

## Ο αριθμός των υποδοχέων λεπτίνης σε υγιείς νορμοτασικούς με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση\*

**Δ. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>**  
**Θ. Μακρής<sup>1</sup>**  
**Π. Κρέσπη<sup>1</sup>**  
**Μ. Πουλάκου<sup>2</sup>**  
**Ι. Παϊζης<sup>1</sup>**  
**Α. Χατζηζαχαριάς<sup>1</sup>**  
**Δ. Περρέας<sup>2</sup>**  
**Β. Βοττιάς<sup>1</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση (ΥΦΑΠ) φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υγιείς νορμοτασικούς, ενώ η υπερλεπταιμία αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού καθώς και την αρτηριακή πίεση. Σκοπός της μελέτης μας ήταν ο προσδιορισμός του αριθμού των υποδοχέων της λεπτίνης καθώς και των επιπέδων της λεπτίνης του πλάσματος σε υγιείς νορμοτασικούς με ΥΦΑΠ και η σύγκριση των ευρημάτων με τα αντίστοιχα υγιών νορμοτασικών με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΦΑΠ). *Υλικό και μέθοδος.* Μελετήθηκαν 36 υγιείς (19Α-17Γ) νορμοτασικοί με ΥΦΑΠ μέσης ηλικίας  $42 \pm 8$  ετών και δείκτη μάζας σώματος ( $\Delta\text{ΜΣ}$ )  $23 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$  (ΟΜΑΔΑ Α) και 40 υγιείς (23Α-17Γ) νορμοτασικοί με ΦΑΠ ΜΗ  $43 \pm 7$  ετών και  $\Delta\text{ΜΣ}$   $23,2 \pm 1,4 \text{ kg/m}^2$  (ΟΜΑΔΑ Β). Στον πληθυσμό της μελέτης έγινε προσδιορισμός των επιπέδων της λεπτίνης (Ria method) και του αριθμού των υποδοχέων της λεπτίνης (ELISA method). Τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα ενώ ο αριθμός των υποδοχέων της λεπτίνης σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα Α συγκριτικά με την ομάδα Β ( $10 \pm 4,8$  vs.  $6 \pm 2,7 \text{ ng/ml}$   $p < 0,001$ , και  $18 \pm 7$  vs.  $27 \pm 9 \text{ IU/ml}$   $p < 0,001$ ) αντίστοιχα. *Συμπεράσματα.* Τα ευρήματα της μελέτης μας υποδεικνύουν ότι νορμοτασικοί με ΥΦΑΠ έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος και σημαντικά μικρότερο αριθμό υποδοχέων λεπτίνης συγκρινόμενοι με νορμοτασικούς με ΦΑΠ. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ειδική αυτή ομάδα ατόμων και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι αναγνωρισμένο ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνει γραμμικά σε επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) χαμηλότερα από αυτά που απαιτούν αντιυπερτασική αγωγή και ειδικά για τιμές Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΣΑΠ) 130-135 mmHg και Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΔΑΠ) 80-85 mmHg.

Είναι γνωστό επίσης ότι οι υγιείς νορμοτασικοί με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση (ΥΦΑΠ) (ΣΑΠ 130-139 mmHg) και

<sup>1</sup> Ιατρείο Υπέρτασης  
Καρδιολογικής Κλινικής  
Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών

<sup>2</sup> Εργαστήριο Πειραματικής  
Χειρουργικής & Χειρουργικής  
Έρευνας Πανεπιστημίου Αθηνών

\* Η εργασία ανακοινώθηκε στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης (17-19 Ματίου 2005, Αθήνα) και έλαβε το πρώτο βραβείο του διαγωνισμού.

(ΔΑΠ 85-89 mmHg), εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συγκρινόμενοι με υγιείς νορμοτασικούς οι οποίοι έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση(ΦΑΠ), (ΣΑΠ120-129 και ΔΑΠ 80-84)<sup>1</sup>.

