

## Orlistat ile desteklenen diyet tedavisi sonucu zayıflamanın aort sertliği üzerine etkisi

The effect of weight loss associated with diet therapy and orlistat use on aortic stiffness

Dr. Şennur Ünal Dayı, Dr. Hülya Kaşıkçıoğlu, Dr. Nevzat Uslu, Dr. Zeynep Tartan, Dr. Hüseyin Uyarel,  
Dr. Ertan Ökmen, Dr. Özgür Akgöl, Dr. Ali Buturak, Dr. Neşe Çam

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

**Amaç:** Obezite kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür; vasküler yapıda meydana gelen erken değişikliklerden de sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda orlistat desteği ile zayıflama tedavisinin aort sertliği üzerindeki etkisi incelendi.

**Çalışma planı:** Çalışmaya, normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve sinüs ritmi olan, obezite dışında ek dahili hastalığı olmayan 18 olgu (3 erkek, 15 kadın; ort. yaş 50; dağılım 37-57) alındı. Hastalara uygulanan diyet tedavisine eklenen orlistat günde üç kez 120 mg olarak verildi. Olgular başlangıçta ve altı aylık tedavi sonrasında olmak üzere iki kez transtorasik ekokardiyografi ile incelendi; sfigmomanometre ile kan basınçları ölçüldü. Aort sertliğini değerlendirmek için, aorttaki sistol ve diyastol sırasındaki çap değerkenliğinden aort kompliansı, aortik *strain* ve beta indeks hesaplamaları yapıldı.

**Bulgular:** Tedavi öncesine göre, takip sonrasında ölçülen beden kütle indeksi (37 kg/m<sup>2</sup> ve 33 kg/m<sup>2</sup>, p=0.0001) ve beta indeksi (22 ve 10, p=0.0001) değerlerinde anlamlı düşüş; aortik *strain* (%4.5 ve %7.1, p=0.011) ve aort kompliansı (0.025 ve 0.044, p=0.014) değerlerinde anlamlı yükselme görüldü. Kolesterol ve LDL düzeylerinde anlamlı düşüş elde edildi.

**Sonuç:** Bulgularımız zayıflama ile aort sertliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Altı aylık orlistat desteği ile sağlanan kilo verme, aort sertliğini yansıtan değerlere olumlu değerşiklikler şeklinde yansımıştır. Bu durum, zayıflamanın vasküler yapıda yarattığı olumlu etkiyi göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Anti-obesite ajanı/terapötik kullanım; arter/fizyopatoloji; kardiyovasküler hastalık/önleme ve kontrol; ekokardiyografi; elastisite; lakton/terapötik kullanım; obezite/diyet tedavisi/ilacı tedavisi/komplikasyon; zayıflama.

**Objectives:** Obesity is an independent risk factor for cardiovascular diseases; it is also associated with early vascular changes. The aim of this study was to assess the effect of weight loss with the use of orlistat on aortic stiffness in obese patients.

**Study design:** The study included 18 obese patients (3 men, 15 women; mean age 50 years; range 37 to 57 years) with normal left ventricular systolic function and sinus rhythm and no other concomitant disease. Orlistat was added to the diet therapy at a dose of 120 mg three times daily. The patients were examined by transthoracic echocardiography and blood pressures were estimated by sphygmomanometry before initiation of orlistat and at the end of six months of weight loss. Aortic stiffness was assessed through calculations of aortic compliance, aortic strain, and beta index values obtained from the aortic diameters measured on transthoracic echocardiograms.

**Results:** Compared to pretreatment values, body mass index (37 kg/m<sup>2</sup> vs 33 kg/m<sup>2</sup>, p=0.0001) and beta index (22 vs 10, p=0.0001) values showed significant decreases, whereas aortic strain (%4.5 vs %7.1, p=0.011) and aortic compliance (0.025 vs 0.044, p=0.014) values showed significant increases. Cholesterol and LDL levels decreased significantly, as well.

**Conclusion:** Our data show a significant relationship between weight loss and the degree of arterial stiffness. Six-month diet therapy combined with orlistat administration and the ensuing weight loss result in favorable changes in parameters of aortic stiffness, underscoring vascular benefits of weight loss.

**Key words:** Anti-obesity agents/therapeutic use; arteries/physiopathology; cardiovascular diseases/prevention & control; echocardiography; elasticity; lactones/therapeutic use; obesity/diet therapy/drug therapy/complications; weight loss/drug effects.

