

Received: 2006.05.31
Accepted: 2006.08.17
Published: 2006.08.31

Rola leptyny w rozwoju nadciśnienia tętniczego

The role of leptin in the development of hypertension

Andrzej Dubiński¹, Zygmunt Zdrojewicz²

¹ Powiatowe Centrum Zdrowia w Kamiennej Górze, Sp. z o.o. NZOZ, Szpital Powiatowy

² Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach świadczą o tym, że wytwarzana przez tkankę tłuszczową i odgrywająca znaczącą rolę w homeostazie energetycznej leptyna, może mieć swój udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Leptyna wpływając na układ melanokortykowy oraz wiele endogennych neuropeptydów bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego m.in. przez wzrost napięcia układu współczulnego. W pracy omówiono wpływ leptyny na ośrodki w podwzgórzu, zwłaszcza na układ melanokortykowy i związaną z tym jej rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Przedstawiono również mechanizmy wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału przez leptynę oraz znaczenie receptorów leptyny. Zwrócono ponadto uwagę na rolę endogennych neuropeptydów w regulacji przyjmowania pokarmów oraz zużycia energii.

Słowa kluczowe:

leptyna • nadciśnienie tętnicze • otyłość • układ melanokortykowy • układ współczulny

Summary

Leptin, the product the *ob* gene, is secreted by adipocytes to regulate energy homeostasis. This hormone may have an important influence on blood pressure, leading to hypertension. Leptin, acting in the hypothalamic melanocortin system, can activate or inactivate neuropeptides and produce hypertension, mainly by renal, adrenal, and muscular sympathoactivation. The role of leptin in regulating cardiovascular function in obesity is presented based on contemporary literature. Both intracellular signaling pathways activated by leptin and the role of leptin receptors are also discussed. The roles of endogens, neuropeptides in food intake, and energy expenditure are also presented.

Key words:

leptin • hypertension • obesity • melanocortin system • sympathetic nervous activities

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9636.pdf

Word count:

2086

Tables:

–

Figures:

–

References:

68

Adres autora:

dr n.med. Andrzej Dubiński, Powiatowe Centrum Zdrowia w Kamiennej Górze, Sp. z o.o. NZOZ, Szpital Powiatowy, ul. Bohaterów Getta 10, 58-400 Kamienna Góra; e-mail: pcz@pcz.org.pl

WSTĘP

Wyniki badań przeprowadzonych w wielu krajach, w tym również i w Polsce, wskazują, że w ostatnich kilkudziesięciu latach nastąpił istotny wzrost liczby osób z podwyższoną masą ciała [9,21,29,35]. Nadwagę (wskaźnik masy ciała – body mass index, BMI ≥ 25 kg/m²) stwierdza się u ponad 50% osób dorosłych [29]. W populacji uczniów szkół średnich w USA otyłość (BMI >30 kg/m²) stwierdzono u ponad 20% osób [9].

Otyłość jest czynnikiem ryzyka wystąpienia i progresji miażdżycy i związanych z tym schorzeń układu sercowo-naczyniowego niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperinsulinemii oraz zaburzeń gospodarki lipidowej [7,35]. U osób otyłych zwiększa się objętość wewnątrznaczyniowa oraz pojemność minutowa serca. Zarówno w tkance tłuszczowej, jak i w tkankach nietłuszczowych – sercu, nerkach, w przewodzie pokarmowym oraz mięśniach szkieletowych dochodzi do zwiększenia przepływu krwi. Prowadzi to do wzrostu akumulacji miejscowych czynników wazodylatoryjnych i w konsekwencji do wystąpienia procesów adaptacyjnych. Następstwem reakcji dostosowawczych jest m.in. przerost mięśnia serca oraz wynikające stąd zaburzenie jego funkcji – początkowo rozkurczowej, a następnie skurczowej [7].

Odkrycie w 1994 r. leptyny, produktu genu ob wytwarzanego przede wszystkim przez podskórną tkankę tłuszczową pozwoliło na lepsze poznanie mechanizmów biorących udział w regulacji apetytu i zużycia energii. Lata następne dostarczyły dowodów na to, że tkanka tłuszczowa jest nie tylko miejscem magazynowania energii, głównie pod postacią triglicerydów, ale również jednym z ważniejszych narządów, w którym dochodzi do wytwarzania hormonów, cytokin prozapalnych oraz czynników biorących udział w procesie krzepnięcia i fibrylizacji [63]. Cytokiny prozapalne zwłaszcza czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) oraz interleukina 6 wpływają na czynność śródbłonna i proces aterogenezy, m.in. przez zwiększenie ekspresji molekuł adhezyjnych i czynników chemotaktycznych [68].

