

## Correlation Between Circulating Leptin Level with Left Ventricle Mass in Normotensive Men

Richard Indra Gunawan, Adrianus Kosasih, Oktavia Lilyasari, Librantoro, Andang H. Joesoef, RWM Kaligis

**Background.** Obesity is one of Cardiovascular risk factor. Obesity caused increase in heart mass due to cellular hypertrophic and metaplastic proses, independently of hemodynamic factors such as blood pressure. There were hyperleptinemia in obesity due to the selective Leptin resistency in central nervous system and peripheral organs. Study with cultured rat cardiomyocyte have shown hypertrophy and hyperplastic effect of Leptin to cardiomyocyte. Some clinical studies have shown correlation between circulating Leptin level with Left Ventricle Mass in hypertensive and insulin resistance men.

**Objective.** This study aimed to elaborate the correlation between circulating Leptin level with Left Ventricle Mass in normotensive men.

**Methods.** A cross sectional study was performed with normotensive men, which included 40 obese normotensive and 40 normoweight men. All patients underwent physical and laboratory assessment and examination of Left Ventricle with echocardiography. The circulating Leptin level were determined by ELISA method. The Leptin level were expressed as median (25<sup>th</sup> percentile; 75<sup>th</sup> percentile)

**Results.** The circulating Leptin level were significantly different between the obese normotensive and the lean group. The Left Ventricle Mass in Obese increased, although have not fulfilled the criteria for Left Ventricle Hypertrophy. There were significant correlation between Left Ventricle Mass with BMI ( $r = 0,711$ ;  $p < 0,001$ ) and waist circumference ( $r = 0,732$ ;  $p < 0,001$ ). Respectively, there were significant correlation between Left Ventricle Mass Index with BMI ( $r = 0,541$ ;  $p < 0,001$ ) and waist circumference ( $r = 0,558$ ;  $p < 0,001$ ). There were significant correlation between circulating Leptin level with Left Ventricle Mass ( $r = 0,510$ ;  $p < 0,001$ ) and Left Ventricle Mass Index ( $r = 0,414$ ;  $p < 0,001$ ) in obese men.

**Conclusion.** Circulating Leptin level is correlated with Left Ventricle Mass in normotensive men.

(J Kardiol Ind 2007;28:343-353)

**Keywords:** Leptin, Left Ventricle Mass, normotensive

Department of Cardiology and  
Vascular Medicine, Faculty of  
Medicine - University of Indonesia  
National Cardiac Center, Harapan  
Kita, Jakarta

## Korelasi Kadar Leptin Plasma Dengan Massa Ventrikel Kiri Pada Laki-Laki Normotensi

Richard Indra Gunawan, Adrianus Kosasih, Oktavia Lilyasari, Librantoro, Andang H. Joesoef, RWM Kaligis

**Latar belakang.** Obesitas merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular. Kondisi obesitas menyebabkan peningkatan massa jantung sebagai akibat proses metaplasia dan hipertrofi miocelular; tanpa perlu disertai hipertensi. Pada obesitas terjadi peningkatan kadar Leptin plasma, akibat gangguan sensitifitas reseptor Leptin pada susunan saraf pusat dan organ perifer. Pada penelitian dengan jaringan kardiomiocit hewan telah dibuktikan bahwa, Leptin mengakibatkan hipertrofi dan hiperplasi kardiomiocit. Beberapa penelitian sebelumnya juga menunjukkan adanya korelasi antara kadar Leptin plasma dengan peningkatan massa ventrikel pada subyek dengan hipertensi, ataupun dengan sensitivitas insulin yang terganggu. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi korelasi antara kadar Leptin plasma dengan massa ventrikel kiri pada subyek normotensi.

**Metode penelitian** Dilakukan suatu penelitian potong lintang terhadap laki-laki tanpa hipertensi yang terdiri atas 40 laki-laki obesitas normotensi dan 40 laki-laki dengan berat badan normal. Semua pasien menjalani pemeriksaan antropometri, pemeriksaan laboratorium dan ekokardiografi. Kadar Leptin plasma dianalisa dengan metode ELISA dan ditampilkan dalam bentuk nilai median (persentil 25-75).

**Hasil :** Terdapat perbedaan bermakna kadar Leptin plasma antara kelompok obesitas dengan berat badan normal. Meskipun belum memenuhi kriteria hipertrofi ventrikel kiri, subyek dengan obesitas memiliki massa ventrikel kiri yang lebih besar dibanding dengan subyek dengan berat badan normal. Massa ventrikel kiri berkorelasi bermakna dengan Indeks Massa Tubuh ( $r = 0,711$  ;  $p < 0,001$ ) dan lingkaran pinggang ( $r = 0,732$  ;  $p < 0,001$ ). Indeks massa ventrikel kiri juga berkorelasi bermakna dengan Indeks Massa Tubuh ( $r = 0,541$  ;  $p < 0,001$ ) dan lingkaran pinggang ( $r = 0,558$  ;  $p < 0,001$ ). Terdapat korelasi positif bermakna antara kadar Leptin plasma dengan massa ventrikel kiri ( $r = 0,510$ ;  $p < 0,001$ ) dan indeks massa ventrikel kiri ( $r = 0,414$ ;  $p < 0,001$ ) pada laki-laki normotensi.

**Kesimpulan :** Kadar Leptin plasma memiliki korelasi positif bermakna dengan massa ventrikel kiri pada subyek laki-laki normotensi.

**Kata kunci:** Leptin, massa ventrikel kiri, normotensi

Obesitas merupakan masalah kesehatan serius dan berkembang menjadi epidemi yang tumbuh cepat di seluruh dunia, termasuk Indonesia.<sup>1</sup> Di Indonesia,

prevalensi obesitas pada masyarakat urban meningkat dari 4,2% pada tahun 1982 menjadi 17,1% pada tahun 1992.<sup>2</sup>

Individu dengan obesitas memiliki peningkatan risiko kejadian penyakit kardiovaskular dan gangguan metabolik, seperti penyakit jantung koroner (PJK), aterosklerosis, hipertensi, dislipidemia, diabetes dan gagal jantung.<sup>3</sup> Studi Framingham telah memperlihatkan bahwa obesitas merupakan faktor risiko independen kejadian penyakit kardiovaskular.<sup>4</sup>

**Alamat korespondensi:**

dr. Richard Indra Gunawan, SpJP  
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

Obesitas mempengaruhi sistim kardiovaskular melalui berbagai faktor risiko, seperti dislipidemia, hipertensi, intoleransi glukosa, peningkatan penanda inflamasi dan gangguan pembekuan; maupun melalui mekanisme adaptasi tubuh yang membawa perubahan pada struktur dan fungsi jantung.<sup>5</sup> Kelainan kardiak pada individu obese meliputi hipertrofi ventrikel kiri yang dapat terlihat pada pemeriksaan ekokardiografi. Meningkatnya massa jantung pada obesitas disebabkan oleh proses metaplasia dan hipertrofi mioelular.<sup>4</sup> Kelainan-kelainan ini juga ditemukan pada populasi yang tidak disertai hipertensi.