Η λεπτίνη είναι μία ορμόνη-πεπτιδίο αποτελούμενη από 167 αμινοξέα, η οποία παράγεται από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού και συμμετέχει στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου του οργανισμού, με μηνύματα τα οποία μέσω των υποδοχέων της ενημερώνουν τον υποθάλαμο για την ποσότητα του λιπώδους ιστού του σώματος<sup>2-5</sup>. Επίσης υποδοχείς λεπτίνης πλην του υποθαλάμου, υπάρχουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>6</sup> και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων<sup>7</sup>.

Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης και της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς<sup>8</sup> και σε υγιείς απογόνους υπερτασικών ασθενών<sup>9</sup>.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να εξετασθεί η υπόθεση σύμφωνα με την οποία τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης του πλάσματος και τα μειωμένα επίπεδα των υποδοχέων αυτής, υπάρχουν σε υγιείς νορμοτασικούς με ΥΦΑΠ, σε σύγκριση με υγιείς νορμοτασικούς με ΦΑΠ. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία είναι η πρώτη μελέτη, η οποία εξετάζει τα επίπεδα της λεπτίνης του πλάσματος και τον αριθμό των υποδοχέων λεπτίνης σε υγιείς νορμοτασικούς με ΥΦΑΠ.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 36 υγιείς (19Α-17Γ) νορμοτασικοί με ΥΦΑΠ μέσης ηλικίας 42±8 ετών και δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) 23±1,5 kg/m<sup>2</sup> (ΟΜΑΔΑ Α) και 40 υγιείς (23Α-17Γ) νορμοτασικοί με ΦΑΠ ΜΗ43±7ετών και ΔΜΣ 23,2±1,4 kg/m<sup>2</sup> (ΟΜΑΔΑ Β). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η μέτρηση των επιπέδων της ΑΠ έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες και τα κριτήρια του 2003 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας<sup>10</sup>.

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού της μελέτης

	ΟΜΑΔΑ Α N=36	ΟΜΑΔΑ Β N=40	p
Ηλικία (έτη)	42±8	43±7	NS
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	23±1,5	23,2±1,4	NS
Φύλο(Ανδρες/Γυναίκες)	19 / 17	23 / 17	NS

Οι συμμετέχοντες δεν ήταν καπνιστές, δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή και δεν παρουσίαζαν διαταραχές της θυροειδικής λειτουργίας. Η κατανάλωση οινοπνεύματος, υπολογισμένη σε γραμμάρια ανά ημέρα και η φυσική δραστηριότητα, καθορίστηκε από ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο<sup>11</sup>. Πριν τη μελέτη δόθηκε γραπτή συγκατάθεση από τους συμμετέχοντες, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συνήθη πλήρη κλινική εξέταση. Οι τιμές της ΣΑΠ και της ΔΑΠ καθορίστηκαν βάσει του 1ου και 5ου ήχου Korotkoff, αντίστοιχα. Οι μετρήσεις έγιναν με υδραργυρικό μανόμετρο στο δεξιό βραχίονα, σε ύπτια θέση, αφού προηγήθηκε ανάπαυση του εξεταζόμενου επί 15 λεπτά. Τα τελικά αποτελέσματα των μετρήσεων αποτέλεσαν το μέσο όρο των μετρήσεων 3 τουλάχιστον διαδοχικών επισκέψεων των εξεταζομένων. Οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο εξεταστή, ο οποίος δεν γνώριζε το οικογενειακό ιστορικό των εξεταζομένων. Στο πληθυσμό της μελέτης έγινε προσδιορισμός των επιπέδων λεπτίνης με ραδιοανοσοηλεκτροφόρηση (RIA method Human leptin RIA kit, Linco Research Inc) και του αριθμού των υποδοχέων της λεπτίνης με ανοσολογική (ELISA method. RD 194002100 Human Leptin Receptor Elisa Bio Vendor Laboratory Medicine Inc.). Οι υπεύθυνοι των αναλύσεων δεν γνώριζαν την προέλευση των δειγμάτων αίματος. Οι αιμοληψίες έγιναν μεταξύ 8-9 π.μ., μετά από 12ωρη νηστεία. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν σε ng/ml προκειμένου για τη λεπτίνη και σε IU/ml (συγκέντρωση υποδοχέων λεπτίνης) στα δείγματα.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα στοιχεία εκφράστηκαν ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση (SD). Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων εκτιμήθηκαν με τη χρήση student t-test. Τα στοιχεία αναλύθηκαν περαιτέρω με παραμετρική μέθοδο διερεύνησης ευθυγράμμου εξαρτήσεως (linear regression analysis) με τη λεπτίνη ως εξαρτημένη μεταβλητή. Όλες οι αναλύσεις έγιναν μέσω του στατιστικού προγράμματος SPSS.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, αναφορικά με την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ (Πίν. 1). Στα άτομα της Ομάδας Α διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης (10±4,8 ng/ml vs.6±2,7 ng/ml p<0,001) και σημαντικά μικρότερος αριθμός υποδοχέων λε-