Otyłość *per se* prowadzi do wystąpienia nadciśnienia tętniczego, klasycznego czynnika ryzyka miażdżycy. Jedną z przyczyn rozwoju nadciśnienia może być stwierdzany u niektórych osób obciążonych otyłością wzrost aktywności współczulnej. Wśród czynników mogących zwiększać aktywność współczulną wyróżnia się: hiperleptynemię, hiperinsulinemię, wzrost stężenia angiotensyny II, wzrost stężenia niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych oraz wzrost ciśnienia wewnątrznerkowego w następstwie kompresji nerka przez dodatkową tkankę tłuszczową. Wyjaśnienie ich roli w patogenezie schorzeń układu sercowo-naczyniowego u osób otyłych było przedmiotem wielu badań [14,41]. Wydaje się, iż hiperleptynemia i związana z tym selektywna oporność na działanie leptyny stanowią istotny czynnik ryzyka wystąpienia i progresji miażdżycy, szczególnie w grupie osób z podwyższoną masą ciała [1].

Leptyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 16 kDa zbudowanym z 167 aminokwasów o strukturze klasyfikującej ją do grupy cytokin. Jest wytwarzana przede wszystkim w adipocytach tkanki tłuszczowej podskórnej, a w znacznie mniejszych ilościach także w obszarze podwzgórza,

przysadki mózgowej, łożysku, mięśniach poprzecznie prążkowanych, nabłonku przewodu pokarmowego oraz sutku [5,10,37,51,61].

Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem leptyny we krwi a ilością brzusznej tkanki tłuszczowej podskórnej w różnych pod względem wieku, wskaźnika BMI, wrażliwości na insulinę grupach [36]. Ekspresja mRNA leptyny w podskórnej tkance tłuszczowej jest większa aniżeli w tkance tłuszczowej trzewnej i to niezależnie od płci, wskaźnika BMI, wskaźnika stosunku obwodu talii do obwodu biodra (waist/hip circumference ratio – WHR), upośledzonej tolerancji glukozy oraz cukrzycy typu 2 [37,51].

U osób z nadciśnieniem stężenie leptyny we krwi jest tym wyższe im wyższe jest średnie ciśnienie tętnicze [2]. Podobną zależność wykazano u kobiet w odniesieniu do wartości ciśnienia skurczowego [52,60] oraz u mężczyzn w odniesieniu zarówno do wartości ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego [31]. Stężenie leptyny we krwi, jak i stosunek stężenia leptyny we krwi do BMI są w grupie otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym znacznie wyższe aniżeli w porównywalnej pod względem masy ciała grupie kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia [8]. Tym niemniej w innych pracach nie potwierdzono związku między wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem leptyny we krwi [30,65].

RECEPTORY LEPTYNY ORAZ PObUDZENIE SZLAKÓW WENWĄTRZKOMÓRKOWYCH W NEURONACH PODWZGÓRZA

Odbiór informacji przekazywany przez leptynę możliwy jest dzięki swoistym receptorom. Obecnie znanych jest 6 izoform receptorów leptyny [39]. Forma „długa” (receptor OB -Rb) występuje przede wszystkim w centralnym układzie nerwowym zwłaszcza w obszarze podwzgórza, ponadto stwierdzana jest między innymi w miocytach, komórkach śródbłonna naczyń wieńcowych serca, wątrobie i nerkach [11,61]. Pozostałe receptory, z wyjątkiem izoformy Ob -Re, która jest białkiem transportowym leptyny, stanowią formy „krótkie”. Ich rola jest znacznie mniej poznana, mimo że wykryto je w wielu tkankach, w tym w płucach, nerkach, jajnikach oraz w łożysku [38,57]. Receptory te wykazują duże podobieństwo do niektórych receptorów cytokin, zwłaszcza dla interleukiny 6 [39]. Receptory Ob -Rb są zbudowane z domeny pozakomórkowej, zawierającej dwa miejsca wiązania cytokin, z których jedno jest swoiste dla leptyny, domeny przezbłonowej oraz części wewnątrzkomórkowej [16,20].