Sel-sel adiposit pada jaringan adipose tidak hanya berperan pasif sebagai tempat penyimpanan dan berlangsungnya metabolisme lipid, tetapi juga berperan sebagai kelenjar endokrin yang mensekresi berbagai hormon yang berperan dalam mekanisme pengaturan keseimbangan berat badan dan metabolisme energi. Leptin, suatu sitokin yang diproduksi oleh jaringan lemak putih, telah diketahui bekerja menjaga keseimbangan asupan makanan dan energi pada hewan coba dan manusia dengan mengirimkan sinyal-sinyal homeostatik kepada susunan saraf pusat.<sup>7</sup> Leptin memberikan efek umpan balik negatif untuk menghambat ekspresi gen Leptin pada jaringan adipose.

Berbagai laporan sebelumnya telah memperlihatkan peran Leptin pada kejadian penyakit-penyakit kardiovaskular. Pada manusia, kadar Leptin plasma mempunyai hubungan positif dengan tekanan darah, dan bersifat independen dari faktor usia, ketebalan lemak abdomen, dan kadar insulin.<sup>9</sup> Leptin meningkatkan aktivitas simpatetis kardiovaskular, dan terbukti berhubungan langsung dengan peningkatan frekwensi denyut jantung dan peningkatan vaso-reaktifitas koroner. Leptin meningkatkan agregasi platelet dan trombosis arterial melalui jaras yang tergantung pada reseptor-reseptor Leptin, dan memiliki efek langsung meningkatkan ekskresi *monocyte colony stimulating factor*.<sup>10</sup> Sebagai akibatnya, Leptin dinyatakan sebagai salah satu faktor risiko independen dari PJK.<sup>11</sup>

Kadar Leptin plasma yang meningkat telah ditemukan pada pasien-pasien dengan gagal jantung kongestif.<sup>12</sup> Gagal jantung didahului oleh proses *remodelling* miokard, yang melibatkan hipertrofi kardiomyosit dan berbagai proses maladaptasi lainnya.<sup>13</sup> Sedangkan pada tingkat selular, telah diketahui adanya interaksi antara proses *signalling* Leptin dan insulin, hal ini menjelaskan peran Leptin

dalam metabolisme energi yang diperantarai oleh insulin di tingkat selular.<sup>14</sup>

Pada studi *in vitro* pada sel-sel vena umbilikalis manusia diperlihatkan bahwa, Leptin meningkatkan produksi endothelin-1 (ET-1) melalui mekanisme *signaling* pada mRNA.<sup>15</sup> Studi serupa lainnya membuktikan bahwa, Leptin akan meningkatkan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS); sehingga stress oksidatif kronik pada sel-sel endotelial akan mengaktivasi proses aterogenik dan patologis vaskular.<sup>16</sup>

Sebuah studi *in vitro* memperlihatkan Leptin memiliki efek menginduksi secara langsung hipertrofi pada kardiomyosit tikus neonatal. Sel-sel kardiomyosit tikus yang terpapar dengan Leptin mengalami peningkatan luas permukaan, aktivitas proses mitogenesis dan ekspresi kadar aktin serta miosin. Mekanisme induksi hipertrofi tersebut diduga terjadi melalui proses yang melibatkan peningkatan kadar endothelin-1 (ET-1) dan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS).<sup>17</sup> Berbagai studi lain memperlihatkan juga pengaruh Leptin terhadap proses mitosis di kardiomyosit, peran Leptin dalam kontraktilitas kardiomyosit dan proses *remodelling* matriks kolagen di miokard.<sup>18</sup>

Pada penelitian dengan hewan coba terbukti bahwa, pada miokard tikus obese, Leptin menjadi perantara upregulasi Endothelin-1, yang pada akhirnya menyebabkan hipertrofi ventrikel.<sup>19</sup> Pada penelitian klinis terbukti bahwa, pada subyek hipertensi, Leptin berkorelasi dengan hipertrofi (eksentrik) ventrikel kiri.<sup>20</sup> Penelitian klinis lain dari Paolisso memperlihatkan bahwa, ada korelasi antara kadar Leptin plasma dengan peningkatan massa dan ketebalan ventrikel kiri pada subyek hipertensi yang juga mengalami gangguan sensitivitas insulin.<sup>21</sup>

## Bahan dan Metode

Penelitian ini adalah suatu uji korelasi dengan desain potong lintang yang dilaksanakan di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta. Penelitian dilakukan mulai bulan Maret 2007 sampai dengan Mei 2007.

Subyek penelitian terdiri dari laki-laki normotensi; 40 orang dengan obesitas dan 40 orang dengan berat badan normal. Besar sampel diambil berdasarkan rumus besar sampel untuk studi analitik korelatif dengan kesalahan tipe I ( $Z\alpha$ ) = 1,96; kesalahan tipe II ( $Z\beta$ ) = 0,84 dan koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,646

berdasarkan studi terdahulu oleh Perego dkk.<sup>58</sup> Dengan demikian didapatkan besar sampel yang diperlukan adalah 18 orang untuk setiap kelompok.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah subyek laki-laki normotensi, dengan berat badan normal dan obesitas. Subyek bersedia menjalani pemeriksaan kadar Leptin, profil Lipid, gula darah puasa plasma dan ekokardiografi serta mau mengisi dan menandatangani formulir persetujuan.

Sedangkan kriteria eksklusi adalah subyek dengan hipertensi, gagal jantung, subyek dengan gejala atau riwayat sindroma koroner akut, ada kelainan katup jantung atau kongenital, subyek dengan kelainan irama jantung, atau dengan penyakit perikardial. Kriteria eksklusi juga meliputi subyek yang telah diketahui menderita diabetes mellitus atau saat diperiksa kadar gula darah puasa diatas normal, diketahui menderita penyakit tiroid, kelainan ginjal atau hati, atau para atlet yang mengalami peningkatan massa otot karena olahraga.

