

Insulinooporność, endotelina, mikroalbuminuria — analiza wzajemnych powiązań u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Insulin resistance, endothelin, microalbuminuria — their interrelations in patients with arterial hypertension

Summary

Background Insulin resistance is a phenomenon which can be observed in hypertensive patients especially in the non-obese patients with coexistent obesity. But we can observe insulin resistance also in almost 50% of non-obese patients with primary hypertension. Endothelins (ET) are peptides which have a variety of biological functions — the most important of them is vasoconstriction. In this way they can play a role in the development of arterial hypertension. The aim of the study was to mark insulin resistance in non-obese patients with arterial hypertension, to estimate serum endothelin levels (ET), 24-h urinary albumin excretion (UAE) in this population and to find correlations between insulin resistance ET and UAE.

Material and methods In 20 non-obese patients with arterial hypertension insulin resistance was measured by hyperinsulinemic euglycaemic clamp technique. The insulin resistance is expressed as the reciprocal of glucose disposal rate — M. The ET and 24-h UAE were evaluated by radioimmunoassay methods.

Results Insulin resistance was diagnosed in 35% of examined population. The mean value of glucose disposal rate M-value was 273.03 ± 44.65 mg/(m² × min). The mean value of ET was 25.59 ± 8.00 pg/ml, 24-h UAE was 25.92 ± 18.19 mg. We found significant correlation between M and ET ($r = -0.6486$; $p < 0.01$) between M and UAE ($r = -0.7110$; $p < 0.001$) and ET and UAE ($r = 0.6566$; $p < 0.01$).

Conclusion Insulin resistance was observed in 35% of non-obese patients with arterial hypertension. Significant correlation between degree of hypertension and intensity of insulin resistance was found. In hypertensive subjects with BMI in normal range significant correlations between insulin resistance and serum ET concentration and magnitude of UAE were found. The correlations found in our study suggest that non-obese patients with arterial hypertension demonstrated endothelial function defect which is correlated with many metabolic disorders.

key words: arterial hypertension, insulin resistance, endothelin, microalbuminuria

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 2, pages 103–108.

Wstęp

W patogenezie nadciśnienia tętniczego istotną rolę pełni zjawisko insulinooporności tkanki mięśniowej z wtórną hiperinsulinemią [1, 2]. Podwyższone stężenie insuliny w nadciśnieniu tętniczym prowadzi do wzrostu aktywności układu współczulnego, działa jako czynnik mitogenowy na mięśniówkę gładką naczyń, zwiększa cewkową resorpcję sodu i wody, współdziała z innymi czynnikami hormonalnymi, takimi jak leptyna, prowadząc w konsekwencji do rozwoju nadciśnienia.

Wartość insulinooporności można określić w przybliżony sposób poprzez wyznaczenie ilorazu wartości stężeń insuliny i glukozy na czczo — współczynnik IRI/G (*immunoreactive insulin/glicemia*), jednak me-

Adres do korespondencji: dr med. Anna Boruckowska
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-90-90, (061) 854-92-88
faks: (061) 854-90-94

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428-5851

todą referencyjną pozostaje obliczenie jej przy użyciu techniki euglikemicznej klamry metabolicznej.

Innym istotnym czynnikiem pełniącym rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego jest uszkodzenie komórek śródbłonna lub też zaburzenie czynności funkcji, które polegają między innymi na wzmożonej produkcji śródbłonkowych czynników kurczących naczynia, takich jak tromboksan A₂, prostaglandyna H, endoteliny. Endoteliny (ET) są strukturalnie i farmakologicznie odrębnymi izopeptydami, wśród których wykazano istnienie 3 izoform 21-aminokwasowych peptydów. Spośród nich najlepiej poznano ET-1 [3]. Na wytwarzanie ET-1 wpływa wiele czynników, zarówno stymulujących, jak i hamujących jej produkcję. Do czynników stymulujących produkcję ET-1 należy między innymi insulina [4].

Podkreśla się prawdopodobną rolę ET-1 w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Nierozstrzygnięte pozostaje pytanie, czy podwyższone stężenie ET-1 jest jedną z przyczyn nadciśnienia, czy też powstaje ono wtórnie w przebiegu choroby, jako następstwo działania czynników uszkodzających śródbłonek naczyniowy, takich jak wzmożone ciśnienie tętnicze lub miażdżyca.