**Πίνακας 2.** Συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ των δύο ομάδων

	ΟΜΑΔΑ Α N=36	ΟΜΑΔΑ Β N=40	p
ΣΑΠ (mmHg)	133±2	126±3	<0.001
ΔΑΠ(mmHg)	87±2	82±2	<0.001
ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ			
ΛΕΠΤΙΝΗΣ (IU/ml)	18±7	27±9	<0.001
ΛΕΠΤΙΝΗ (ng/ml)	10±4,8	6±2,7	<0.001

πίνης (18±7vs.27±9IU/ml p<0,001) συγκριτικά με την ομάδα Β (Πίν. 2).

Να σημειωθεί ότι δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων ως προς τη σωματική δραστηριότητα και την κατανάλωση οινοπνεύματος.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι υγιείς νορμοτασικοί με ΥΦΑΠ έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος και σημαντικά μικρότερο αριθμό υποδοχέων λεπτίνης συγκρινόμενοι με υγιείς νορμοτασικούς με ΦΑΠ σε ομάδες ατόμων ταυτόσημες ως προς το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ.

Ο υποδοχέας της λεπτίνης (OB-R) αναγνωρίστηκε ως μια πρωτεΐνη η οποία συνδέεται με τη λεπτίνη και ο οποίος είναι μέλος της ομάδας I της οικογένειας των κυτοκινικών υποδοχέων. Αποτελείται από ένα μεγάλο κύριο εξωκυττάριο στοιχείο αποτελούμενο από 816 αμινοξέα και ένα διαφοροποιήσιμο επίμηκες κυτταροπλασματικό τμήμα<sup>12-18</sup>. Η διαλυτή μορφή του υποδοχέα της λεπτίνης (OB-R) αποτελείται αποκλειστικά από το εξωκυττάριο στοιχείο του υποδοχέα.

Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης του πλάσματος και της ΑΠ σε ομάδες νορμοτασικών ατόμων και υπεртаσικών ασθενών.

Ο Uckaya και συν.<sup>19</sup> έδειξαν την ύπαρξη σημαντικά υψηλότερων επιπέδων λεπτίνης σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Ο Hirose και συν.<sup>20</sup> επιβεβαίωσαν την ύπαρξη μίας σημαντικής συσχέτισης της ΑΠ και των επιπέδων λεπτίνης μετά από διόρθωση αναφορικά με την ηλικία, το φύλο, και το ΔΜΣ. Ο Suter και οι συν.<sup>21</sup> καθώς και ο Kennedy<sup>22</sup> και οι συν έδειξαν μια ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και ΑΠ σε υπεртаσικούς, γυναίκες

και άνδρες αντίστοιχα. Τέλος ο Μακρής και οι συν.<sup>9</sup> έδειξαν μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης και ΑΠ σε υγιείς απογόνους υπεртаσικών ασθενών συγκριτικά με υγιείς απογόνους νορμοτασικών ατόμων. Τα παραπάνω επιβεβαιώνουν την υπόθεση της ύπαρξης ισχυρής σχέσης μεταξύ υπερλεπτιναϊμίας και υπέρτασης.