Subyek yang memenuhi kriteria dicatat nama, umur, alamat dan riwayat kesehatan sebelumnya. Peneliti mengambil semua subyek yang memenuhi kriteria penelitian. Dilakukan pemeriksaan antropometri berupa pengukuran berat badan, tinggi badan, lingkar pinggang dan lingkar pinggul.

Semua subyek diambil sampel darah vena yang kemudian dilakukan pemutaran pada 3000 rpm selama 15 menit, sehingga dihasilkan serum yang selanjutnya disimpan dalam lemari pendingin suhu -27°C. Dengan menggunakan metode *solid phase* ELISA photometer kadar Leptin serum tersebut diperiksa. Dari sampel darah vena yang sama, semua subjek akan diperiksa kadar Kolesterol total, kolesterol LDL, HDL, Trigliserida dan gula darah puasa plasma.

Ekokardiografi dilakukan pada semua subyek, menggunakan piranti HP SONOS 4500 dan probe dewasa S3, oleh seorang pemeriksa; hasil diprint dan direkam dalam kaset video yang kemudian dibaca oleh dua orang interpreter yang tidak mengetahui latar belakang pasien. Variabel ekokardiografi yang diteliti adalah ketebalan Septum Interventricular (IVS), ketebalan *Posterior Wall* (PWT), Massa Ventrikel kiri (LVM), Indeks Massa Ventrikel kiri (LVMI), *Sum of Whole Thickness* (SWT), *Relative Wall Thickness* (RWT), *Relative Diastolic Wall Thickness* (RDWT).

Seluruh subyek menandatangani *informed consent* sebagai bukti penelitian ini dikerjakan dengan mengacu pada kode etik penelitian. Data

disajikan dalam bentuk nilai rerata ± SD. Karena distribusi data tidak normal maka uji statistik dilakukan dengan menggunakan uji non parametrik. Untuk menilai korelasi antara kadar leptin plasma dengan Massa Ventrikel kiri, Indeks Massa Ventrikel kiri, PWT, IVSD, SWT, RWT dan RDWT dilakukan dengan uji korelasi Pearson. Untuk menilai beda rerata antara pasien normal dengan obese normotensi dilakukan dengan uji t test. Batas kemaknaan adalah  $p < 0.05$ .

## Hasil

Pada penelitian ini didapatkan 92 subyek laki-laki normotensi umur 35 - 55 tahun. Dua belas subyek dieksklusi karena kadar gula darah puasa di atas nilai normal dan terdapat fraksi ejeksi < 40%, dan kelainan katup pada pemeriksaan ekokardiografi. Selanjutnya 80 subyek tersebut dikelompokkan menjadi kelompok berat badan normal dan kelompok obesitas.

Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada **tabel 1**. Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna untuk variabel umur, tinggi badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rerata dan kadar gula darah puasa antara kedua

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian.

Variabel	Berat badan normal (n=40)	Obesitas (n=40)	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Umur (tahun)	42,38 ± 5,52	42,70 ± 4,87	NS
Berat badan (kg)	56,71 ± 6,55	78,10 ± 7,54	<0,001
Tinggi badan (cm)	165,40 ± 5,07	165,88 ± 5,83	NS
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	20,45 ± 1,82	28,28 ± 2,06	<0,001
Lingkar pinggang (cm)	76,15 ± 5,36	96,60 ± 5,44	<0,001
Lingkar pinggul (cm)	90,52 ± 4,33	103,92 ± 4,63	<0,001
WHR (%)	0,84 ± 0,41	0,93 ± 0,04	<0,001
TDs (mmHg)	113,25 ± 7,21	117,25 ± 7,33	NS
TDd (mmHg)	73,88 ± 6,15	77,16 ± 5,76	NS
MAP (mmHg)	86,99 ± 5,70	89,49 ± 5,44	NS
Kolesterol total (mg/dl)	178,05 ± 32,79	206,25 ± 39,39	<0,001
HDL (mg/dl)	48,05 ± 11,14	43,80 ± 21,62	NS
LDL (mg/dl)	111,83 ± 26,12	125,93 ± 33,23	0,04
Trigliserida (mg/dl)	92,25 ± 48,27	183,88 ± 123,78	<0,001
Gula darah puasa (mg/dl)	91,85 ± 7,58	93,78 ± 10,52	NS
Leptin (pg/ml)	1935,23 ± 1525,04	7822,40 ± 4272,22	<0,001

kelompok subyek. Sebaliknya, terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok untuk variabel berat badan ( $78,10 \pm 7,54 \text{ kg} >> 56,71 \pm 6,55 \text{ kg}$ ,  $p < 0,001$ ), indeks massa tubuh ( $28,28 \pm 2,06 \text{ kg/m}^2 >> 20,45 \pm 1,82 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ), lingkaran pinggang ( $96,60 \pm 5,44 \text{ cm} >> 76,15 \pm 5,36 \text{ cm}$ ,  $p < 0,001$ ), lingkaran pinggul ( $103,92 \pm 4,63 \text{ cm} >> 90,52 \pm 4,33 \text{ cm}$ ,  $p < 0,001$ ) dan *waist to hip ratio* ( $0,93 \pm 0,04 >> 0,84 \pm 0,41$ ,  $p < 0,001$ ). Terdapat perbedaan bermakna kadar kolesterol total ( $206,25 \pm 39,39 \text{ mg/dl} >> 178,05 \pm 32,79 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0,001$ ), LDL ( $125,93 \pm 33,23 \text{ mg/dl} >> 111,83 \pm 26,12 \text{ mg/dl}$ ,  $p = 0,04$ ) dan Trigliserida ( $183,88 \pm 123,78 \text{ mg/dl} >> 92,25 \pm 48,27 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0,001$ ). Tetapi kadar kolesterol HDL antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