Na uwagę zasługują spostrzeżenia niektórych badaczy wskazujące na istnienie zależności między stężeniem ET w surowicy a wielkością mikroalbuminurii u chorych z łagodnym, umiarkowanym bądź ciężkim nadciśnieniem tętniczym [5, 6]. W ostatnich latach ukazało się wiele prac, które dowodzą, iż mikroalbuminuria jest istotnym wskaźnikiem uszkodzenia nerek oraz układu sercowo-naczyniowego. Bigazzi i wsp. wykazali, że mikroalbuminuria stanowi niezależny czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejącej cukrzycy [7]. Zdaniem wielu autorów mikroalbuminuria obserwowana w nadciśnieniu tętniczym koreluje z dysfunkcją śródbłonna, której wyrazem jest między innymi podwyższone stężenie ET w osoczu.

Insulinooporność występuje u osób z zespołem metabolicznym i związaną z nim otyłością. W piśmiennictwie można znaleźć wiele prac poświęconych zależnościom pomiędzy insulinopornością (i/lub hiperinsulinemią) a stężeniem ET w surowicy krwi i wielkością mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym otyłych lub z nadwagą. Nie analizowano dotychczas tych zależności u szczupłych chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Celem niniejszej pracy było:

— oznaczenie insulinoporności u chorych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym, z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*);

— ocena stężenia ET w surowicy krwi, wydalania dobowego albuminy (UAE, *urinary albumin excretion*) w analizowanej populacji;

— poszukiwanie wzajemnych zależności między insulinopornością, stężeniem ET i wielkością UAE w grupie badanych chorych.

Materiał i metody

Badaniami objęto 20 nieotyłych chorych (BMI $23,7 \pm 1,6$) z nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym w wieku $44,35 \pm 5,64$ roku. Nadciśnienie zostało zdefiniowane w trzech pomiarach dokonanych za pomocą sfigmometru rtęciowego. Do badań nie kwalifikowano pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono cukrzycę lub upośledzoną tolerancję glukozy, zawał serca, dławicę piersiową, choroby nerek upośledzające ich czynność oraz choroby układowe. Wszyscy badani nie otrzymywali leków przeciwnadciśnieniowych w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

U wszystkich badanych określono następujące parametry: ciśnienie tętnicze, tkankowy wychwyt glukozy (M), którego odwrotność jest miarą insulinoporności, stężenie ET w surowicy krwi i UAE w dobowej zbiórce moczu.

Oznaczenie insulinoporności wykonano metodą euglikemicznej klamry metabolicznej (*hyperinsulinemic euglycaemic clamp technique*) według DeFronzo w modyfikacji przyjętej w *Steno Diabetes Center* w Kopenhadze [8].

Insulinooporność określa się odwrotnością tkankowego wychwyty glukozy — M — obliczaną według wzoru:

$$M = 200 \text{ mg/ml} \times IG_{dt} / (dt \times S) \text{ [mg/m}^2 \times \text{min]}$$

gdzie:

IG_{dt} — ilość glukozy podana w czasie dt,

dt — okres dla obliczania wartości

M = 30 min (po 150 min wlewu stabilizującego),

S — powierzchnia ciała [m²] — $0,007184 \times W^{0,425} \times h^{0,725}$,

W — masa ciała,

h — wzrost.

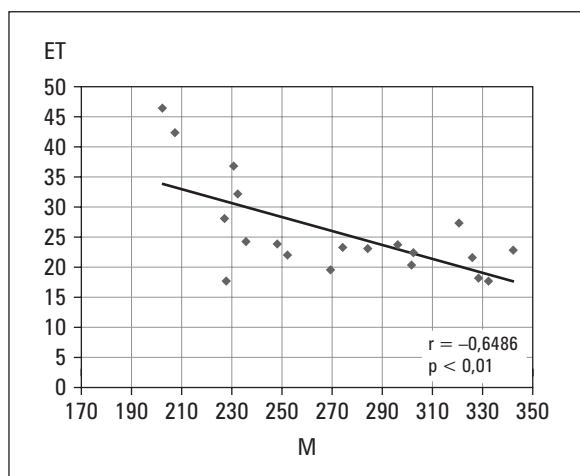
Stężenie ET oznaczono metodą radioimmunologiczną za pomocą zestawu firmy Amersham, Ltd Wielka Brytania.

W celu oznaczenia UAE u wszystkich chorych dwukrotnie wykonano dobową zbiórkę moczu. Oznaczenia UAE dokonano za pomocą metody radioimmunologicznej (Euro DPD, Wielka Brytania).

