</sup> metabolik sendromu olan<sup>52\*</sup> ve kronik olarak yüksek yağlı diyet alan farelerde benzer renal anomalilerin bulunması ilginçtir.

Kronik böbrek hastalığı vakalarında serum leptin seviyesinde anormal yükselmeler gösterilmiştir.<sup>54-56</sup> Bu hastalarda hiperleptineminin orijini ve önemi tam olarak tanımlanmamaktadır, fakat belirgin leptin yüksekliğinin obezite ile orantılı olmadığını ve BKİ düzeltildikten sonra da devam ettiğini vurgulamak gerekir.<sup>57</sup> Böbrek leptin klerensine katıldığından renal yetmezlikte yükselen seviyeler primer olarak renal filtrasyon ve me-

tabolizmadaki düşüşe bağlıdır.<sup>54,58</sup> Leptin üretimindeki artışın renal yetmezlikte serum leptin seviyesinin yüksekliğine katkıda bulunup bulunmadığı henüz saptanamamıştır.

Periton diyalizine giren hastalarda leptin seviyelerinin hemodiyalize girenlerden daha yüksek olduğu görülmektedir.<sup>59</sup> Bu fenomenin nedenleri birçok faktöre bağlıdır. Periton diyalizine giren hastalarda yüksek vücut yağ kitlesinin serum leptin artışına neden olması olasıdır.<sup>59</sup> Bununla birlikte diğer faktörler de işe karışabilir. Örneğin, periton diyalizinde sürekli glukoz yükü kronik hiperinsülinemiye neden olmaktadır ve bu bulgu insülinin *lepr* geni ekspresyonunu uyardığını gösteren önemli bir bulgudur.<sup>55</sup> Bu bağlamda insülin seviyesi düşük hastalarla karşılaştırıldığında insülin seviyesi yüksek renal yetmezlik vakalarında daha yüksek leptin seviyelerinin gözlenmesi ilginçtir.<sup>55,60</sup>

Renal yetmezlikte hiperleptineminin patofizyolojik önemi tam olarak anlaşılammıştır. Diyaliz hastalarında yüksek leptin seviyesi kilo kaybına eşlik etmektedir,<sup>57,61-63</sup> ve bu durum muhtemelen leptinle indüklenen metabolik hız artışı ve buna bağlı olarak gelişen oksijen tüketimi artışının sonucudur. Bu nedenle hiperleptineminin üremiyle indüklenen kaşeksiye katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür.<sup>56,61-65</sup> Son dönem renal hastalığı olan vakalarda öne sürülen diğer eylemler leptinle-indüklenen eritropoezis azalması,<sup>66,67</sup> renal osteodistrofi artışı<sup>68,69</sup> ve kronik inflamasyondur.<sup>55,70,71</sup>

## LEPTİN VE KALP

Leptin enerji homeostazındaki rolünün kardiyak metabolizmaya uzandığı artık iyi bilinmektedir. LRb reseptörünün aracılık ettiği leptinin etkileri insülin sinyalinde azalma ile lipid oksidasyonu artışı ve bu nedenle anabolik yolun inhibisyonunu kapsamaktadır.<sup>72</sup> Kronik hiperleptinemi böbreğe benzer şekilde sempatik aktivasyon, presör etkiler, trombosit çagregasyonunda artış, fibrinolizde bozulma ve proanjyogenik etkiler yoluyla kardiyak hastalık gelişiminde de indirekt olarak önemli olabilir.<sup>12,35,73,74</sup> Buna ilaveten halen tartışmalı olmakla birlikte leptin direkt etkiler yoluyla miyosit hipertrofisi ve kardiyak disfonksiyon patogenezinin katılabilir.<sup>75-77</sup> Gerçekten de leptin miyosit büyü-

mesini artırmak amacıyla hemopoietik ve embriyonik hücreleri proliferere edebilir, değiştirebilir ve fonksiyonel olarak aktive edebilir.<sup>78-80</sup> Ayrıca miyokard infarktüsü geçiren ratlarda leptin reseptör blokajının kardiyak hipertrofiyi zayıflattığı gösterilmiştir.<sup>81\*\*</sup> Leptinle indüklenen hipertrofi mekanizmaları arasında öne sürülenlerden bazıları endotelin-1, anjiyotensin II<sup>82</sup> ve reaktif oksijen türlerinin stimülasyonudur.<sup>83</sup> Miyokard infarktüsü geçiren ratlar üzerinde gerçekleştirilen diğer çalışmalar, uzun süreli ve sürekli leptin uygulamasının alışılmadık kardiyak hipertrofi gelişimini artırdığını göstermiştir.<sup>84</sup>