W następstwie pobudzenia receptorów Ob -Rb dochodzi do aktywacji szlaku kinaz typu Janus (Janus kinases – JAK) i następnie fosforylacji kinazy tyrozynowej STAT 3 (signal transducers and activators of transcription – STAT 3), która dyfundując do jądra komórkowego oddziałuje z DNA prowadząc do transkrypcji docelowych genów. Działanie leptyny w podwzgorzu jest realizowane również w następstwie aktywacji receptorów insuliny i insulinowego czynnika wzrostu z wykorzystaniem szlaku kinazy fosfatydyloinozytolowej-3 (PI-3) oraz fosfodiesterazy 3B. Pobudzenie tej drogi prowadzi do zmniejszenia cyklicznego 3', 5'- monofosforanu adenozy (cAMP) [48]. Świadczy to o możliwości wykorzystania przez leptynę alternatywnych szlaków wewnątrzkomórkowych. Podanie domózgowe leptyny



upośledza aktywację PI-3, jednocześnie ułatwiając fosforylację STAT 3 [50]. Z kolei zablokowanie szlaku kinazy typu Janus prowadzi do hiperfagii oraz otyłości, a także zmniejszenia aktywności włókien współczulnych prowadzących do brunatnej tkanki tłuszczowej [48].

Leptyna pobudza również układy innych przekaźników wewnątrzkomórkowych, m.in. przez aktywację kinazy białkowej B, kinazy białkowej C, kinaz aktywowanych mitogenem (mitogen-activated protein kinases – MAPK), fosfolipazy C i tlenu azotu [17].

WPLYW LEPTYNY NA NEUROPEPTYDY UCZESTNICZĄCE W HOMEOSTAZIE ENERGETYCZNEJ

Stosunkowo najlepiej poznano wpływ leptyny na receptory znajdujące się na neuronach jądra łukowatego, jądra przykomorowego, jądra brzuszno-przyśrodkowego oraz w bocznej części podwzgórza. W obszarach tych dochodzi do interakcji sygnałów biorących udział w regulacji przemiany materii i łaknienia. Szczególne znaczenie w homeostazie energetycznej przypada neuronom jądra łukowatego wytwarzającym proopiomelanokortynę (POMC) oraz neuropeptyd Y (NPY). W neuronach syntetyzujących NPY dochodzi do ekspresji również białka agouti (agouti-related protein – AGRP), które przez wpływ antagonistyczny w stosunku do receptorów melanokortyny 4 (MC4) wykazuje podobnie jak NPY działanie oreksygenne. Z kolei POMC jest prekursorem hormonu stymulującego melanocyty (alfa – MSH), podstawowego związku o działaniu anoreksygennym, który działa agonistycznie w stosunku do receptorów MC4 oraz w mniejszym stopniu – do receptorów melanokortyny 3 (MC3). Leptyna zmniejsza wydzielanie AGRP oraz NPY, a także pobudza wydzielanie alfa – MSH [48].

Neurony syntetyzujące POMC wytwarzają również białko CART (cocaine amphetamine regulated transcript – CART), którego synteza zachodzi pod wpływem genu regulowanego przez kokainę i amfetaminę. Podanie domózgowe białka CART prowadzi u zwierząt do zmniejszenia przyjmowania pokarmów [24,25].

Istnieją dowody na to, że leptyna wpływa na syntezę i działanie innych endogennych neuropeptydów uczestniczących w regulacji energetycznej organizmu. Wśród nich wyróżnić można związki o działaniu oreksygennym, takie jak: hormon koncentrujący melaninę (MCH) syntetyzowany głównie w okolicy bocznej podwzgórza, galaninę, oreksyny oraz o działaniu anoreksygennym – hormon uwalniający kortykotropinę (CRH), białko uwalniające prolaktynę (prolactin-releasing peptide – PrRP), GALP (galanin-like peptide – GALP) oraz neurotensyn (NT) [46,49]. Odbiór sygnału jaki przenoszony jest przez leptynę odbywa się głównie w obszarze jądra łukowatego. Przekazanie sygnału jest możliwe bądź przez bezpośrednie pobudzenie ośrodków w jądrze przykomorowym, jak to się dzieje w wypadku NPY, bądź też przez blokadę lub pobudzenie receptorów melanokortyny [15,47].

WPLYW LEPTYNY I ZWIĄZANYCH Z JEJ DZIAŁANIEM NEUROPEPTYDÓW NA AKTYWNOŚĆ UKŁADU WSPÓLCZULNEGO, CIŚNIENIE TĘTNICZE ORAZ CZĘSTOŚĆ AKCJI SERCA

Neurony, w których dochodzi do syntezy NPY stwierdzono w wielu obszarach ośrodkowego układu nerwowego.