Geliş tarihi: 12.04.2005 Kabul tarihi: 26.05.2005

Yazışma adresi: Dr. Şennur Ünal Dayı, Nişantaşı Cad., Günel Sok., Billur Sitesi, B Blok, D: 4, 34660 Acıbadem, İstanbul.  
Tel: 0216 - 428 18 93 Faks: 0216 - 249 41 54 e-posta: sennurunaldayi@yahoo.com

Dünyada obezite sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde obezitenin inme sıklığını artırdığı, kardiyovasküler risk faktörlerinden hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>[1,2]</sup> Framingham ve Manitoba çalışmalarında kardiyovasküler hastalığın bağımsız habercilerinden birinin de obezite olduğuna dikkat çekilmiştir.<sup>[3,4]</sup> Türkiye’de erişkinlerde risk faktörleri sıklığının incelendiği Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, 30 yaş üzerindeki erkeklerin %23’ünde, kadınların ise %61’inde abdominal tipte obezite olduğu bildirilmiştir.<sup>[5]</sup>

Obezite, vasküler yapıda meydana gelen erken değişikliklerden de sorumlu tutulmaktadır. Aort elastik bir dokudur; görevi sadece kanı iletmek değil aynı zamanda sol ventrikül performansını, koroner kan akımı da düzenlemektir. İlerleyen yaşla birlikte arter duvarında sertleşme (stiffness) beklenen bir bulgudur.<sup>[6]</sup> Hodes ve ark.<sup>[7]</sup> arterdeki sertleşmenin tedavi edilmesi gereken bir risk faktörü olduğuna dikkat çekmişlerdir. Günümüzde, aort sertliği vasküler yapıda meydana gelen erken değişiklikleri yansıtan önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir.<sup>[8]</sup> Aort sertliği farklı yöntemlerle değerlendirilebilir. Bunlar arasında elastik modül, beta indeksi (Bİ), aort “distensibilitesi”, aortik *strain*, aort kompliansı gibi parametreler yer almaktadır.<sup>[8]</sup>

Bu çalışmada, obezite ve aort sertliği arasındaki ilişki değerlendirilerek zayıflamanın aort sertliği üzerinde yaratabileceği etki incelendi.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

**Çalışma grubu.** Polikliniğimize kontrol amaçlı başvuran, beden kütle indeksi (BKİ) >30 kg/m<sup>2</sup> olan, 18-65 yaşları arasında, normal sol ventrikül sistolik fonksiyonlu, normal sinüs ritminde, obezite tedavisinde diyet ek olarak orlistat kullanılmasına karar verilen ve ek dahili hastalığı olmayan olgular çalışma grubunu oluşturdu. Tüm olgulara (20 olgu; 3 erkek, 17 kadın) çalışma prosedürleri iyice anlatılarak, kendilerinden bunlara uymayı kabul ettiklerini belirten yazılı bilgilendirilmiş olur formu alındı. Kadın olgulardan birinde steatore gelişmesi, bir olgunun da takip edilememesi nedeniyle değerlendirmelerde 18 olgu (ort. yaş 50±6; dağılım 37-57) dikkate alındı.

Koroner arter hastalığı kliniği veya öyküsü olan; ek kapak hastalığı veya aort anevrizması olan; sigara kullanan; diyabeti ve hiperlipidemisi, kontrolsüz hipertansiyonu olan; kolestaz veya kronik malabsorbsiyon öyküsü olan; orlistata karşı alerji öyküsü olan ve gebe kalma olasılığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Diyete eklenen orlistat 120 mg’lik kapsül-

ler şeklinde günde üç kez yemeklerle beraber uygulandı. Hastalar altı ay boyunca izlendi.

**Ekokardiyografik inceleme.** Ekokardiyografik ölçümler, hastanın çalışmaya dahil edildiği gün ve çalışma protokolünün tamamlandığı altıncı ayda olmak üzere iki kez yapıldı. Bütün hastalar sol lateral dekübitis pozisyonunda iken, Vivid 7 cihazında ve 2.5 MHz transdüser kullanılarak transtorasik yaklaşımla iki-boyutlu ve M-modunda ölçümler elde edildi. Ekokardiyografik inceleme sırasında sağ koldan standart manşon kullanılarak sfigmomanometre ile kan basıncı kaydedildi.