Zależność między zmiennymi (dane nie wykazują odstępstw od rozkładu normalnego) oceniano za pomocą wskaźnika korelacji Pearsona.

Wyniki

Średnie wartości ciśnień w badanej grupie wynosiły $158,17 \pm 8,38$ mm Hg dla ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) oraz $99,75 \pm 5,03$ mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*). Insulinooporność rozpoznano u 7 chorych, co stanowi 35% badanej populacji. Średnia wartość tkankowego wychwytu glukozy (M) wynosiła $272,03 \pm 44,65$ mg/(m² × min). Wykazano istnienie ujemnej korelacji między tkankowym wychwytem glukozy (M) a wartościami SBP ($r = -0,6995$; $p < 0,001$) i DBP ($r = -0,7959$; $p < 0,001$). Wartości tkankowego wychwytu glukozy (M) korelowały ze stężeniem ET ($r = -0,6486$; $p < 0,01$) (ryc. 1) i dobowym UAE ($r = -0,7110$; $p < 0,001$) (ryc. 2). Stężenie ET w surowicy krwi wynosiło $25,59 \pm 8,00$ pg/ml i korelowało z SBP ($r = 0,4412$; $p < 0,05$) oraz dobowym UAE ($r = 0,6566$; $p < 0,01$) (ryc. 3). Współczynnik korelacji liniowej ($r = 0,4090$) dla zależności między stężeniem ET a wartościami DBP zbliżył się do granicy istotności statystycznej. Mikroalbuminurię stwierdzono u 30% badanych chorych. Średnie dobowe UAE kształtowało się na poziomie $25,92 \pm 18,19$ mg. Było ono istotnie wyższe w grupie pacjentów z insulinoopornością ($p < 0,0001$) i wynosiło $41,6 \pm 18,7$ mg. Stwierdzono istotne korelacje między UAE a wartościami SBP ($r = 0,5691$; $p < 0,01$) i DBP ($r = 0,4880$; $p < 0,05$).

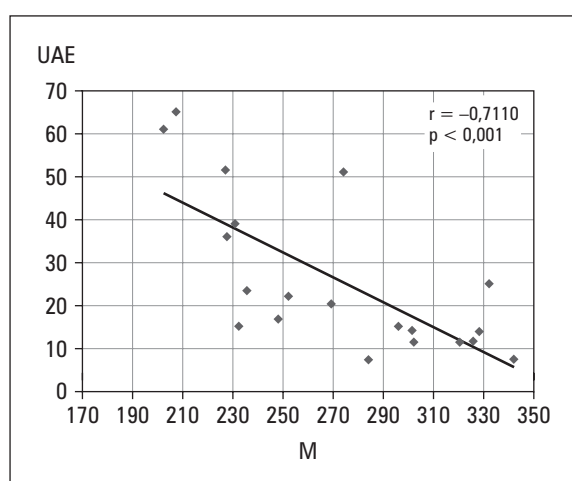


Rycina 1. Zależność między endoteliną (ET) a tkankowym wychwytem glukozy (M)

Figure 1. Correlation between endothelin (ET) and glucosyl disposal rate (M)

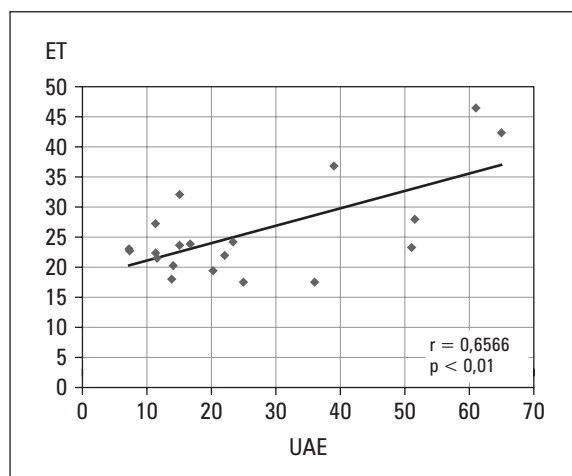
Dyskusja

Nadciśnieniu tętniczemu towarzyszy zespół złożonych zaburzeń metabolicznych. Przedmiotem szczególnego zainteresowania w najnowszych pracach jest ich rola w patogenezie insulinooporności u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym. Natomiast znacznie mniej wiadomo o roli insulinooporności u chorych z nadciśnieniem tętniczym z prawidłowym BMI. W badaniach autorów niniejszej pracy, dotyczących szczupłych chorych z nadciśnieniem tętniczym, wykazano istnienie ujemnej korelacji między wartością M a wielkością