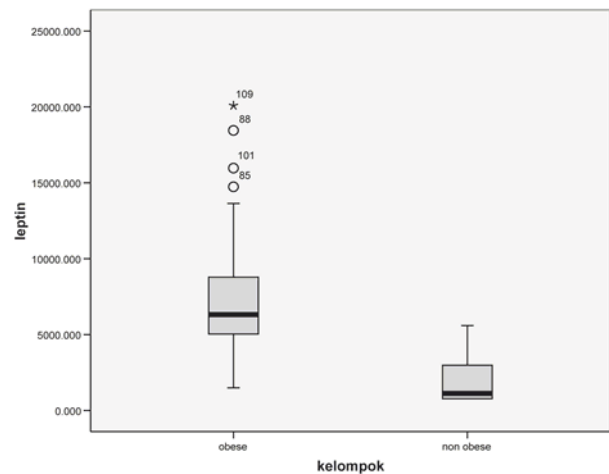
Untuk hasil pemeriksaan ekokardiografi; karakteristik antara kedua kelompok dapat dilihat pada **tabel 2**. Terdapat perbedaan bermakna untuk variabel-variabel hasil pengukuran (primer) meliputi *LV Mass* ( $167,65 \pm 31,68 \text{ gm} >> 113,10 \pm 19,55 \text{ gm}$ ,  $p < 0,001$ ), *LV Mass Index* ( $89,96 \pm 15,22 \text{ gm/m}^2 >> 70,43 \pm 12,47 \text{ gm/m}^2$ ,  $p < 0,001$ ), *Posterior Wall Thickness* ( $10,08 \pm 1,28 \text{ mm} >> 8,36 \pm 1,19 \text{ mm}$ ,  $p < 0,001$ ) dan *Interventrikular Septum thickness* ( $10,22 \pm 1,33 \text{ mm} >> 7,68 \pm 0,98 \text{ mm}$ ,  $p < 0,001$ ). Juga ada perbedaan bermakna untuk variabel-variabel hasil perhitungan (sekunder), meliputi *Sum of Whole Thickness* ( $20,29 \pm 2,24 \text{ mm} >> 16,04 \pm 1,56 \text{ mm}$ ,  $p < 0,001$ ), *Relative Wall Thickness* ( $0,43 \pm 0,06 \text{ mm} >> 0,37 \pm 0,07 \text{ mm}$ ,  $p < 0,001$ ) dan *Relative Diastolic Wall Thickness* ( $0,44 \pm 0,05 \text{ mm} >> 0,36 \pm 0,06 \text{ mm}$ ,  $p < 0,001$ ).

Rerata kadar Leptin kelompok obesitas dan kelompok berat badan normal adalah  $7.822,40 \pm 4.272,22 \text{ pg/ml}$  dan  $1.935,23 \pm 1.525,04 \text{ pg/ml}$ . Analisis statistik menunjukkan bahwa kadar Leptin mempunyai distribusi tidak normal. Selanjutnya kadar

Leptin disajikan dalam bentuk nilai median (persentil 25-75), dan untuk menilai perbedaan nilai median antara kedua kelompok tersebut digunakan uji non parametrik *Mann Whitney U*. Ada perbedaan bermakna antara nilai median kadar Leptin plasma kelompok obesitas dibanding kelompok berat badan normal yaitu  $6322,50 \text{ pg/ml}$  ( $5020,00 - 8825,75 \text{ pg/ml}$ ) vs  $1122,00 \text{ pg/ml}$  ( $780,00 - 3016,25 \text{ pg/ml}$ ) dengan  $p < 0,05$  (**gambar 1**).

Uji korelasi Pearson digunakan untuk mencari korelasi antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dan Lingkaran Pinggang dengan Massa ventrikel kiri (LVM), Indeks massa ventrikel kiri (LVMI) dan RDWT (**tabel 3**).

Uji korelasi Pearson juga digunakan untuk mencari korelasi antara kadar Leptin plasma dengan berat badan, Indeks Massa Tubuh, lingkaran pinggang, dan WHR (**tabel 4**).



**Gambar 1.** Nilai Median Leptin.

**Tabel 2.** Karakteristik hasil ekokardiografi subyek penelitian.

Variabel	Berat badan normal (n=40)	Obesitas (n=40)	p
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
IVSD (mm)	7,68 $\pm$ 0,98	10,22 $\pm$ 1,33	<0,001
PWTD (mm)	8,36 $\pm$ 1,19	10,08 $\pm$ 1,28	<0,001
LVM (gm)	113,10 $\pm$ 19,55	167,65 $\pm$ 31,68	<0,001
LVMI (gm/m <sup>2</sup> )	70,43 $\pm$ 12,47	89,96 $\pm$ 15,22	<0,001
SWT (mm)	16,04 $\pm$ 1,56	20,29 $\pm$ 2,24	<0,001
RWT (mm)	0,37 $\pm$ 0,07	0,43 $\pm$ 0,06	<0,001
RDWT (mm)	0,36 $\pm$ 0,06	0,44 $\pm$ 0,05	<0,001

**Tabel 3.** Korelasi antara Indeks Massa Tubuh dan Lingkaran pinggang dengan massa ventrikel kiri.

	r	p
IMT dengan LVM	0,711	<0,001
IMT dengan LVMI	0,541	<0,001
IMT dengan RWT	0,331	0,003
IMT dengan RDWT	0,527	<0,001
Lingkaran pinggang dengan LVM	0,732	<0,001
Lingkaran pinggang dengan LVMI	0,558	<0,001
Lingkaran pinggang dengan RWT	0,395	0,002
Lingkaran pinggang dengan RDWT	0,559	<0,001

**Tabel 4.** Korelasi antara kadar Leptin plasma dengan Berat Badan, IMT, lingkar pinggang, WHR

	r	p
Leptin dengan berat badan	0,967	0,03
Leptin dengan Indeks Masa Tubuh (IMT)	0,685	<0,001
Leptin dengan lingkar pinggang	0,711	<0,001
Leptin dengan <i>Waist to Hip Ratio</i> (WHR)	0,636	<0,001

**Tabel 5.** Korelasi kadar Leptin plasma dengan LV Mass, LV Mass Index dan berbagai parameter ekokardiografi.

Parameter Ekokardiografi	r	p
Leptin dengan IVSD	0,438	0,008
Leptin dengan PWTD	0,371	0,001
Leptin dengan LVM	0,510	<0,001
Leptin dengan LVMI	0,414	<0,001
Leptin dengan SWT	0,457	<0,001
Leptin dengan RWT	0,207	NS
Leptin dengan RDWT	0,295	0,008

Demikian halnya untuk mengetahui hubungan antara kadar Leptin plasma dengan massa ventrikel kiri dan berbagai parameter massa dan ketebalan dinding ventrikel (tabel 5).