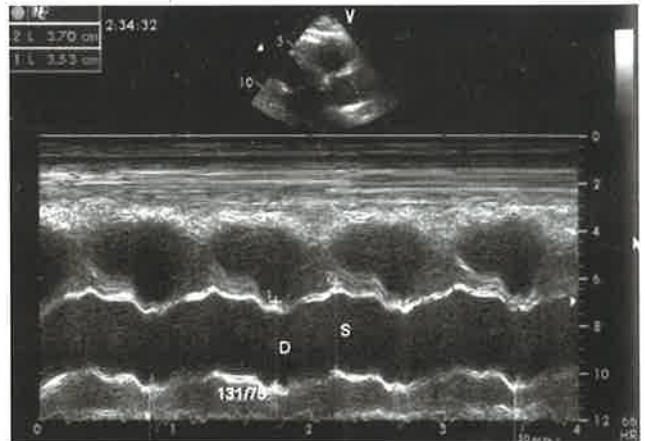
Ekokardiyografik kayıtlar ardışık üç siklusta alındı ve bunların ortalamaları kaydedildi. M-mode ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği’nin önerilerine göre yapıldı.<sup>[9]</sup> Parasternal uzun eksen, sağ koroner ve non-koroner kapak hareketlerinin birlikte izlendiği pozisyonda proksimal aort görüntüsü net olarak elde edildi. M-mode çubuğu aort kapagının koaptasyon hattının 3 cm üzerinden çıkan aort bölgesinden geçecek şekilde yerleştirildikten sonra, alınan traseden çıkan aortun sistolik ve diyastolik çapları ölçüldü. Aort trasesinin öne doğru olan maksimum hareketinin olduğu kesimden sistolik, EKG’nin R pikine uyan bölgeden de diyastolik çap ölçümleri yapıldı (Şekil 1).

Aort sertliği ölçümleri için aşağıdaki formüller kullanıldı:<sup>[8]</sup>

$$\text{Aort kompliansı} = \frac{(\text{Sistolik çap} - \text{Diyastolik çap})}{(\text{Sistolik basınç} - \text{Diyastolik basınç})}$$

$$\text{Aortik strain \%} = \frac{(\text{Sistolik çap} - \text{Diyastolik çap})}{\text{Diyastolik çap}}$$

$$\text{Beta indeks} = \ln \left( \frac{\text{Sistolik basınç}}{\text{Diyastolik basınç}} \right) / \text{Aortik strain}$$



**Şekil 1.** Transtorasik ekokardiyografik yaklaşımla aort sertliğinin ölçülmesi. Diyastolik çap (D), sistolik çap (S).

**Tablo 1. Olguların başlangıçta ve altı aylık tedavi sonrasında saptanan laboratuvar ve aort sertliğini gösteren parametreleri**

	Zayıflama öncesi	Zayıflama sonrası	p
Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	37±6	33±5	0.0001
Kolesterol (mg/dl)	190±20	179±22	0.02
HDL (mg/dl)	55±12	57±16	0.81
LDL (mg/dl)	112±19	97±24	0.04
Trigliserid (mg/dl)	105±48	97±76	0.19
Nabız basıncı (mmHg)	58±21	53±13	0.47
Sistolik basınç (mmHg)	120±20	115±13	0.37
Diyastolik basınç (mmHg)	63±10	62±9	0.87
Aort kompliansı	0.025±0.018	0.044±0.025	0.014
Aortik <i>strain</i> (%)	4.5±3.0	7.1±3.2	0.011
Beta indeksi	22±11	10±5	0.0001

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 13.0 programında yapıldı. Gruplar arasındaki değişkenliğin incelemesinde parametrik olmayan testlerden Wilcoxon testi kullanıldı. Değerler ortalama±standart sapma şeklinde belirtildi; p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Olguların başlangıçta ortalama 37±6 kg/m<sup>2</sup> olan BKİ'si, diyetle eklenen orlistat ile kilo verme sağlandıktan sonra 33±5 kg/m<sup>2</sup> bulundu (p=0.0001). Altı aylık takip süresi sonunda kolesterol ve LDL düzeylerinde anlamlı düşüş elde edildi. Zayıflama öncesi ve sonrası aortik elastikiyet parametreleri karşılaştırıldığında, aortik *strain* (p=0.011) ve aort kompliansında (p=0.014) anlamlı yükselme, beta indeksinde ise anlamlı düşüş gözlemlendi (p=0.0001) (Tablo 1).

