

Nowe poglądy na patogenezę nadciśnienia tętniczego

New Insights into the Pathogenesis of Essential Hypertension

Summary

Recent data help to explain the role of genetic and environmental factors in pathogenesis of hypertension. Mutations in genes involved in tubular transport have been described which may predispose to abnormal sodium metabolism as well as the role of insulin and leptin in hypertension associated with obesity has been suggested.

key words: essential hypertension, sodium metabolism, genetic mutations, leptin, insulin

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 1, pages 53–58.

Mimo ogromnej liczby badań, zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych, przyczyna pierwotnego nadciśnienia tętniczego nie została ostatecznie poznana. Ustalenie mechanizmu, który prowadzi do podwyższonego ciśnienia tętniczego, utrudnia fakt, że nadciśnienie tętnicze zwykle ujawnia się w 3–4 dekadzie życia. Już wcześniej jednak rozpoczynają się procesy, które prowadzą do jego powstania. Zatem zaburzenia wykrywane u chorych z utrwalonym nadciśnieniem mogą być wyrazem zmian adaptacyjnych wobec pierwotnego bodźca wywołującego wzrost ciśnienia lub też stanowić następstwo powikłań narządowych. Przykładem są wyniki badań nad zmianami stężenia endoteliny w osoczu chorych z nadciśnieniem. Okazuje się, że wzrost wytwarzania endoteliny pojawia się u osób z powikłaniami narządowymi nadciśnienia, natomiast we wczesnym okresie choroby nie obserwuje się istotnych zmian stężenia tego peptydu w osoczu. Co więcej, sugeruje się, że endotelina wytwarzana wewnątrznerkowo może działać ochronnie poprzez wzrost cewkowego wydalania sodu. Okaza-

ło się bowiem, że u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem dobowe wydalanie endoteliny jest zmniejszone o 70% [1].

Zaburzenia hemodynamiczne w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym

U chorych z długotrwałym, utrwalonym nadciśnieniem tętniczym zwykle obserwuje się wzrost oporu naczyniowego przy prawidłowej pojemności minutowej. Jednak u części chorych, zwłaszcza u osób młodych, stwierdza się zwiększoną pojemność minutową przy prawidłowym oporze obwodowym, który wzrasta w trakcie wysiłku fizycznego [2]. Wydaje się, że ta grupa może być przykładem chorych z zaburzeniami hemodynamicznymi, które towarzyszą początkowym etapom rozwoju nadciśnienia tętniczego. Badania doświadczalne wykazują, że wzrost pojemności minutowej, na przykład w wyniku zwiększonej retencji sodu i wody, powoduje podwyższenie oporu naczyniowego. Uważa się, że w tym wypadku działa mechanizm autoregulacji krążenia, który dąży do utrzymania stałego przepływu przez tkanki pomimo wahań ciśnienia systemowego krwi. Wzrost ciśnienia wywołany zwiększoną objętością płynu wewnątrznaczyniowego powodowałby zatem zwiększenie przepływu tkankowego, gdyby nie wzrost oporu naczyniowego wywołany skurczem drobnych naczyń tętniczych. Jednocześnie wzrost ciśnienia tętniczego nasila utratę sodu przez nerki (natriureza presyjna), co prowadzi do normalizacji objętości płynu wewnątrznaczyniowego i przywrócenia właściwej relacji pomiędzy objętością krwi a przepływem tkankowym. Ceną za utrzymanie właściwego przepływu tkankowego jest nadciśnienie tętnicze, które zostaje utrwalone poprzez rozwój zmian anatomicznych w drobnych naczyniach tętniczych, takich jak przerost błony wewnętrznej i ubytek naczyń włosowatych („rozrzedzenie” mikrokrążenia).

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Zbigniew Gaciong
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademia Medyczna w Warszawie
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel./faks: (+22) 659-75-06

Rola czynników środowiskowych

Wiadomo, że w rodzinie chorych z nadciśnieniem tętniczym częściej stwierdza się podwyższone ciśnienie tętnicze. Wartość ciśnienia tętniczego wykazuje mniejsze różnice pomiędzy bliźniętami jednojajowymi niż dwujajowymi, co sugeruje, że większą rolę w wywołaniu nadciśnienia odgrywają czynniki genetyczne niż środowiskowe. Niektórzy autorzy próbowali oddzielić wpływ czynników środowiskowych i genetycznych. Według Liftona geny warunkują 30-procentową zmienność ciśnienia tętniczego w populacji, podczas gdy inni badacze określają udział czynników dziedzicznych na 60% [3].