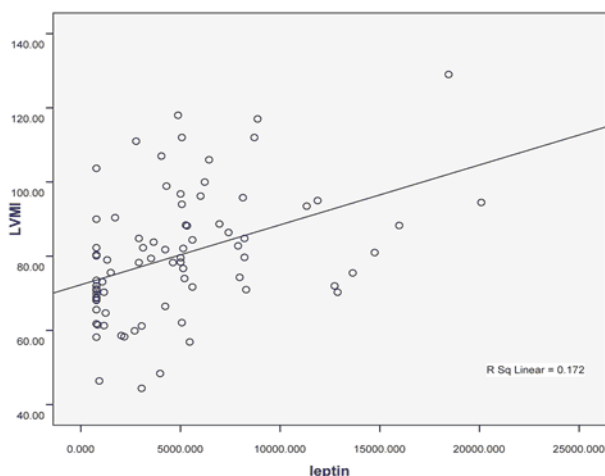
## Pembahasan

Studi ini menilai hubungan antara kadar Leptin plasma dengan parameter-parameter hipertrofi ventrikel kiri pada subyek laki-laki normotensi. Variabel yang

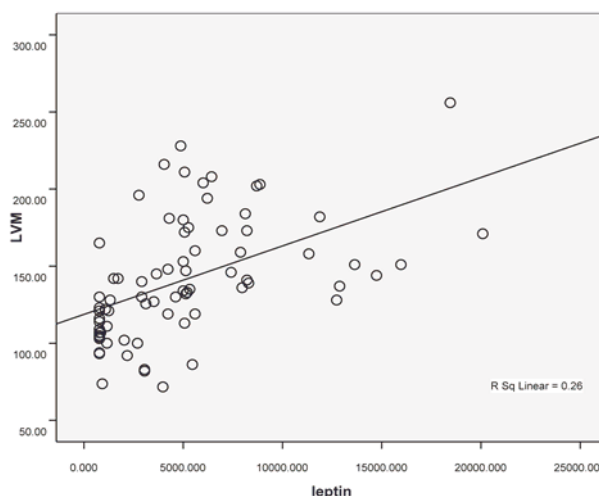
digunakan sebagai penilaian kondisi hipertrofi ventrikel kiri meliputi variabel-variabel primer yaitu ketebalan septum interventrikel (IVSD), ketebalan dinding posterior (PWT), massa ventrikel kiri (LVM) dan indeks massa ventrikel kiri (LVMI); hingga variabel-variabel sekunder yaitu *Sum of Whole Thickness* (SWT), *Relative Wall Thickness* (RWT) dan *Relative Diastolic Wall Thickness* (RDWT).

Karakteristik kedua kelompok, obesitas normotensi dan kelompok berat badan normal terlihat homogen, terbukti dengan tidak adanya perbedaan bermakna pada umur, tinggi badan, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, MAP dan kadar gula darah puasa. Hal ini sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini. Sebaliknya terlihat perbedaan bermakna antara kedua kelompok dalam berat badan, indeks masa tubuh (IMT), lingkar pinggang, lingkar pinggul dan waist to hip ratio (WHR), sesuai dengan kerangka penelitian; yaitu untuk membedakan dengan jelas kedua kelompok subyek sesuai kriteria obesitas menurut Asia Pasifik.<sup>22</sup>

Tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok dalam hal kadar kolesterol HDL. Hal ini sesuai dengan metabolisme kolesterol; kadar kolesterol terutama HDL sangat dipengaruhi oleh aktivitas latihan fisik. Ini menunjukkan homogenitas antara kedua kelompok dalam hal gaya hidup dan aktivitas fisik. Sebaliknya, kelompok dengan obesitas memiliki nilai kadar kolesterol total, LDL dan Trigliserida yang secara bermakna lebih tinggi; hal ini sejalan dengan kondisi obesitas khususnya obesitas sentral, yang ditemui pada kelompok ini (rerata



**Gambar 2.** Korelasi antara kadar Leptin plasma dengan LV Mass.



**Gambar 3.** Korelasi antara kadar Leptin plasma dengan LV Mass Index.

lingkar pinggang :  $96,60 \pm 5,44$  cm). Hal ini juga sesuai dengan temuan Kanazawa dkk, bahwa, pada populasi Asia peningkatan BMI berkorelasi positif dengan kondisi hipertrigliseridemia, hiperkolesterolemia,<sup>22</sup>

Kelompok obesitas memiliki kadar leptin lebih tinggi bermakna dibanding kelompok berat badan normal ( $7822,40 \pm 4272,22 >> 1935,23 \pm 1525,04$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). Hal ini sesuai dengan kondisi hiperleptinemia, akibat resistensi selektif Leptin yang terjadi pada individu-individu dengan obesitas.<sup>41</sup> Kadar Leptin plasma kelompok obesitas pada penelitian ini berbeda dengan studi sebelumnya, Considine mendapatkan nilai rerata Leptin  $31,3 \pm 24,1$  ng/ml pada obese.<sup>65</sup> Sedangkan pada penelitian yang dilakukan di Manado didapatkan rerata konsentrasi Leptin pada laki-laki obesitas sebesar  $9.424,53$  pg/ml.<sup>66</sup> Hasil ini mendukung teori yang dikemukakan pada penelitian oleh Ruhl dkk, bahwa kadar plasma bervariasi sesuai variasi ras.<sup>67</sup>

Analisis statistik menunjukkan bahwa kadar Leptin mempunyai distribusi tidak normal, maka untuk analisis korelasi selanjutnya antara kadar Leptin plasma dengan berbagai variabel lain digunakan nilai median Leptin, yang dianggap lebih sesuai dengan sebaran kadar Leptin plasma. Terdapat perbedaan bermakna nilai median kadar Leptin plasma kelompok dengan obesitas dibanding kelompok berat badan normal yaitu  $6.322,50$  ( $5020,00 - 8825,75$ ) dibandingkan dengan  $1.122,00$  ( $780,00 - 3016,25$ ) dengan  $p < 0,05$ . Hal ini sesuai dengan hasil-hasil studi sebelumnya yang memperlihatkan peningkatan kadar Leptin plasma pada individu dengan obesitas.<sup>6,65</sup>

Dari hasil pemeriksaan ekokardiografi, didapatkan kelompok obesitas memiliki tebal septum interventrikel (IVSD) dan *posterior wall* (PWTD) yang secara bermakna melebihi kelompok berat badan normal. Sebagai akibatnya, besar SWT yang merupakan jumlah dari IVSD dan PWTD, juga berbeda bermakna antara kedua kelompok ini. Hasil ini sesuai dengan studi Wong dkk, yang memperlihatkan korelasi bermakna antara peningkatan IMT dengan besar IVSD dan PWTD pada berbagai kelompok dengan IMT yang berbeda.<sup>68</sup>

Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok obesitas dan kelompok berat badan normal dalam massa ventrikel kiri (LVM) dan indeks massa ventrikel kiri (LVMI). Hal ini sesuai dengan hasil studi terdahulu dari Simone dkk, yang dilakukan pada populasi subyek obesitas dengan IMT ( $IMT = 30,5 \pm 2,8$  kg/m<sup>2</sup>)

mendekati populasi sampel penelitian ini ( $IMT = 28,28 \pm 2,06$  kg/m<sup>2</sup>).<sup>69</sup> Perbedaan bermakna ini juga ditemukan pada studi populasi dengan IMT lebih besar sebagaimana disampaikan Morricono dkk dan Perego dkk.<sup>58</sup>

Antara kedua kelompok sampel dalam penelitian ini juga tampak perbedaan bermakna dalam variabel RWT dan RDWT. Hal ini melengkapi data sebelumnya dari studi Paolisso dkk yang menemukan perbedaan bermakna antara kelompok obesitas dengan kelompok non obesitas pada populasi hipertensi.<sup>21</sup> Dari karakteristik hasil ekokardiografi kedua kelompok pada penelitian ini diperlihatkan bahwa telah terdapat peningkatan ketebalan septum interventrikel dan dinding posterior ventrikel kiri; disertai peningkatan massa ventrikel kiri sejalan dengan peningkatan berat badan dan IMT pada populasi normotensi. Namun peningkatan massa ventrikel kiri tersebut belum memenuhi kriteria Hipertrofi Ventrikel kiri ( $LVM > 181 \pm 44$  g atau  $LVMI > 93 \pm 22$  g/m<sup>2</sup>). Hasil-hasil tersebut mengindikasikan peran faktor non-hemodinamik; dalam hal ini adalah peningkatan berat badan dan IMT dalam menimbulkan peningkatan massa ventrikel dan bermuara akhirnya pada hipertrofi ventrikel kiri.

Dalam penilaian korelasi antara kadar Leptin plasma dengan berbagai parameter antropometrik dan klinis didapatkan bahwa, Leptin tidak menunjukkan korelasi dengan umur, kadar gula darah puasa, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik dan tekanan arteri rerata. Sebaliknya terdapat hubungan bermakna antara kadar Leptin plasma dengan IMT ( $r = 0,685$ ,  $p < 0,001$ ) dan lingkar pinggang ( $r = 0,711$ ,  $p < 0,001$ ). Sejalan dengan hasil tersebut, juga didapatkan hubungan bermakna dengan WHR. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu dari Soegondo dkk yang dilakukan pada populasi Indonesia.<sup>66</sup> Temuan ini kembali menegaskan peran Leptin yang terganggu sebagai pengatur metabolisme energi dan asupan makanan, melalui mekanisme *Selective Leptin Resistance* pada individu dengan obesitas khususnya obesitas sentral.

Dalam hal korelasi antara profil Lipid dengan kadar Leptin plasma, ditemukan hubungan bermakna antara kadar Leptin dengan kolesterol total ( $r = 0,354$ ,  $p < 0,001$ ) dan trigliserida ( $r = 0,477$ ,  $p < 0,001$ ). Hasil ini juga sesuai dengan temuan Soegondo dkk pada populasi Indonesia.<sup>66</sup> Sebaliknya, tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar Leptin plasma dengan kolesterol HDL dan LDL pada penelitian ini.

Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif bermakna antara kadar Leptin plasma dengan *LV Mass* ( $r = 0,510$ ,  $p < 0,001$ ) pada populasi normotensi. Hasil ini sesuai dengan penelitian Perego dkk yang menggunakan elektrokardiografi.<sup>58</sup> Korelasi positif bermakna juga didapatkan antara kadar Leptin plasma dengan *LV Mass Index* berdasarkan BSA ( $r = 0,414$ ,  $p < 0,001$ ). Hasil ini melengkapi temuan Tritos dkk, yang juga mendapatkan korelasi positif antara Leptin dengan *LV Mass Index*.<sup>70</sup>

Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif bermakna antara kadar Leptin plasma dengan PWT ( $r = 0,371$ ;  $p = 0,001$ ) dan IVSD ( $r = 0,438$ ;  $p = 0,008$ ), kondisi yang sesuai dengan studi Paolisso yang memperlihatkan adanya korelasi antara kadar Leptin dengan ketebalan dinding ventrikel kiri pada populasi hipertensi.<sup>21</sup> Demikian juga terdapat korelasi positif bermakna antara kadar Leptin plasma dengan SWT ( $r = 0,457$ ;  $p < 0,001$ ). Hal ini merupakan suatu konsekuensi dari penebalan IVSD dan PWT yang bermakna, mengingat SWT merupakan jumlah dari PWT dan IVSD.

Hasil-hasil studi diatas mengindikasikan peran Leptin dalam peningkatan massa ventrikel kiri melalui efek Leptin terhadap kardiomyosit. Sebagaimana diperlihatkan Pellan dalam tinjauan pustaka yang menyebutkan bahwa, efek Leptin terhadap kardiomyosit meliputi hipertrofi kardiomyosit, peningkatan mitosis kardiomyosit, *remodelling* maladaptif dari matriks ekstraselular dan gangguan metabolisme dan penyimpanan asam lemak pada sel-sel kardiomyosit.<sup>18</sup>

Pada penelitian ini juga terdapat korelasi positif bermakna antara kadar Leptin plasma dengan RDWT ( $r = 0,295$ ;  $p = 0,008$ ), hal ini juga sesuai dengan temuan Paolisso dkk pada studi terdahulu.<sup>21</sup> Namun belum didapatkan korelasi positif bermakna antara kadar Leptin plasma dengan RWT ( $r = 0,207$ ;  $p = 0,067$ ). Hal ini dapat dijelaskan dengan mengingat besarnya RWT ditentukan dari 2 kali nilai PWT dibagi LVEDD, sedangkan pada penelitian ini didapatkan kemaknaan korelasi Leptin terhadap PWTD ( $r = 0,371$ ) yang memang lebih rendah dibanding kemaknaan korelasi antara Leptin dengan IVSD ( $r = 0,438$ ). Hal ini mengindikasikan bahwa, distribusi peningkatan massa miokard pada subyek dengan obesitas tidak terjadi secara merata, melainkan septum interventikular akan mengalami penebalan terlebih dahulu dibanding dinding posterior ventrikel. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Paolisso dkk.<sup>21</sup> Secara keseluruhan penelitian ini memperlihatkan bahwa,

pertambahan massa ventrikel kiri dan proses hipertrofi ventrikel tidak semata disebabkan oleh faktor hemodinamik (tekanan darah). Pada kondisi normotensi dapat ditunjukkan adanya kontribusi peningkatan berat badan dan IMT dalam pertambahan massa ventrikel kiri. Kenyataan tersebut sejalan dengan konsep yang mengemuka saat ini, tentang perlunya diperhatikan peran *Non-Hemodynamic Factor* dalam menyebabkan *LVH*.<sup>71</sup>