Pobudzenie ich w rdzeniu przedłużonym prowadzi do aktywacji receptorów α_2 -adrenergicznych, co w konsekwencji hamuje wydzielanie noradrenaliny do szczeliny synaptycznej. Następstwem takiego działania jest zmniejszenie aktywności współczulnej i spadek ciśnienia tętniczego [34]. Podanie NPY do jąder pasma samotnego szczurów powoduje – poza obniżeniem ciśnienia tętniczego – również zmniejszenie wrażliwości baroreceptorów regulujących częstość akcji serca [54]. Tym niemniej podanie NPY do innych obszarów mózgowia, w tym do jądra łukowatego, jądra przykomorowego oraz komór mózgu nie daje tak jednoznacznych wyników i to zarówno u zwierząt z prawidłowym, jak i podwyższonym ciśnieniem tętniczym [3,13,33,64].

Rola układu melanokortykowego jest jeszcze bardziej złożona. Przewlekłe podanie do trzeciej komory mózgu, komory bocznej mózgu lub dożylnie agonisty receptorów MC3/MC4, a także leptyny powoduje u szczurów wzrost aktywności współczulnej we włóknach prowadzących do nerek, brunatnej tkanki tłuszczowej, nadnerczy oraz do mięśni szkieletowych powodując w konsekwencji spadek masy ciała, wzrost ciśnienia tętniczego oraz przyspieszenie akcji serca [18,26,27,53]. Z kolei podanie tych związków w iniekcjach krótkotrwałych lub też jednorazowo utrzymuje ich wpływ na aktywność układu współczulnego, nie powodując jednak zmian ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca [19]. Obserwowany brak wpływu leptyny na ciśnienie tętnicze krwi jest związany z występującym w początkowym okresie stosowania tego hormonu działaniem rozkurczowym na naczynia tętnicze, wynikającym ze zwiększenia syntezy śródbłonkowego tlenu azotu [6,22,23].

Aktywacja receptorów MC3/MC4 pod wpływem leptyny prowadzi do stopniowego, mniej gwałtownego i bardziej trwałego, wzrostu ciśnienia tętniczego aniżeli pobudzenie tych receptorów przez podany w infuzji domózgowej MTII (agonista receptorów MC3/MC4) [26,55]. Jednym z powodów tych różnic może być równoległy, modulujący wpływ leptyny na wiele endogennych neuropeptydów, przede wszystkim NPY.

W następstwie obwodowej blokady układu adrenergicznego nie występuje u szczurów wzrost ciśnienia tętniczego oraz przyspieszenie akcji serca, mimo przewlekłego pobudzenia układu melanokortykowego przez leptynę [27].

Przewlekłe działanie leptyny powodujące m.in. wzrost ciśnienia tętniczego, przyspieszenie akcji serca, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, jak i zwiększenie wrażliwości na insulinę jest całkowicie zniesione w następstwie blokady znajdujących się w podwzgórzu receptorów MC3/MC4 [26,55]. Wyłączenie tych receptorów nie zmniejsza jedynie pobudzającego wpływu leptyny na włókna nerwowe współczulne prowadzące do brunatnej tkanki tłuszczowej [18,19].

Układ melanokortykowy odgrywa zatem istotną rolę łączącą zależną od masy ciała hiperleptynemię ze zwiększoną aktywnością układu sympatycznego i to niezależnie od istniejącej otyłości czy hiperinsulinemii [26,55,56].

Tym niemniej badanie przeprowadzone na myszach z mutacją genu agouti, u których występuje ektopowe nadmierne

wytwarzania białka ASP i związana z tym blokada receptorów melanokortyny nie potwierdza wyłącznej roli układu melanokortykowego w regulacji ciśnienia tętniczego w odniesieniu do działania leptyny [42]. Podobne wyniki uzyskano w przeprowadzonym eksperymencie na myszach transgenicznych o małej masie ciała z ektopowym wydzielaniem leptyny przez wątrobę oraz wysokim ciśnieniem tętniczym i zwiększonym wydalaniem katecholamin z moczem [4]. Podanie domózgowe leptyny myszom z mutacją genu *agouti* powoduje wzrost aktywności współczulnej w eferentnych włóknach prowadzących do nerek oraz wzrost ciśnienia tętniczego przy jednoczesnym braku wpływu na apetyt, masę ciała, jak i masę brunatnej tkanki tłuszczowej [42]. Podobnie u myszy transgenicznych zablokowanie receptorów melanokortyny nie wpływa na ciśnienie tętnicze, natomiast podanie związku blokującego receptory α -adrenergiczne, β -adrenergiczne lub blokującego zwoje współczulne obniża ciśnienie tętnicze [4]. Badania te wskazują na istnienie wielu miejsc w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym odpowiedzialnych za występujące w następstwie działania leptyny pobudzenie układu współczulnego.