Bu gözlemlerin aksine miyokard infarktüsü geçirmiş veya geçirmemiş<sup>86</sup> leptin eksikliği (ob/ob) olan fareler üzerinde yapılan çalışmalar<sup>84,85</sup> leptin suplementasyonu sırasında temel miyosit hipertrofisinin geri dönüşü ile<sup>87</sup> leptinin koruyucu kardiyak etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca Tajmir ve ark.<sup>87</sup> leptinin kardiyomiyositlerde ekstrasellüler sinyal-regüle edici kinaz (ERK) 1 veya 2 ve PI3K-bağımlı sinyalleme yolunu aktive ederek miyokardın fizyolojik tamirini kolaylaştırdığına işaret etmişlerdir. Bugün için leptinin miyosit büyümesi üzerindeki belirgin farklı etkilerinin nedenleri bilinmemektedir, fakat erişkin hücrelerle karşılaştırıldığında yenidoğanda değişik leptin cevaplarını içeren farklı deneysel durumlarla ilişkili olabilir.<sup>75-80,81\*\*,82-87</sup>

Leptinin miyokardiyal hücre büyümesi üzerine olan potansiyel etkilerine ilaveten yetişkin rat ventriküler miyositleri üzerine direkt negatif inotropik etkilere sahip olduğu da gösterilmiştir.<sup>88</sup> Öne sürülen mekanizmalar trigliserid içeriğinde azalma veya adenilat siklaz fonksiyonunda değişikliğe neden olan yağ asidi oksidasyonunun aktivasyonunu içermektedir.<sup>86,89</sup> Alternatif olarak, Nickola ve ark.<sup>88</sup> kardiyak miyositlerde oksidatif stresi ve depresse kardiyak fonksiyonu artıran anormal NOS ekspresyon artışı rapor etmişlerdir. Bununla birlikte kardiyak hipertrofiyle ilişkili anlaşmazlığa benzer şekilde miyokard infarktüsü geçiren ob/ob fareler<sup>85</sup> veya ratlar<sup>84</sup> üzerinde gerçekleştirilen son çalışmalar leptinin apoptozisi azaltarak advers kardiyak yeniden oluşumu zayıflatabileceğini,<sup>85</sup> sol ventriküler kontraktıl fonksiyonu geliştirebilece-