Penelitian ini juga membuktikan secara klinis peran Leptin dalam menyebabkan hipertrofi dan hiperplasi kardiomyosit serta proses *remodelling* matriks ekstraselular yang maladaptif. Namun penelitian ini tidak dirancang untuk menjawab apakah efek Leptin terhadap kardiomyosit tersebut melalui efek langsung sebagaimana disampaikan Rajapurohitam dkk,<sup>53</sup> ataukah melalui peningkatan endothelin-1 dan ROS sebagaimana ditunjukkan oleh Adiarto dkk<sup>19</sup> dan Xu dkk.<sup>17</sup> Masih menurut Gorgels dkk, jumlah perubahan ST depresi (mm) berhubungan dengan beratnya stenosis pembuluh darah koroner. Pada penelitian tersebut didapatkan pasien *LM disease* dengan jumlah perubahan ST depresi sebanyak  $> 18$  mm. Sedangkan pada hasil penelitian ini jumlah perubahan ST depresi pada pasien *LM disease* didapatkan rerata 9,4 mm, yang bermakna secara analisis bivariat ( $p < 0,001$ ).

Keterbatasan dari penelitian ini adalah, lamanya obesitas seorang subyek tidak diperhitungkan. Hal ini menarik untuk dikemukakan, mengingat lamanya paparan Leptin diketahui berkorelasi dengan peningkatan hiperplasia dan hipertrofi kardiomyosit, sebagaimana ditunjukkan dalam penelitian Tajmir dkk.<sup>51</sup> Sehingga pada penelitian ini belum dapat ditentukan apakah lamanya kondisi hiperleptinemia seseorang akan mempengaruhi besarnya peningkatan massa ventrikel kiri yang dapat diamati secara klinis.

## Kesimpulan

Kadar Leptin plasma berkorelasi positif bermakna dengan Massa Ventrikel Kiri pada laki-laki normotensi.

## Saran

Perlu kiranya dilakukan penelitian dengan memperhitungkan faktor lamanya obesitas seseorang dapat menyebabkan peningkatan massa ventrikel kiri.



## Daftar Pustaka

1. Eckel RH, York DA, Rossner S, Hubbard V, Caterson I, St Jeor ST, dkk. American Heart Association. Prevention Conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation*. 2004; 110: 2968-75.
2. Poirier P, Giles TD, Hong Y, Bray GA, Stern JS, Eckel RH, dkk. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation and Effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 968-76.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1867-72.
4. Sowers JR. Obesity and Cardiovascular disease. *Clinical Chemistry*. 1998; 44 8(b): 1821-25.
5. Tasic IS, Lovic BK, Ilic S, Djordjevic D, Miladinovic N. Relationship between obesity decrease and regression of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Facta Universitatis*. 2002; 9: 181-7.
6. Heymsfield S, Hoffman D, Testolin C, Wang Z. Evaluation of human adiposity. Dalam: Bjorntorp P, editor. International textbook of obesity. New York: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.p.85-97.
7. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock M. The biology of Leptin: a review. *J Anim Sci*. 1998; 76(5): 1405-20.
8. Bjorbaek C, Kahn B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59(1): 305-31.
9. Rahmouni K, Haynes G. Leptin and the Cardiovascular system. *Endocrinology*. 2004; 225-43.
10. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *Journal of Endocrinology*. 2004; 181: 1-10.
11. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, dkk. Plasma Leptin and the risk of Cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001; 104: 3052-6.
12. Leyva F, Anker SD, Egerer K, Stevenson JC, Kox WJ, Coats AJ. Hyperleptinaemia in chronic heart failure: relationships with insulin. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1547-51.
13. Katz M. Maladaptive growth in the failing heart: the cardiomyopathy of overload. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002; 16: 245-9.
14. Mazumder PK, O'Neill BT, Roberts MW, Buchanan J, Yun UJ, Cooksey RC, dkk. Impaired cardiac efficiency and increased fatty acid oxidation in insulin resistant ob/ob mouse hearts. *Diabetes*. 2004; 53: 2366-74.
15. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassman R, Ruzicka K, Endler G, Muellner C, dkk. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circulation Research*. 2002;90: 711-8.
16. Boulumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse AR. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J*. 1999; 13: 1231-8.
17. Xu FP, Chen MS, Wang YZ, Yi Q, Lin SB, Chen AF, dkk. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1 reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*. 2004; 110: 1269-75.
18. Pallan S. Effects and mechanisms of action of Leptin on cardiomyocytes. *J of Young Invest*. 2005; 12: 1-13.
19. Adiarso S, Emoto N, Iwasa N, Yokoyama M. Obesity induced upregulation of myocardial endothelin-1 expression is mediated by leptin. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 2007; 353: 623-7.
20. Malmqvist K, Ohman KP, Lind L, Nystrom F, Kahan T. Relationships between left ventricular mass and the renin-angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin. *J of Int Med*. 2002; 252: 430-9.
21. Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, Zito GA, Petrocelli A, Carella C, dkk. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension*. 1999; 34: 1047-52.
22. Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, Numba Y, Zimmet P, Inoue S. Criteria and Classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *Asia Pacific J Clin Nutr*. 2002; 11: S7 32-7.
23. Subekti I, Yunir E, Soebardi S, Semiardji G, Oemardi M, Soewondo P. Studi prevalensi DM dan faktor risiko yang berhubungan di desa Abadi Jaya Depok. Dalam: Buku abstrak KONAS VI Perkeni. Medan.2003.
24. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 2001; 321: 225-36.
25. Ku CS, Lin SL, Wang DJ, Chang SK, Lee WJ. Left ventricular filling in young normotensive obese adults. *Am J Cardiol*. 1994; 73: 613-5.
26. Pluim BM, Van der Laarse A, Vliegen HW, Bruschke AV, Van der Wall EE. Left ventricular hypertrophy: pathology versus physiology. Dalam: Van der Wall EE, ed. Left Ventricular Hypertrophy. Leiden. 1999; Kluwer academic publications.
27. Lorell BH, Carabello BA. Left Ventricular Hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation*. 2000; 102: 470-9.
28. Sasson Z, Rasooly Y, Gupta R, Rasooly I. Left atrial enlargement in healthy obese: prevalence and relation to left ventricular mass and diastolic function. *Can J Cardiol*. 1996; 12: 257-63.
29. Wang DJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, dkk. Obesity and the risk of new onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004; 292: 2471-7.
30. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*. 1973; 9: 294-8.

31. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Leopold L, Friedmann JM. Positional cloning of the mouse obese genes and its human homologues. *Nature*. 1994; 37: 425-32.
32. Fried SK, Ricci MR, Russel CD. Regulation of leptin production in humans. *J Nutrit*. 2000; 130: 3127-31S.
33. Sivitz WI, Fink BD, Morgan DA, Fox JM, Donohue PA, Haynes WG. Sympathetic inhibition, leptin, and uncoupling protein subtype expression in normal fasting rats. *Am J Physiol*. 1999; 277: E668-77.
34. Wilding JPH, Gilbey SG, Balley CJ, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR, dkk. Increased neuropeptide-Y messenger ribonucleic acid and decreased neurotensin Mrna in the hypothalamus of obese mouse. *Endocrinology*. 1993; 132: 1939-44.
35. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to Leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature*. 1996; 381: 415-8.
36. Tartaglia LA. The Leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997; 272: 6093-6.
37. Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, Schubert M, Tso AW, Wang Y, dkk. STAT3 signalling is required for Leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Nature*. 2003; 421: 856-9.
38. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, dkk. Identification and expression cloning of a leptin receptor. *Cell*. 1995; 83: 1263-71.
39. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Intl J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(11): 1407-33.
40. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell*. 1996; 87: 377-89.
41. Sader S, Nian M, Liu P. Leptin, a novel link between obesity, diabetes, cardiovascular risk and ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003; 108: 644-6.
42. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, D'Amati G, dkk. Leptin induces direct vasodilatation through direct endothelial mechanisms. *Diabetes*. 2000; 49: 293-7.
43. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Miller C, Carling D, dkk. Leptin stimulates fatty acid oxidation by activating AMP activated protein kinase. *Nature*. 2002; 415: 339-43.
44. Narkiewicz K, Somers VK, Mos L, Kato M, Accurso V, Palatini P. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 1999; 17: 245-9.
45. Winnicki M, Philips BG, Accurso V, Van de borne P, Patil K, Narkiewicz K, dkk. Independent association between plasma leptin levels and heart rate in heart transplant recipient. *Circulation*. 2001; 104: 384-6.
46. Nickola MW, Wold LE, Colligan PB, Wang GJ, Samson WK, Ren J. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes. Role of NO. *Hypertension*. 2000; 36: 501-5
47. Modan-Moses D, Ehrlich S, Kanety H, Dagan O, Pariente C, Esrahi N, dkk. Circulating Leptin and the perioperative neuroendocrinological stress response after pediatric cardiac surgery. *Critical Care Medicine*. 2001; 29: 2377-82.
48. Mark AL, Sivitz WI. Uncoupling metabolism and coupling Leptin to cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 881-3.
49. Parhami F, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circulation Research*. 2001; 88: 954-60.
50. Konstantinides S, Schafer K, Koshnick S, Loskutoff DJ. Leptin dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 2001; 8: 1533-40
51. Tajmiri P, Cedia RB, Li RK, Coe IR, Sweeney G. Leptin increases cardiomyocyte hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase dependent signalling pathways. *Endocrinology*. 2004; 145: 1550-5.
52. Sundstrom J, Vasani RS. Circulating biomarkers extracellular matrix remodelling and risk of atherosclerotic events. *Curr Opin Lipidol*. 2006; 17: 655-63.
53. Rajapurohitam V, Gan XT, Kirshenbaum LA, Karmazyn M. The obesity associated peptide Leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circulation Research*. 2003; 93: 277-9
54. Lee MP, Sweeney G. Insulin increases gelatinase activity in rat glomerular mesangial cells via ERK and PI-3 kinase dependent signaling. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8: 281-8.
55. Sweeney G. Leptin signaling. *Cellular signaling*. 2002; 14: 655-63.
56. Wold LE, Relling DP, Duan J, Norby FL, Ren J. Abrogated leptin induced cardiac contractile response in ventricular myocytes under spontaneous hypertension: role of JAK/STAT pathway. *Hypertension*. 2002; 39: 69-74.
57. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002; 53: 319-26
58. Perego L, Pizzocri P, Corradi D, Maisano F, Paganelli M, Fiorina P, dkk. Circulating leptin correlates with left ventricular mass in morbid (grade III) obesity before and after weight loss induced by bariatric surgery: a potential role for leptin in mediating human left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4087-93.
59. Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA, Holz GG, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP sensitive K channel in pancreatic  $\beta$  cell. *Diabetes*. 1997; 46: 1087-93.
60. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284: R639-51.
61. Yamagishi S, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M,

- Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cell by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001; 27: 25096-100.
62. Luo JD, Xie F, Zhang WW, Ma XD, Guan JX, Chen X. Simvastatin inhibits noradrenaline induced hypertrophy of cultured neonatal rat cardiomyocytes. *British J of Pharmacology*. 2001; 132: 159-64.
63. Takemoto M, Node K, Nakagami H, Liao Y, Grimm M, Takemoto Y, dkk. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest*. 2001; 108: 1429-37.
64. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnel CP, Hare JM. Disruption of leptin signalling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation*. 2003; 108: 754-9.
65. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Stephens TW, Marco CC, Nyce MR, dkk. Serum Immunoreactive-Leptin concentration in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334: 292-5.
66. Soegondo S. Hubungan Leptin dengan dislipidemia aterogenik pada obesitas sentral. Kajian terhadap *Small Dense Low Density Lipoprotein*. Disertasi. Universitas Indonesia. 2004.
67. Ruhl CE, Everhart JE, Ding J, Goodpaster BH, Kanaya AM, Simonsick EM, dkk. Serum Leptin concentrations and body adipose measures in older black and white adults. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 576-83.
68. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulations*. 2004; 110: 3081-7.
69. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension*. 1994; 23: 600-6.
70. Tritos NA, Kissinger KV, Manning WJ, Danias PG. Association between ghrelin and cardiovascular indexes in healthy obese and lean men. *Clin Endocrinol*. 2004; 60: 60-6.
71. De Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 2001; 38: 13-8.