Rycina 2. Zależność między dobowym wydalaniem albumin (UAE) a tkankowym wychwytem glukozy (M)

Figure 2. Correlation between urinary albumin excretion (UAE) and glucosyl disposal rate (M)



Rycina 3. Zależność między endoteliną (ET) a dobowym wydalaniem albuminy (UAE)

Figure 3. Correlation between endothelin (ET) and urinary albumin excretion (UAE)

ciśnienia tętniczego. Świadczy to o istotnej roli insulinooporności w patogenezie nadciśnienia tętniczego także u osób bez nadwagi. Znaczny stopień insulinooporności stwierdzono u 35% populacji badanej przez autorów, co jest wartością bardzo zbliżoną do podawanej przez Ferranniniego, który obserwował insulinooporność u 40% szczupłych osób z nadciśnieniem [1]. W piśmiennictwie wielu autorów analizowało wzajemne powiązania pomiędzy insulinoopornością a stężeniem ET w surowicy krwi i wielkością UAE w dobowej zbiórce moczu. Większość tych prac odnosiła się jednak do chorych z podwyższonym wskaźnikiem BMI. Kahn i Flier w swoich badaniach [10] wykazali, że insulinooporność obserwowana u chorych z nadciśnieniem tętniczym i nadwagą może nasilać ekspresję receptorów ET, prowadząc do podwyższenia ciśnienia tętniczego. Zwiększona insulinooporność w tych badaniach była także skojarzona ze wzrostem dobowego UAE i podwyższonym stężeniem ET w surowicy (*M-value* a UAE $r = -0,7110$; $p < 0,001$; *M-value* a ET $r = -0,6486$; $p < 0,001$). Podobne wyniki uzyskali Piatti i wsp., którzy u otyłych chorych z insulinoopornością wykazali istotnie wyższe osoczowe stężenie ET, korelujące ze stężeniem insuliny [11].

Także w badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na szczurach Liu Y. i wsp. dowodzą, iż inkubacja hodowli komórek mięśni gładkich aorty z dużymi dawkami insuliny prowadzi do zwiększonej ekspresji receptorów ET-typu A [12]. Hiperinsulinemia może zatem nasilać skurcz naczyniowy po ET w wyniku zmiany właściwości receptora dla tego peptydu.

Wykazana przez autorów niniejszej pracy zależność między stężeniem ET a stopniem insulinooporności i wartościami ciśnienia tętniczego może wskazywać, iż także u chorych z nadciśnieniem z prawidłowym BMI i z insulinoopornością istniejąca wtórnie hiperinsulinemia może stymulować wyższą syntezę ET, a także nasilać skurcz naczyniowy po ET w wyniku indukowania zmian receptorów endotelinowych.

Wielkość insulinooporności korelowała także z dobowym UAE, wskazując, iż u osób z nadciśnieniem zaburzenia metaboliczne są ściśle skojarzone z zaburzeniem czynności śródbłoka.

Wyniki badania stężenia ET-1 w nadciśnieniu tętniczym nie są jednoznaczne. U zwierząt doświadczalnych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym oraz umiarkowanym osoczowe stężenie ET-1 nie różni się od jej stężenia obserwowanego u zwierząt z grupy kontrolnej, natomiast podwyższone stężenie peptydu towarzyszy nadciśnieniu tętniczemu złośliwemu [13]. Badano również lokalne stężenie ET-1 w komórkach ściany naczyniowej szczurów. Wykazano wyższe stężenie peptydu u szczurów z nadciśnieniem wywoła-

nym długotrwałym podawaniem mineralokortykosteroidów, w połączeniu z dietą bogatosodową, w porównaniu ze szczurami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [14]. Natomiast u szczurów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym stwierdzono identyczne lub nawet niższe wewnątrzkomórkowe stężenie ET-1 w porównaniu z wartościami obserwowanymi u szczurów z prawidłowym ciśnieniem [14].