Επειδή οι θέσεις σύνδεσης της λεπτίνης έχουν βρεθεί σε περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες είναι σημαντικές για την καρδιαγγειακή ρύθμιση, αυτό αποτελεί λόγο να υποπτευθεί κανείς την πιθανή επίδραση της λεπτίνης στην καρδιαγγειακή λειτουργία μέσω της επίδρασης στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η λεπτίνη μπορεί να έχει μία εξισορροπιστική δράση στα επίπεδα της ΑΠ, ισορροπώντας μεταξύ μιας κεντρικής διέγερσης διαμέσου της συμπαθητικής ενεργοποίησης και μιας τοπικής υποτασικής δράσης μέσω απελευθέρωσης του νιτρικού οξέος (NO)<sup>23,24</sup>.

Ο ρυθμιστικός ρόλος της λεπτίνης στον αγγειακό τόνο και τα επίπεδα της ΑΠ επιβεβαιώθηκε με ενδοεγκεφαλικά και ενδοφλέβια χορήγηση λεπτίνης, οπότε αποδείχθηκε η περιφερική και η κεντρική δράση της ορμόνης. Επιπλέον της κεντρικής νευροορμονικής συμπαθητικής διέγερσης, η οποία αυξάνει τη συμπαθητική εκροή στους νεφρούς, το λιπώδη ιστό, τη σκελετική αγγείωση και το μυελό των επινεφριδίων στα πειραματόζωα, η λεπτίνη αναπτύσσει μία απευθείας περιφερική αγγειακή δράση διαμέσου αγγειακών ενεργοποιητών, όπως το νιτρικό οξύ και η ενδοθηλίνη-1. Πειραματικά έχει δείχθει ότι η λεπτίνη έχει μία απευθείας αγγειοχαλαρωτική δράση διαμέσου μηχανισμών, οι οποίοι εξαρτώνται από την παρουσία ή μη του νιτρικού οξέος (NO).

Παρά την υπερτιμημένη δράση της λεπτίνης στη συμπαθητική διέγερση, η λεπτίνη φαίνεται να έχει επίδραση και στη περιφερική αγγειοδιασταλτική χάλαση, διαμέσου μηχανισμών του νιτρικού οξέος όπως προαναφέρθηκε, όταν αποσύρεται το συμπαθητικό σύστημα<sup>23-27</sup>.

Πρόσφατα δεδομένα σε αρρώστους με ΑΥ έδειξαν μία ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ ΑΥ και αγγειακής δράσης του νιτρικού οξέος<sup>28</sup>. Αυτό υποδηλώνει ότι ακόμη και σε νορμοτασικά όρια της ΑΠ, όσο χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ έχουμε, τόσο μεγαλύτερη είναι η αγγειοδιασταλτική δράση του ενδοθηλίου. Η σημαντική μείωση του αριθμού των υποδοχέων λεπτίνης, σε συνδυασμό με τα σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης του πλάσματος σε ασθενείς με ΥΦΑΠ πιθανώς να οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρεμποδίζοντας η ελατ-

τώνοντας την αγγειοχλαρωτική δράση της λεπτίνης, η οποία αναπόφευκτα οδηγεί στην καταστροφή της παραπάνω περιγραφείσας ομοιόστασης.