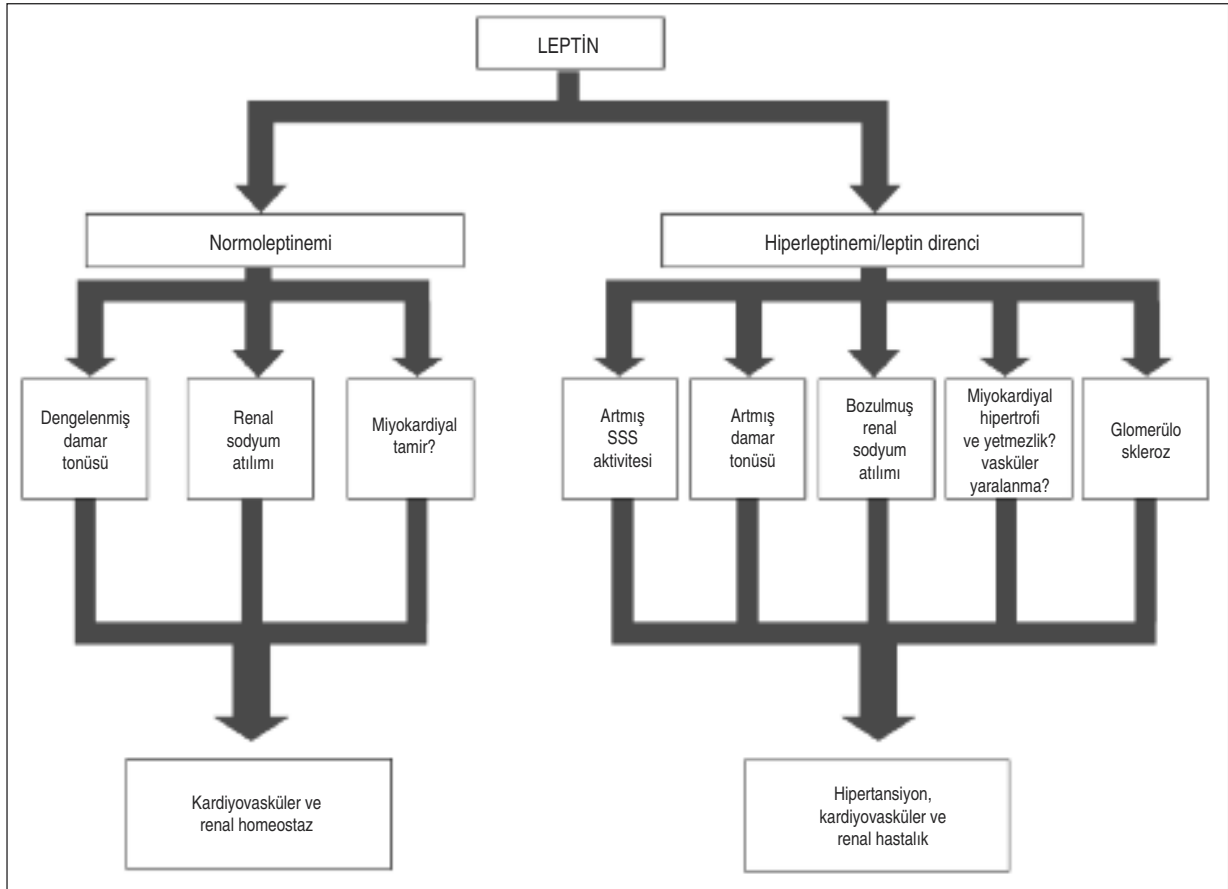
ğini ve en azından kısmen sağkalımı artırabileceğini göstermiştir.<sup>84-86</sup>

Bu çalışmaların insanlara ilişkin sonuçları henüz netlik kazanmamıştır. Her ne kadar obezitedeki hiperleptinemi ile kardiyak hipertrofi<sup>79,90</sup> ve muhtemelen kalp yetmezliği<sup>91</sup> arasında direkt bir ilişki olduğunu öne süren kanıtlar mevcutsa da bunlar tutarlı veriler değildir.<sup>8,11</sup> Leptinin kardiyak fizyoloji ve patofizyoloji üzerindeki potansiyel yararlı ve zararlı etkilerini tanımlamak ve belirlemek için ilave in-vitro ve in-vivo çalışmalar gereklidir.

## SONUÇ

Kardiyovasküler ve renal fonksiyonların homeostazi sürdürmek için tasarlanmış nörohormonal mekanizmaların aktivasyonunu gerektirdiği ortadadır. Leptin hormonu sadece enerji metabolizmasında

değil, aynı zamanda fizyolojik ve patofizyolojik kardiyovasküler ve renal düzenlemede önemli olan çok sayıda etkiye sahiptir (Şekil 1). Potansiyel olarak öne çıkan etkileri renal sodyum atılımı, nitrik oksid, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve vasküler tonus üzerindeki etkileridir. Normal şartlarda volüm ve basınç homeostazına ulaşmaya yardımcı olan vazokonstrüktör, vazodilatatör ve natriüretik etkileri arasındaki etkileşim kronik hiperleptinemi sırasında bozulabilir ve bu etki hipertansiyon ile olası kardiyak ve renal disfonksiyona neden olabilir. Hem sağlık hem de hastalık durumlarında, özellikle obezite ve ilişkili hastalıklarda leptinin diğer önemli hormonal sodyum/hacim basınç düzenleyici sistemleri içeren direkt ve indirekt etki mekanizmalarını açıklayacak ilave çalışmalara gereksinim vardır.