Davenport, Haynes oraz Veglio wykazali w swoich badaniach, że u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym osoczowe stężenie ET-1 jest w normie [15–17]. Nie potwierdzają tego jednak spostrzeżenia Kohno oraz Shichiriego i wsp. Zdaniem tych ostatnich badaczy stężenie ET-1 w surowicy krwi osób z nadciśnieniem tętniczym jest podwyższone [18, 19]. Rozbieżne są także wyniki badań nad istnieniem zależności między stężeniem ET-1 a wysokością ciśnienia tętniczego u osób z prawidłowym ciśnieniem i z nadciśnieniem tętniczym. Część badaczy obserwowała dodatnią korelację między tymi wartościami u osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym lub z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [15], co jednak nie znalazło potwierdzenia w innych badaniach [20]. Autorzy niniejszej pracy w swoich badaniach stwierdzili istotną zależność między stężeniem ET a SBP. Brak terapii hipotensyjnej w niniejszych badaniach być może miał wpływ na wystąpienie istotnej korelacji między wartościami ciśnienia tętniczego a stężeniem ET u chorych. Interesujący jest fakt, iż stężenie ET koreluje także z wielkością dobowego UAE. Podobne wyniki uzyskali Cottone i wsp., którzy wykazali istnienie dodatniej korelacji między stężeniem ET w osoczu a mikroalbuminurią w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i szerokim zakresem BMI [5]. Chorzy z nadciśnieniem i mikroalbuminurią mieli wyższe osoczowe stężenie ET-1 niż pacjenci z nadciśnieniem bez towarzyszącej mikroalbuminurii. Również Halawa potwierdził istnienie korelacji między osoczowym stężeniem ET-1 a mikroalbuminurią [6]. Mikroalbuminuria uznawana za wskaźnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a także nefropatii cukrzycowej, ściśle koreluje ze stężeniem ET-1 w osoczu chorych na cukrzycę [21]. Zdaniem Peppas-Patrikiou oznaczanie stężenia ET-1 może stanowić wskaźnik ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej u tych chorych [21]. Badania Mattyusa i wsp. wykazały, iż zwiększona synteza ET może poprzedzać pojawienie się mikroalbuminurii u chorych z cukrzycą typu 2 [22]. Wykazana przez autorów niniejszej pracy zależność pomiędzy stężeniem ET, wielkością UAE i wartościami ciśnienia tętniczego może być wyrazem dysfunkcji śródbłoka naczyniowego, a także sugerować możliwość rozwoju nefropatii u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Wnioski

U 35% chorych z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym BMI stwierdza się insulinooporność.

Wykazano znamiennej korelację między wartościami ciśnienia tętniczego a stopniem insulinooporności.

U osób z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym wskaźnikiem BMI wykazano istotne zależności pomiędzy stopniem insulinooporności a stężeniem ET w surowicy krwi i wielkością mikroalbuminurii.

Uzyskane przez autorów dane przemawiają za upośledzoną czynnością śródbłonna korelującą z zaburzeniami metabolicznymi u chorych z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym wskaźnikiem BMI.

Streszczenie

Wstęp Insulinooporność jest powszechnym zjawiskiem u chorych z nadciśnieniem tętniczym i nadwagą. Znacznie mniej prac poświęcono temu zjawisku u chorych szczupłych, u których w przypadku występowania pierwotnego nadciśnienia tętniczego insulinooporność jest stwierdzana niemal w 50% przypadków. Związek zachodzący między insulinoopornością a nadciśnieniem tętniczym nie jest jednoznacznie określony. Sugeruje się, że udział insulinooporności w patomechanizmie nadciśnienia tętniczego może zachodzić także poprzez jej wpływ na syntezę endoteliny. W piśmiennictwie można znaleźć wiele prac poświęconych zależnościom między insulinoopornością (i/lub hiperinsulinemią) a stężeniem endoteliny w surowicy krwi i nasileniem mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym otyłych lub z nadwagą. Nie analizowano dotychczas zależności u szczupłych chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Celem pracy było oznaczenie insulinooporności u chorych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym i umiarkowanym z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (BMI). Kolejnym celem pracy było poszukiwanie wzajemnych zależności pomiędzy insulinoopornością, stężeniem endoteliny (ET) i wielkością dobowego wydalania albumin (UAE) w grupie badanych osób z nadciśnieniem.

Materiał i metody Badaniem objęto 20 nieotyłych chorych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym, z prawidłowym BMI. Insulinooporność oznaczano metodą euglikemicznej klamry metabolicznej według DeFronzo, obliczając tkankowy wychwyty glukozy M, którego odwrotność jest miarą insulinooporności. Oznaczenie stężenia ET w surowicy i albumin w dobowej zbiórce moczu wykonano za pomocą metod radioimmunologicznymi.