ROLA NEREK W ZALEŻNEJ OD HIPERLEPTYNEMI REGULACJI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Podanie domózgowe leptyny lub agonisty receptorów M3/M4 powoduje wzrost pobudzenia współczulnego we włóknach nerwowych prowadzących do nerek [26]. Zastosowanie leptyny u myszy *ob./ob.* – pozbawionych receptora leptyny (*Ob-Rb*), u myszy bez receptorów M4 oraz w warunkach zablokowania receptorów M3/M4 nie zwiększa aktywności współczulnej w tych włóknach [43]. Świadczy to o podstawowej roli układu melanokortykowego, zwłaszcza receptorów M4 w regulacji napięcia współczulnego we włóknach nerwowych i wskazuje na znaczenie tego układu w wystąpieniu nadciśnienia tętniczego.

Tym niemniej mimo obserwowanego pod wpływem przewlekłego stosowania leptyny wzrostu ciśnienia tętniczego zarówno wydalanie sodu z moczem, jak i objętość moczu nie ulegają zmianie [55]. Wzrost aktywności współczulnej i związane z tym pobudzenie układu renina – angiotensyna – aldosteron prowadzą do wzrostu cewkowej reabsorpcji sodu, zwiększenia wolemii i wazokonstrykcji. Uruchomienie wielu mechanizmów adaptacyjnych (m.in. zwiększenie wy-

tworzania czynników natriuretycznych) prowadzi do natriurezy. Wobec przewlekłego działania leptyny i wynikającej stąd stymulacji współczulnej, mechanizmy adaptacyjne ulegają zaburzeniu. Krzywa zależności bilansu sodowego od ciśnienia perfuzyjnego przesuwana się w kierunku wartości odpowiadających nadciśnieniu tętniczemu. Ponadto leptyna działając bezpośrednio na receptory rdzenia i kory nerek szczerów zwiększa aktywność pompy sodowo-potasowej. Występuje to z pewnym opóźnieniem i zależy od pobudzenia szlaków wewnątrzkomórkowych, takich jak JAK oraz szlaku kinaz aktywowanych przez sygnał zewnątrzkomórkowy (extracellularly regulated kinases – ERK) [32].

Zablokowanie receptorów układu melanokortykowego – M3/M4 powoduje zmniejszenie aktywności nerwowych włókien współczulnych prowadząc do hiperfiltracji oraz wzrostu diurezy. Mimo to wydalanie sodu w moczu nie ulega zmianie [55]. W tym przypadku krzywa zależności równowagi sodowej od ciśnienia przesunięta zostaje w stronę niższych wartości ciśnienia tętniczego.

Wydaje się, że zwiększenie aktywności współczulnej w nerwowych włóknach nerwowych jest istotnym czynnikiem patogenetycznym rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób otyłych i przede wszystkim zależy od hiperleptynii.