### TARTIŞMA

Çalışma bulgularımız, orlistat desteği ile zayıflama tedavisinin aort sertliğinde düşüş sağladığını göstermektedir. Çalışma grubumuz obez hastalardan oluşmaktaydı. Kronik obezite yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbiditeden sorumlu tutulmaktadır.<sup>[10]</sup> Ayrıca, obezite kısa veya uzun dönemde aortta sertleşmeden de sorumlu tutulmaktadır; aort sertliği ise vasküler yapıda meydana gelen erken değişiklikleri yansıtan önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir.<sup>[8]</sup> Obezitenin aort sertliğini artırmasındaki patofizyolojik temeller arasında öncelikle insülin direnci yer almaktadır. İnsülin direnci, vasküler yatak üzerinde artan hiperinsülinemi ve glikoz düzeyi ile etkili olabilmektedir. Bu etkiler sonucu renal sodyum Emilimi artar,<sup>[11]</sup> vasküler düz kas hücreleri proliferer olur<sup>[12]</sup> ve sempatik sinir sistemi aktive olur.<sup>[13]</sup> Ayrıca, obez hastalarda kısmi inflamasyon varlığı da bilinen bir durumdur.<sup>[14]</sup> Dolaşımdaki immün sistem hücrelerinin varlığı ve yoğunluğu vasküler yatak içerisine sızmalara, dolayısıyla aort sertliğinin oluşmasına yol

açmaktadır. Obezitede artan leptin düzeyi de aort sertliğinden sorumlu tutulmaktadır.<sup>[15]</sup>

Aort sertliği, aterosklerotik hastalıkların gelişmesinde önemli bir etken olarak kabul edilmektedir. Aort sertliğinde sağlanacak düşüş, kardiyovasküler riske sahip olgularda tedavi başarısının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak görülmektedir.<sup>[16]</sup> Gerek girişimsel gerekse girişimsel olmayan yöntemlerle aort elastikiyetinin değerlendirilmesi mümkündür. Bunlar arasında, ölçümlerde kullandığımız arterdeki sistol ve diyastol sırasındaki çap değişiklikleri aort elastikiyetinin belirleyicilerindedir.<sup>[17]</sup>

Çeşitli çalışmalarda farklı ilaçların aort sertliği üzerine etkisi araştırılmıştır. Nitratların, kalsiyum kanal blokerlerinin, anjiyotensin reseptör blokerlerinin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[17]</sup> Ayrıca, östrojen tedavisinin aort sertliği üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Kontopoulos ve ark.<sup>[19]</sup> uzun süreli atorvastatin tedavisinin aort sertliğinde iyileşmeye yol açtığını bildirmişlerdir. Kilo vermede diyetle destek tedavisi olarak kullanılan orlistatın aort sertliği üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bu bilgilerden yola çıkarak, obezite ve aort sertliği arasındaki ilişkiyi ve zayıflama tedavisinin altı aylık bir sürede aort sertliği üzerinde ne tür değişiklikler yaratabileceğini araştırdık. Bağırsaktan lipoprotein lipazı bloke ederek yağ emilimini azaltan orlistatın total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde düşüş sağladığı; dolayısıyla, total kolesterol/HDL kolesterol risk oranını azalttığı, insülin direncini olumlu etkilediği ve açlık insülin düzeylerinde düşüş sağladığı gösterilmiştir.<sup>[20,21]</sup> Muls ve ark.<sup>[22]</sup> lipid düşürücü etkinin kilo kaybından bağımsız olduğunu; orlistat tedavisinin kan şekeri düzeyinin ayarlanmasında etkili olduğunu, kan basıncında ve lipid tablosunda etkin düşüş sağladığını bildirmiş-

lerdir. Zavoral<sup>[23]</sup> orlistat tedavisi ile zayıflamanın hem sistolik hem diyastolik tansiyonda düşüş sağladığını göstermiştir. Wildman ve ark.<sup>[16]</sup> vücut ağırlığı ile aort sertliği arasında güçlü ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Yine Wildman ve ark.<sup>[24]</sup> iki yıllık takip sonrasında kilo verilmesine paralel olarak aort sertliğinde azalma gözlemişlerdir. Çalışmamızda, altı aylık bir dönem sonunda BKİ'deki değişikliğin etkisini araştırdık ve kilo vermeye katkıda bulunacağı düşüncesiyle diyet tedavisine orlistat ekledik. Literatürde *Cardiovascular Health Study* ve *The Health ABC Study* kapsamında, yaşlı kişilerde aort sertliği ile vücut ağırlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar vardır.<sup>[25,26]</sup> Çalışmamızın sonuçları, orlistat tedavisinin, daha hızlı kilo verilmesine sağladığı katkı ve lipid metabolizması üzerinde yarattığı olumlu etkiler yoluyla aort sertliğinin gerilemesine destek sağladığını göstermektedir.