ŞEKİL 1: Leptinin kardiyovasküler ve renal etkisi.

SSS: Sempatik sinir sistemi.

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Bu derlemenin yıllık periyodunda yayınlanan ve özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar şu şekilde vurgulanmıştır:

- özel ilgi uyandıran
  - önemli ve ilgi uyandıran
- Bu konuyla ilgili ek referanslar bu sayının Current World Literatur bölümünde bulunabilir (s.121).
1. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295:1549–1555.
  2. Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity associated cardiovascular and renal disease. *Am J Sci* 2002; 324:27–37.
  3. Hajer G, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:2959–2971.
  - Adipoz doku disfonksiyonu ile vasküler hastalık ve insülin rezistansı gelişimi arasındaki klinik ilişkinin kapsamlı analizi.
  4. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring study. *Prev Med* 1987; 16:235–251.
  5. Wofford MR, Hall JE. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3621–3637.
  6. Hutley L, Prins J. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330:280–289.
  7. Guha PK, Villarreal D, Reams GP, Freeman RH. Role of leptin in the regulation of body fluid volume and pressures. *Am J Ther* 2003; 10:211–218.
  8. Sharma V, McNeill J. The emerging roles of leptin and ghrelin in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3:169–180.
  9. Misra A, Garg A. Leptin: its receptor and obesity. *J Investig Med* 1996; 44: 540–548.
  10. Lonnqvist F. The obese (ob) gene and its product leptin: a new route towards obesity treatment in man? *J Med* 1996; 89:327–332.
  11. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:789–801.
  12. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100:270–278.
  13. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997; 46:2040–2043.
  14. Villarreal D, Reams G, Freeman RH, Taraben A. Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive and obese rats. *Am J Physiol* 1998; 275:R2056–R2060.
  15. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that diabetes gene encodes leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84:491–495.
  16. Banks AS, Davis SM, Bates SH, MyersMGJr. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem* 2000; 275:14563–14572.
  17. Munzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature* 2005; 8:566–570.
  18. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression of cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83:1263–1271.
  19. Wang M-Y, Zhou YT, Neward CB, Winger RH. A novel leptin receptor isoform in rat. *FEBS Lett* 1996; 392:87–90.
  20. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, et al. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232:383–387.
  21. Anubhuti, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 973–993.
  - Leptin biyolojisi, etkileri ve düzenlemesi ile ateroskleroz patogenezindeki rolü ve leptin rezistansı mekanizmaları hakkında dikkate değer bir inceleme.
  22. Mark AL, Agassandian K, Morgan DA, et al. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarius increases sympathetic nerve activity to the kidney. *Hypertension* 2009; 53:375–380.
  23. Beltowski J, Jochem J, Wojcicka G, et al. Influence of intravenously administered leptin on nitric oxide production, renal hemodynamics and renal function in the rat. *Regul Pept* 2004; 120:59–67.
  24. Lembo L, Vecchione C, Fratta L. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49:293–297.