Σε κλινικό επίπεδο, η πλέον συχνή ανωμαλία της λεπτίνης σε αρρώστους είναι η «αναισθησία» του υποδοχέα της, η οποία οδηγεί δευτερογενώς σε αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσης λεπτίνης και περιφερική αντίσταση στη λεπτίνη<sup>29</sup>. Ένα καλό ανάλογο παράδειγμα αυτής της κατάστασης είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I έναντι του τύπου II, όπου κατά αναλογία της αντίστασης στη λεπτίνη και της «αναισθησίας» του υποδοχέα της, είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η «αναισθησία» του αντίστοιχου υποδοχέα της. Στη συγκεκριμένη περίπτωση τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης είναι αυξημένα και αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Υπό τις συνθήκες αυτές η λεπτίνη αποτελεί ένα δείκτη του βαθμού αντίστασης του υποδοχέα της και της υποκειμένης βαρύτητας της μεταβολικής διαταραχής<sup>30</sup>.

Τα προαναφερθέντα στοιχεία εξηγούν τα ευρήματά μας και δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης του πλάσματος μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στη λεπτίνη και σαν επακόλουθο στη μείωση του αριθμού των υποδοχέων της. Ο μηχανισμός αύξησης των επιπέδων της λεπτίνης σε αρρώστους με ΥΦΑΠ δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά πιθανόν να οφείλεται: 1) σε διαφορά στη μάζα λίπους μεταξύ ατόμων με ΥΦΑΠ και αυτών με ΦΑΠ παρά το ότι είναι ταυτόσημοι ως προς το ΔΜΣ, 2) σε διαφορά ενεργοποίησης των λιπιδών κυττάρων μεταξύ των δύο ομάδων και 3) σε αντισταθμιστική εμφάνιση αντίστασης στη λεπτίνη σε άτομα με ΥΦΑΠ.

Ένας περιορισμός στη μελέτη μας είναι ο μη προσδιορισμός των επιπέδων ινσουλίνης και αντίστασης σ' αυτήν, δοθέντος ότι σε πολλαπλές βιβλιογραφικές αναφορές δείχθηκε μία στενότερη συσχέτιση μεταξύ υπερλεπτιναιμίας και υπερινσουλιναιμίας<sup>27</sup>. Ο περιορισμός του ΔΜΣ στον καθορισμό της μάζας λίπους είναι γνωστός και πιθανόν να χρειάζονται περισσότερο ακριβείς μετρήσεις της μάζας του λιπώδους ιστού για να αποκλείσουν κατηγορηματικά την παχυσαρκία ως μία κοινή παράμετρο.

Παρά ταύτα, αρκετές μελέτες με τη χρήση σύγχρονων μεθόδων, όπως οι κοιλιακές υποδόριες ιστικές βιοψίες ή η υπολογιστική τομογραφία έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα για τα επίπεδα λεπτίνης με τη δική μας ή άλλες εργασίες<sup>31-33</sup>. Από τη γνώση της σύγχρονης βιβλιογραφίας, είναι η πρώτη φορά κατά την οποία αναγνωρίζονται υψηλά

επίπεδα λεπτίνης και μειωμένος αριθμός υποδοχέων αυτής σε ασθενείς με ΥΦΑΠ.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματά μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υγιείς νορμοτασικοί με ΥΦΑΠ έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος και σημαντικά χαμηλότερο αριθμό υποδοχέων αυτής συγκρινόμενοι με υγιείς νορμοτασικούς με ΦΑΠ.

Μελλοντικές μελέτες είναι αναγκαίες για να επιβεβαιώσουν τα ευρήματά μας, με τα οποία ενισχύεται ξεκάθαρα η πρακτική της εξέτασης των νορμοτασικών με ΥΦΑΠ σε μια προσπάθεια διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου με στόχο την πρόληψη μελλοντικών καρδιακών επεισοδίων.