PODSUMOWANIE

Rola leptyny w homeostazie energetycznej jest stosunkowo dobrze poznana. Znacznie mniej wiadomo o wpływie tego hormonu na występowanie oraz ciężkość przebiegu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. U osób otyłych stwierdza się oporność na niektóre działania leptyny, przede wszystkim nie występuje zmniejszenie łaknienia, jak i zwiększenie zużycia energii. Z kolei zachowane jest działanie pobudzające aktywność współczulną we włóknach nerwowych prowadzących do mięśni szkieletowych oraz nerek. Początkowy wpływ leptyny na aktywność współczulną równoważony jest jednak bezpośrednio zależnym od śródbłonka działaniem wazodylatacyjnym. Wystąpienie nadciśnienia tętniczego jest związane z przewlekłym działaniem tego hormonu zależnym przede wszystkim od pobudzenia układu melanokortykowego. Wydaje się, iż układ melanokortykowy pełni ważną rolę łączącą nadciśnienie tętnicze z występującą w następstwie otyłości hiperleptynią.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adamczak M., Kokot F., Więcek A.: Leptyna – czy uczestniczy w regulacji ciśnienia tętniczego? *Post. Nauk Med.*, 2002; 2–3: 129–132
- [2] Agata J., Masuda A., Takada M., Higashiura K., Murakami H., Miyazaki Y., Shimamoto K.: High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1997; 10: 1171–1174
- [3] Aguirre J.A., Hedlund P.B., Narvaez J.A., Bunnemann B., Ganten D., Fuxe K.: Increased vasopressor actions of intraventricular neuropeptide Y-(13-36) in spontaneously hypertensive versus normotensive Wistar-Kyoto rats. Possible relationship to increases in Y2 receptor binding in the nucleus-tractus solitarius. *Brain Res.*, 1995; 684: 159–164
- [4] Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H., Ebihara K., Satoh N., Iwai H., Matsuoka N., Hayashi T., Hosoda K., Inoue G., Yoshimasa Y., Nakao K.: Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J. Clin. Invest.*, 2000; 105: 1243–1252
- [5] Aparicio T., Kermorgant S., Darmoul D., Guilmeau S., Hormi K., Mahieu-Caputo D., Lehy T.: Leptin and Ob-Rb receptor isoform in the human digestive tract during fetal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90: 6177–6184
- [6] Beltowski J., Wojcicka G., Borkowska E.: Human leptin stimulates systemic nitric oxide production in the rat. *Obes. Res.*, 2002; 10: 939–946
- [7] Bray G.A.: Medical consequences of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2583–2589
- [8] Canatan H., Bakan I., Akbulut M., Baydas G., Halifeoglu I., Gursu M.F.: Comparative analysis of plasma leptin levels in both genders of patients with essential hypertension and healthy subjects. *Endocr. Res.*, 2004; 30: 95–105
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Overweight among students in grades K-12-Arkansas, 2003-04 and 2004-05 school years. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2006; 55: 5–8