Hasta grubunun sağlıklı olarak kabul edilebilecek obez hastalardan oluşması, takip süresinin altı ay ile sınırlı olması ve kontrol grubunun olmaması çalışmamızın kısıtlayıcı yönüdür. Ayrıca, aort sertliğinde etken olduğu düşünülen leptin, insülin direnci, inflamatuvar parametrelerdeki değişikliklerin incelenmesi de bir eksikliklerdir. Literatürde bu parametrelerle BKİ arasındaki ilişkiyi belirten çalışmalara rastlamak mümkündür.<sup>[14,15,27,28]</sup>

Sonuç olarak, rutin ekokardiyografik inceleme sırasında elde edilebilecek aort sertliğini gösterir değerlerin, özellikle obez hasta takibinde risk değerlendirilmesinde, prognoz takibinde, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde pratik ve değerli bir parametre olduğu kanısındayız. Altı aylık orlistat desteği ile BKİ'de elde edilen düşme, beraberinde aort sertliğinde de gerileme sağlamaktadır. Aort sertliğinin genel ve koroner mortalite ile ilişkisi göz önüne alınacak olursa, aort sertliğinde sağlanan bu düzelmenin, obez hasta gruplarında uzun dönemde mortalite üzerinde olumlu etkiler yaratacağı düşünülebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Arch Intern Med 2000;160:898-904.
2. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med 2002;162:2557-62.
3. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983;67:968-77.
4. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body

weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. Am J Cardiol 1977;39:452-8.

5. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Uyarel H, Yazıcı M, Uzunlar B ve ark. Yetişkinlerimizde abdominal obezite ve obezite göstergeleri: insülin, glukoz intolerans, inflamasyona etkileri, koroner risk öngördüçülüğü. Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:65-73.
6. Kallaras K, Sparks EA, Schuster DP, Osei K, Wooley CF, Boudoulas H. Cardiovascular effects of aging. Interrelationships of aortic, left ventricular, and left atrial function. Herz 2001;26:129-39.
7. Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT. Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. J Am Geriatr Soc 1995; 43:581-2.
8. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. QJM 2002;95:67-74.
9. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 1978;58:1072-83.
10. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation 1997;96: 3248-50.
11. Stenvinkel P, Bolinder J, Alvestrand A. Effects of insulin on renal haemodynamics and the proximal and distal tubular sodium handling in healthy subjects. Diabetologia 1992;35:1042-8.
12. O'Hare JA, Minaker KL, Meneilly GS, Rowe JW, Pallotta JA, Young JB. Effect of insulin on plasma norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in obese men. Metabolism 1989;38:322-9.
13. Begum N, Song Y, Rienzie J, Ragolia L. Vascular smooth muscle cell growth and insulin regulation of mitogen-activated protein kinase in hypertension. Am J Physiol 1998;275(1 Pt 1):C42-9.
14. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:972-8.
15. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996;334:292-5.
16. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. Hypertension 2003;42:468-73.
17. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events.

- Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:554-66.
18. Görgülü Ş, Eren M, Çelik S, Dađdeviren B, Gürol T, Tartan Z ve ark. Östrojen ve hormon replasman tedavilerinin aort sertliği üzerine etkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:422-7.
  19. Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, Demitriadis DS, Papageorgiou AA, Boudoulas H. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19:22-7.
  20. Sjöstrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998;352:167-72.
  21. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
  22. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L; ObelHyx Study Group. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1713-21.
  23. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 2): 2013-7.
  24. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005;45:187-92.
  25. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, Sakkinen PA, Lyles MF, Spurgeon HA, et al. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens* 2002;15(1 Pt 1):16-23.
  26. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001;38:429-33.
  27. Tsuda K, Nishio I. Leptin and nitric oxide production in normotensive and hypertensive men. *Obes Res* 2004;12:1223-37.
  28. Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:368-74.