## SUMMARY

*Papadopoulos D, Makris T, Krespi P, Poulakou M, Paizis I, Hatzizaharias A, Perrea D, Votteas V. The number of leptin receptors is reduced in healthy normotensive subjects with high normal blood pressure. Arterial Hypertension 2005; 14: 29-33.*

*Introduction:* High normal blood pressure (HNBP) is associated with increased cardiovascular risk in healthy normotensives, while hyperleptinemia increases the activity of the sympathetic nervous system and raises arterial blood pressure. The aim of our study was to measure the number of leptin receptors and the plasma leptin levels in healthy normotensives with HNBP, and to compare these findings with those of healthy normotensives with normal blood pressure levels (NBP). *Subjects and methods:* We examined 36 (19M-17F) healthy normotensive subjects with HNBP, mean age  $42 \pm 8$  years, body mass index (BMI) =  $23 \pm 1.5$  kg/m<sup>2</sup> (GROUP A) and 40 (23M-17F) healthy normotensive subjects with NBP, mean age  $43 \pm 7$  years, BMI =  $23.2 \pm 1.4$  kg/m<sup>2</sup> (GROUP B). We measured leptin plasma levels (RIA method) and the number of -leptin receptors (ELISA method) in all subjects. *Results:* Leptin levels were significantly higher, while leptin receptor number was significantly lower in GROUP A, as compared to GROUP B ( $10 \pm 4.8$  vs  $6 \pm 2.7$  ng/ml,  $p < 0.001$  and  $18 \pm 7$  vs  $27 \pm 9$  IU/ml,  $p < 0.001$  respectively). *Conclusion:* These results suggest that individuals with HNBP have higher leptin levels in plasma and lower leptin receptor number, than individuals with NBP. This finding could play an important role in the pathogenesis of cardiovascular events in this particular group, and requires further investigation.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345(18): 1291-7.
2. 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/fa rat mutations. *Diabetes* 1996; 45(7): 992-4.
3. Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus. *Nature* 1996; 381(6585): 745.
4. 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(6505): 425-32.
5. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269(5223): 546-9.
6. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281(5383): 1683-87.
7. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Med Sci* 2001; 47(3): 141-50.
8. Agata J, Masuda A, Takada M, et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10(10Pt1): 1171-4.
9. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, et al. Elevated plasma immunoreactive leptin levels pre-exist in healthy offspring of patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1999; 138(5Pt1): 922-5.
10. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6): 1011-53.
11. Seidell JC, Cigolini M, Deslypere JP, Charzewska J, Ellsinger BM, Cruz A. Body fat distribution in relation to physical activity and smoking habits in 38 year old European men. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 257-65.
12. Lahlou N, Clement K, Carel JC, et al. Guy-Grand BSoluble leptin receptor in serum of subjects with complete resistance to leptin: relation to fat mass. *Diabetes* 2000; 49(8): 1347-52.
13. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996; 2(5): 585-9.
14. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351(9104): 737-42.
15. Houseknecht KL, Portocarrero CP. Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. *Domest Anim Endocrinol* 1998; 15(6): 457-75.
16. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272(10): 6093-6.
17. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83(7): 1263-71.
18. Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379(6566): 632-5.
19. Uckaya G, Ozata M, Sonmez A, Kinalp C, et al. Ozdemir Plasma leptin levels strongly correlate with plasma renin activity in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res* 1999; 31(7): 435-8.
20. Hirose H, Saito I, Tsujioka M, Mori M, Kawabe H, Saruta T. The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. *J Hypertens* 1998; 16(12Pt2): 2007-12.
21. Suter PM, Locher R, Hasler E, Vetter W. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am J Hypertens* 1998; 11(11 Pt 1): 1305-11.
22. Kennedy A, Gettys TW, et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(4): 1293-300.
23. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000; 49(2): 293-7.
24. Bjorbaek C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signalling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272(51): 32686-95.
25. Kimura K, Tsuda K, Baba A, et al. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273(2): 745-9.
26. Fruhbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48(4): 903-8.
27. Ren J. Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181(1): 1-10.
28. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87(5): 1468-74.
29. 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(12): 1311-4.
30. Sader S, Nian M, Liu P. Leptin: a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk, and ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108(6): 644-6.
31. de Courten M, Zimmet P, Hodge A, et al. Hyperleptinemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997; 14: 200-8.
32. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
33. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Panahloo A, Goodrick S, Coppock SW, Yudkin JS. Relationships between plasma leptin and insulin concentrations, but not insulin dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14: 376-80.