- [10] Chelikani P.K., Glimm D.R., Kennelly J.J.: Short communication: Tissue distribution of leptin and leptin receptor mRNA in the bovine. *J. Dairy. Sci.*, 2003; 86: 2369–2372
- [11] Cohen P., Yang G., Yu X., Soukas A.A., Wolfish C.S., Friedman J.M., Li C.: Induction of leptin receptor expression in the liver by leptin and food deprivation. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 10034–10039
- [12] Correia M.L., Haynes W.G., Rahmouni K., Morgan D.A., Sivitiz W.I., Flork A.L.: The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes*, 2002; 51: 439–442
- [13] Correia M.L., Morgan D.A., Sivitiz W.S., Mark A.L., Haynes W.G.: Intracerebroventricular administration of NPY increases adiposity but does not increase arterial pressure. *Circulation*, 1999; 100: 72–77
- [14] DiBona G.F.: The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension*, 2004; 43: 147–150
- [15] Elias C.F., Aschkenasi C., Lee C., Kelly J., Ahima R.S., Bjorbaek C., Flier J.S., Saper C.B., Elmquist J.K.: Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron*, 1999; 23: 775–786
- [16] Fong T.M., Huang R.R., Tota M.R., Mao C., Smith T., Varnerin J., Karpitskiy V.V., Krause J.E., Van der Ploeg L.H.: Localization of leptin binding domain in the leptin receptor. *Mol. Pharmacol.*, 1998; 53: 234–240
- [17] Fruhbeck G.: Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem. J.*, 2006; 393: 7–20
- [18] Haynes W.G., Morgan D.A., Djalali A., Sivitiz W.I., Mark A.L.: Interaction between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension*, 1999; 33: 542–547
- [19] Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., Mark A.L., Sivitiz W.I.: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 270–278
- [20] Iserentant H., Peelman F., Defeau D., Vandekerckhove J., Zabeau L., Tavernier J.: Mapping of the interface between leptin and the leptin receptor CRH2 domain. *J. Cell Sci.*, 2005; 118: 2519–2527
- [21] Katzmarzyk P.T., Mason C.: Prevalence of class I, II and III obesity in Canada. *CMAJ*, 2006; 174: 156–157
- [22] Kimura K., Tsuda K., Baba A., Kawabe T., Boh-oka S., Iyata M., Moriaki C., Hano T., Nishio I.: Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 273: 745–749
- [23] Knudson J.D., Dincer U.D., Zhang C., Swafford A.N., Koshida R., Picchi A., Focardi M., Dick G.M., Tune J.D.: Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005; 289: H48–H56
- [24] Kong W.M., Stanley S., Gardiner J., Abbott C., Murphy K., Seth A., Connolly I., Ghatei M., Stephens D., Bloom S.: A role of arcuate cocaine and amphetamine-regulated transcript in hyperphagia, thermogenesis, and cold adaptation. *FASEB*, 2003; 17: 1688–1690
- [25] Kristensen P., Judge M.E., Thim L., Ribel U., Christjansen K.N., Wulff B.S., Clausen J.T., Jensen P.B., Madsen O.D., Vrang N., Larsen P.J., Hastrup S.: Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 1998; 393: 72–76
- [26] Kuo J.J., Silva A.A., Hall J.E.: Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. *Hypertension*, 2003; 41: 768–774
- [27] Kuo J.J., da Silva A.A., Tallam L.S., Hall J.E.: Role of adrenergic activity in pressor responses to chronic melanocortin receptor activation. *Hypertension*, 2004; 43: 370–375
- [28] Lamarche B.: Abdominal obesity and its metabolic complications: implication for the risk of ischaemic heart disease. *Coron. Artery Dis.*, 1998; 9: 473–481
- [29] Lean M.E.: Obesity: burdens of illness and strategies for prevention or management. *Drugs Today (Barc.)*, 2000; 36: 773–784
- [30] Lonnqvist F., Wennlund A., Arner P.: Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1997; 21: 255–260
- [31] Mallamaci F., Cuzzola F., Tripepi G., Cutrupi S., Parlongo S., Tripepi R., Zoccali C.: Gender-dependent differences in plasma leptin in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2000; 13: 914–920
- [32] Marciniak A., Jamroz-Wisniewska A., Borkowska E., Beltowski J.: Time-dependent effect of leptin on renal Na(+),K(+)-ATPase activity. *Acta Biochim. Pol.*, 2005; 52: 803–809
- [33] Martin J.R., Beinfeld M.C., Westfall T.C.: Blood pressure increases after injection of neuropeptide Y into posterior hypothalamic nucleus. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 1988; 254: H879–H888
- [34] Michalkiewicz M., Knestaut K.M., Bytchkova E.Y., Michalkiewicz T.: Hypotension and reduced catecholamines in neuropeptide Y transgenic rats. *Hypertension*, 2003; 41: 1056–1062
- [35] Milewicz A., Jedrzejuk D., Lwow F., Bialynicka A.S., Lopatynski J., Mardarowicz G., Zahorska-Markiewicz B.: Prevalence of obesity in Poland. *Obes. Rev.*, 2005; 6: 113–114
- [36] Minocci A., Savia G., Lucantoni R., Berselli M.E., Tagliaferri M., Calo G., Petroni M.L., de Medici C., Viberti G.C., Liuzzi A.: Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 1139–1144
- [37] Montague C.T., Prins J.B., Sanders L., Digby J.E., O'Rahilly S.: Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*, 1997; 46: 342–347
- [38] Murakami T., Yamashita T., Iida M., Kuwajima M., Shima K.: A short form of leptin receptor performs signal transduction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997; 231: 26–29
- [39] Peelman F., Van Beneden K., Zabeau L., Iserentant H., Ulrichts P., Defeau D., Verhee A., Catteuw D., Elewaut D., Tavernier J.: Mapping of the leptin binding sites and design of a leptin antagonist. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 41038–41046
- [40] Quehenberger P., Exner M., Sunder-Plassmann R., Ruzicka K., Bieglmayer C., Ender G., Muellner C., Speiser W., Wagner O.: Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells *in vitro*. *Circ. Res.*, 2002; 90: 711–718
- [41] Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G., Mark A.L.: Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*, 2005; 45: 9–14
- [42] Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A., Mark A.L.: Selective resistance to central neural administration of leptin in agouti obese mice. *Hypertension*, 2002; 39: 486–490
- [43] Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A., Mark A.L.: Role of melanocortin-4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin. *J. Neurosci.*, 2003; 23: 5998–6004
- [44] Ren M.Q., Wegner J., Bellmann O., Brockmann G.A., Schneider F., Teuscher F., Ender K.: Comparing mRNA levels of genes encoding leptin, leptin receptor, and lipoprotein lipase between dairy and beef cattle. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2002; 23: 371–381
- [45] Retzlaff C., Moschos S., Chan J.L., Mantzoros C.S.: Leptin and reproduction: a review. *Fertil. Steril.*, 2002; 77: 433–444
- [46] Sahu A.: Evidence suggesting that galanin (GAL), melanin-concentrating hormone (MCH), neurotensin (NT), proopiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY) are targets of leptin signaling in the hypothalamus. *Endocrinology*, 1998; 139: 795–798
- [47] Sahu A.: Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol.*, 2003; 24: 225–253
- [48] Sahu A.: Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*, 2004; 145: 2613–2620
- [49] Sahu A., Carraway R.E., Wang Y.P.: Evidence that neurotensin mediates the central effect of leptin on food intake in rat. *Brain Res.*, 2001; 888: 343–347
- [50] Sahu A., Metlakunta A.S.: Hypothalamic phosphatidylinositol 3-kinase-phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway of leptin signalling is impaired following chronic central leptin infusion. *J. Neuroendocrinol.*, 2005; 17: 720–726
- [51] Schoof E., Stuppy A., Harig F., Carbon R., Horbach T., Stohr W., Rascher W., Dotsch J.: Comparison of leptin gene expression in different adipose tissues in children and adults. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004; 150: 579–584
- [52] Schutte R., Huisman H.W., Schutte A.E., Malan N.T.: Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study. *J. Hum. Hypertens.*, 2005; 19: 535–541
- [53] Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E.: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*, 1998; 31: 409–414
- [54] Shih C.D., Chan J.Y., Chan S.H.: Tonic suppression of baroreceptor reflex response by endogenous neuropeptide Y at the nucleus tractus solitarius of the rat. *Neurosci. Lett.*, 1992; 148: 169–172
- [55] Silva A.A., Kuo J.J., Hall J.E.: Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. *Hypertension*, 2004; 43: 1312–1317
- [56] Silva A.A., Kuo J.J., Tallam L.S., Liu J., Hall J.E.: Does obesity induce resistance to the long-term cardiovascular and metabolic actions of melanocortin 3/4 receptor activation? *Hypertension*, 2006; 47: 259–264