  25. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48:903–908.
  26. Brook RD, Bard RL, Bodary PF, et al. Blood pressure and vascular effects of leptin in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 2007; 5:270–274.
  27. Mitchell JL, Morgan DA, Correia MLG, et al. Does leptin stimulate nitric oxide to oppose the effects of sympathetic activation? *Hypertension* 2001; 38:1081–1086.
  28. Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T. Regional hemodynamic effects of recombinant murine or human leptin in conscious rats. *Br J Pharmacol* 2000; 130:805–810.
  29. Mark AL, Shaffer RA, Correia ML. Contrasting blood pressure effects of obesity in leptin-deficient ob/ob mice and agouti yellow obese mice. *J Hypertension* 1999; 17:1949–1953.
  30. Correia MI, Haynes WG, Rahmouni K. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes* 2002; 51:439–442.
  31. Morgan DA, Thedens DR, Weiss R, Rahmouni K. Mechanisms mediating renal sympathetic activation to leptin in obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295:R1730–R1736.
  - Obesite gelişimi ile renal sempatik sinir stimülasyonu üzerindeki etkilerini inceleyen mükemmel bir çalışma.
  32. Rahmouni K, Correia LG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension, new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45:9–14.
  33. Tune JD, Considine R. Effects of leptin on cardiovascular physiology. *J Am Soc Hypertens* 2007; 14:231–241.
  34. Bjorbaek C, Elmquist JK, Frantz JD, et al. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell* 1998; 191:619–625.
  35. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998; 31:409–414.
  36. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105:1243–1252.
  37. Serradeil-Le G, Raufaste D, Brossard G, et al. Characterization and localization of leptin receptors in the rat kidney. *FEBS Lett* 1997; 404:185–191.
  38. Jackson EK, Li P. Human leptin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol* 1997; 272:F333–F338.
  39. Villarreal D, Reams G, Freeman RH. Effects of renal denervation on the sodium excretory action of leptin in hypertensive rats. *Kidney Int* 2000; 58:989–994.
  40. DiBona GF. The kidney in the pathogenesis of hypertension: the role of renal nerves. *Am J Kidney Dis* 1985; 5:A27–A31.
  41. Patel S, Villarreal D, Kundra A, et al. Cardiovascular and renal actions of leptin. In: David L. Vesely, editor. *Cardiac hormones*. Kerala, India: Transworld Research Network; 2008. pp. 111–127.
  - Leptinin kardiyovasküler ve renal düzenlemedeki etkilerini inceleyen, renal leptin rezistansı kavramının ve kilo kaybı ve kalori kısıtlamasıyla rezistansın çözümünün altını çizen kapsamlı bir çalışma.
  42. Beltowski J, Wojcicka G. Human leptin administered intraperitoneally stimulates natriuresis and decreases renal medullary Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in the rat-impaired effect in dietary-induced obesity. *Med Sci Monit* 2002; 8:BR221–BR229.
  43. Knoblich PR, Freeman R, Villarreal D. Pressure-dependent renin release during chronic blockade of nitric oxide synthase. *Hypertension* 1996; 28:738–742.
  44. Villarreal D, Reams G, Samar H, et al. Effects of chronic nitric oxide inhibition on the renal excretory response to leptin. *Obes Res* 2004; 12:1006–1010.
  45. Lin L, Martin R, Schaffenhauer AO, York DA. Acute changes in the response to peripheral leptin with alteration in the diet composition. *Am J Physiol* 2001; 280:R504–R509.