Wyniki Insulinooporność rozpoznano u 35% badanej populacji. Średnia wartość tkankowego wychwyty glukozy (M) wynosiła $273,03 \pm 44,65 \text{ mg}/(\text{m}^2 \times \text{min})$. Stężenie ET w surowicy krwi wynosiło $25,59 \pm 8,00 \text{ pg/ml}$. Dobowe wydalanie albumin (UAE) kształtowało się na poziomie $25,92 \pm 18,19 \text{ mg}$. Zaobserwowano istotne statystycznie korelacje między M a ET ($r = -0,6486$; $p < 0,01$), M a UAE ($r = -0,7110$; $p < 0,001$) oraz ET a UAE ($r = 0,6566$; $p < 0,01$).

Wnioski U 35% chorych nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym BMI stwierdza się insulinooporność. Wykazano znamiennej korelację między wartościami ciśnienia tętniczego a stopniem insulinooporności. U osób z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym BMI wykazano istotne zależności pomiędzy stopniem insulinooporności a stężeniem ET w surowicy krwi i wielkością UAE. Uzyskane przez autorów dane przemawiają za upośledzoną czynnością śródbłonna korelującą z zaburzeniami metabolicznymi u chorych z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym i z prawidłowym współczynnikiem BMI.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, endotelina, mikroalbuminuria
Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 2, strony 103–108.

Piśmiennictwo

- Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. i wsp. Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 1987; 6: 350–357.
- Shimamoto K., Hirata A., Fukuoka M. i wsp. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23 (supl. 1): 29–33.
- Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S., Kasuya Y., Miyauchi T., Goto K. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86: 2863–2867.
- Gray G.A. Generation of endothelin. *Molecular biology and pharmacology of the endothelins*. R.G. Landes, Austin 1995; 13–32.
- Cottone S., Vadalà A., Mangano M.T. i wsp. Endothelin-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives. *Am. J. Hypertens* 2000; 13: 172–176.
- Halawa B. Stężenie endoteliny-1 w surowicy chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze. *Pol. Merk. Lek.* 1999; 7 (38): 55–57.
- Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D., Campese V.M. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 16: 1325–1333.
- DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979; 3: E214–E223.
- Modan M., Halkin H., Almong S. Hyperinsulinemia a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 809–817.

10. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 473–481.
11. Piatti P.M., Monti L.D., Galli L. i wsp. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 2000; 49, 6: 748–752.
12. Liu Y., Liu T., McCarron R. i wsp. Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1996, 270: H2125–H2131.
13. Kohno M., Murakawa K., Horio T i wsp. Plasma immunoreactive endothelin-1 in experimental malignant hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 93–100.
14. Lariviere R., Thibault G., Schiffrin E.L. Increased endothelin-1 content in blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats but not in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21: 294–300.
15. Davenport A.P., Ashby M.J., Easton P., Ella S., Bedford J., Dickerson C. A sensitive radioimmunoassay measuring endothelin-like immunoreactivity in human plasma: comparison of levels in patients with essential hypertension and normotensive control subjects. *Clin. Sci.* 1990; 78: 261–264.
16. Haynes W.G., Hand M., Johnstone M., Padfield P., Webb D.J. Direct and sympathetically mediated vasoconstriction in essential hypertension: enhanced responses to endothelin-1. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1359–1364.
17. Veglio F., Bertello P., Pinna G. Plasma endothelin in essential hypertension and diabetes mellitus. *J. Hum. Hypertens.* 1993; 7: 321–326.
18. Kohno M., Yasunari K., Murakawa K. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am. J. Med.* 1990; 88: 614–618.
19. Shichiri M., Hirata Y., Ando K. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15: 493–496.
20. Schiffrin E.L., Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 303–308.
21. Peppas-Patrikiou M., Dracopoulou M., Dacou-Voutetakis C. Urinary endothelin in adolescents and young adults with insulin-dependent diabetes mellitus: Relation to urinary albumin, blood pressure, and other factors. *Metabolism* 1998; 47 (11): 1408–1412.
22. Mattyus I., Zimmerhackl L.B., Schwarz A. i wsp. Elevated urinary excretion of endothelin dependent diabetes mellitus: No influence of physical exercise. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 1058–1061.