- [57] Smith J.T., Waddell B.J.: Leptin receptor expression in the rat placenta: changes in ob-ra, ob-rb, and ob-re with gestational age and suppression by glucocorticoids. *Biol. Reprod.*, 2002; 67: 1204–1210
- [58] Solberg R., Aas V., Thoresen G.H., Kase E.T., Drevon C.A., Rustan A.C., Reseland J.E.: Leptin expression in human primary skeletal muscle cells is reduced during differentiation. *J. Cell Biochem.*, 2005; 96: 89–96
- [59] Stevens J., Cai J., Pamuk E.R., Williamson D.F., Thun M.J., Wood J.L.: The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 1–7
- [60] Suter P.M., Locher R., Hasler E., Vetter W.: Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? *Am. J. Hypertens.*, 1998; 11: 1305–1311
- [61] Szczepankiewicz D., Wojciechowicz T., Kaczmarek P., Nowak K.W.: Leptin and its receptors in the course of pregnancy in the rat. *Int. J. Mol. Med.*, 2006; 17: 95–99
- [62] Tanida M., Iwashita S., Terui N., Ootsuka Y., Shu M., Kang D., Suzuki M.: Effect of peripheral administration of leptin on the renal sympathetic nerve activity in high-fat diet-related hypertensive rats. *Life Sci.*, 2006; 78: 1149–1154
- [63] Tracy R.P.: Is visceral adiposity the “enemy within”? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 881–883
- [64] Tsuda K., Tsuda S., Goldstein M., Masuyama Y.: Effects of neuropeptide Y on norepinephrine release in hypothalamic slices of spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990; 182: 175–179
- [65] Uckaya G., Ozata M., Sonmez A., Kinalp C., Eyiletlen T., Bingol N., Koc B., Kocabalkan F., Ozdemir I.C.: Plasma leptin levels strongly correlate with plasma renin activity in patients with essential hypertension. *Horm. Metab. Res.*, 1999; 31: 435–438
- [66] Udagawa J., Hatta T., Naora H., Otani H.: Expression of the long form of leptin receptor (Ob-Rb) mRNA in the brain of mouse embryos and newborn mice. *Brain Res.*, 2000; 868: 251–258
- [67] Yudkin J.S.: Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance: evidence for a common antecedent? *Diabetes Care*, 1999; 22(Suppl.3): C25–C30
- [68] Ziccardi P., Nappo F., Giugliano G., Esposito K., Marfella R., Cioffi M., D’Andrea F., Molinari A.M., Giugliano D.: Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, 2002; 105: 804–809