46. Bouloumine A, Marumo T, Lofanton M. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13:1231-1238.
47. Villarreal D, Reams G, Samar H. Leptin blockade attenuates sodium excretion in saline-loaded normotensive rats. *Mol Cell Biochem* 2006; 283:153-157.
48. Dobrian AD, Schriver SD, Lynch T, Presitt RL. Effect of salt on hypertension and oxidative stress in rat model on diet-induced obesity. *Am J Physiol* 2003;285:F619-F628.
49. Adomczak M, Koleot F, Chutek J, Wiecek A. Effect of renin angiotensin system activation by dietary sodium restriction and upright position on plasma leptin concentration in patients with essential hypertension. *Med Sci Monit* 2002; 8:CR473-CR477.
50. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151:175-183.
51. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh F. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1-11.
52. Deji N, Kume S, Araki S-I, Soumura M. Structural and functional changes in the kidneys of high-fat diet-induced mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;296:F118-F126.
- \* Metabolik sendrom gelişiminde yüksek yağlı diyetin etkisini ve diyet kısıtlamasıyla sendromun öneneceğini gösteren önemli bir çalışma.
53. Gannage' -Yared M-H, Khalife S, Semaan M, Fares F. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy nondiabetic elderly men. *Eur J Endocrinol* 2006;155:167-176.
54. Sharma K, Considine RV, Michael B, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51:1980-1985.
55. Nordfors L, Lo' nnqvist F, Heimbü' rger O, et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 54:1267-1275.
56. Stenvinkel P, Lo' nnqvist F, Schalling M. Molecular basis of renal disease. Molecular studies of leptin: implications for renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 4:1103-1112.
57. Heimbürger O, Lo' nnqvist F, Danielsson A, et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1423-1430.
58. Cumin F, Baum HP, de Gasparo M, Levens N. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:495-504.
59. Johansen KL, Mulligan K, Tai V, Schambelan M. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1080-1084.
60. Stenvinkel P, Heimbü' rger O, Lo' nnqvist F. Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1321-1325.
61. Fontan PM, Rodriguez-Carmona R, Cordido F, Garcia-Buela J. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:824-831.
62. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Luciani G. Anorexia in hemodialysis patients: an update. *Kidney Int* 2006; 70:417-422.
63. Stenvinkel P, Lindholm B, Lo' nnqvist F, et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1303-1309.
64. Odamaki M, Furuya R, Yoneyama T. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:361-368.
65. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:794-797.
66. Cheung W, Yu PX, Little BM, et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115:1659-1665.
67. Axelsson J, Qureshi AR, Heimbü' rger O, et al. Body fat mass and serum leptin levels influence epoetin sensitivity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:628-634.
68. Hung S-C, Tung T-Y, Yang C-S, et al. High-calorie supplementation increases serum leptin levels and improves response to rHuEPO in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:1073-1083.
69. Coen G, Ballanti P, Fischer M, et al. Serum leptin in dialysis renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1036-1042.
70. Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Leptin in end stage renal disease (ESRD): a link between fat mass, bone and the cardiovascular system. *J Nephrol* 2005;18:464-468.
71. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: focus on end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63:S65-S66.
72. Emilsson V, Liu Y-L, Cawthorne M, et al. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46:313-316.
73. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskut-off DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001; 108:1533-1540.
74. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281:1683-1686.
75. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Leptin as a cardiac hypertrophic factor: a potential target for therapeutics. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17:206-211.
76. Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, Karmazyn M. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res* 2003; 93:277-279.
77. Selthofer-Relatic K, Radivoje R, Vedrala V, et al. Hyperleptinemia: non haemodynamic risk factor for the left ventricular hypertrophy development in hypertensive overweight females. *Coll Antropol* 2008; 32:681-685.
78. Umemoto Y, Tsuji K, Yang FC, et al. Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive haematopoietic progenitor cells. *Blood* 1997; 90:3438-3443.
79. Paolisso G, Tangiamonte MR, Galderisi M, et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin resistant men. *Hypertension* 1999; 34:1047-1052.
80. Leyva F, Anker SD, Egerer K, et al. Hyperleptinemia in chronic heart failure. Relationship with insulin. *Eur Heart J* 1998; 19:1547-1551.
81. Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A, et al. A neutralizing leptin receptor antibody mitigates hypertrophy and hemodynamic dysfunction in the postinfarcted rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295:H441-H446.
- \*\* Miyokard enfarktüsü sonrasında leptin reseptörleri blokajıyla kardiyak hipertrofideki zayıflamayı gösteren dikkate değer bir in-vivo çalışma.
82. Rajapurohitam V, Javadov S, Purdham DM. An autocrine role for leptin in mediating the cardiomyocyte hypertrophic effects of angiotensin II and endothelin-1. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41:265-274.
83. Nagae A, Fujita M, Kawarazaki H, et al. Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in obesity-induced hypertension. *Circulation* 2009; 119:978-986.
84. Abe Y, Ono K, Kawamura T, et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:H2387-H2396.
85. McGaffin K, Zou B, McTiernan CF, O'Donnell CP. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury. *Cardiovasc Res* 2009; 83:313-2483.
86. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, et al. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation* 2003; 108:754-759.
87. Tajmir P, Ceddia RB, Li RK, et al. Leptin increases cardiomyocyte hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent signaling pathways. *Endocrinology* 2004; 145:1550-1555.
88. Nickola M, Wold L, Colligan P, et al. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes: role of NO. *Hypertension* 2000; 36:501-505.
89. Luo J, Zhang G, Chen M. Leptin and cardiovascular diseases. *Drug News Perspect* 2005; 18:427-431.
90. Tritos NA, Manning WJ, Danias PG, et al. Role of leptin in the development of cardiac hypertrophy in experimental animals and humans. *Circulation* 2004;109:e67.
91. Schulze PC, Kratzsch J, Linke A, et al. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:33-40.