O roli czynników środowiskowych w patogenezie nadciśnienia świadczy zależność wysokości ciśnienia tętniczego krwi od miejsca zamieszkania osób o podobnym „podłożu” genetycznym. Na świecie najniższą częstość nadciśnienia obserwuje się u mieszkańców obszarów wiejskich Afryki, podczas gdy u ich potomków, którzy trafili jako niewolnicy do Ameryki Północnej, nadciśnienie występuje kilka razy częściej. Niewątpliwie „amerykanizacja” wpływa niekorzystnie na ciśnienie tętnicze, a do czynników cywilizacyjnych o działaniu presyjnym należą:

- zwiększone spożycie sodu w diecie,
- otyłość,
- stres,
- zwiększone spożycie alkoholu.

Badania nad zależnością między podażą sodu a nadciśnieniem dowodzą, że niektóre osoby reagują na zwiększone spożycie sodu wzrostem ciśnienia tętniczego. Ocenia się, że około 50% chorych posiada postać nadciśnienia określaną jako sodowrażliwą (*salt-sensitive*), podczas gdy u pozostałych występuje postać sodooporna (*salt-resistant*), w której zwiększenie i zmniejszenie spożycia NaCl nie wywołuje zmian ciśnienia. Dowodem wpływu wysokości podaży soli na powstanie nadciśnienia mogą być wyniki doświadczenia przeprowadzonego w grupie szympanów, u których zwiększenie zawartości soli w pożywieniu powoduje stały wzrost ciśnienia tętniczego [4]. Badania prowadzone wśród ludzi, w licznych grupach chorych, nie wykazują tak bezpośredniego związku pomiędzy dostarczaniem soli a wartością ciśnienia tętniczego, co można tłumaczyć obecnością w badanych populacjach osób „sodowrażliwych” i „sodoopornych”. Warto natomiast zauważyć, że u osób starszych ograniczenie spożycia NaCl znacząco obniża ciśnienie tętnicze do poziomu spotykanego u chorych leczonych diuretykami tiazydowymi [5].

„Sodowrażliwość” nadciśnienia wiąże się ze wzrostem częstości powikłań narządowych. U chorych z tą postacią nadciśnienia tętniczego zaobserwowano

większą masę lewej komory serca, białkomocz i niewydolność nerek oraz udar mózgu i zaburzenia czynności śródbłonka [6]. Mechanizm zwiększonej wrażliwości na presyjne działanie sodu nie został poznany. Chorzy „sodowrażliwi” reagują na obciążenie NaCl wzrostem ciśnienia w naczyniach kłębuszka i zwiększoną utratą białka, przy zmniejszonym przepływie krwi w części rdzeniowej nerek. Brak rozszerzenia naczyń rdzenia może wynikać z defektu wewnątrznerkowego wytwarzania tlenu azotu (NO) lub zwiększonej aktywności tkankowego układu renina-angiotensyna. Chorzy „sodowrażliwi” częściej są nosicielami allelu D genu *ACE*, który warunkuje wysoką aktywność tego enzymu [7].

Genetyczne tło pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Wydaje się, że historyczny spór, czy nadciśnienie jest chorobą warunkowaną przez pojedynczy gen, czy przez wiele genów, można uznać za rozstrzygnięty. Niewątpliwie nadciśnienie pierwotne jest zespołem o wielogenowej etiologii. Nie można wykluczyć, że ujawnienie się cechy wymaga współistnienia kilku genów presyjnych, które mogą wykazywać wzajemny synergizm.

Badania prowadzone w ostatniej dekadzie koncentrowały się na poszukiwaniach polimorfizmu genetycznego w obrębie „genów kandydatów” (tab. I). Polimorfizm genetyczny oznacza występowanie dwóch lub większej liczby alleli zajmujących to samo miejsce (*locus*) w chromosomie. Innymi słowy, zjawisko to oznacza istnienie kilku wariantów tego same-

Tabela I Polimorfizm genetyczny związany z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

Table I Genetic polymorphism associated with essential hypertension

Mutacja genu	Fenotyp
Angiotensynogen	
M235T	Wzrost cewkowego wchłaniania Na
A(-6)	jw.
α -adducyna (G460W)	jw.
Izofорма β białka kanału Na ⁺ cewek bliższych	jw.
Podjednostka β_3 białka G	jw.
Receptor β_2 -adrenergiczny (Arg16)	?
Receptor β_3 -adrenergiczny (Trp64Arg)	?
eNOS (298Asp)	?
SA	?

go genu. Klasycznym przykładem polimorfizmu genetycznego są grupy krwi. Do „genów kandydatów”, które mogą powodować rozwój nadciśnienia, zalicza się geny kodujące białka istotne dla mechanizmów regulujących ciśnienie tętnicze, na przykład substancje wazoaktywne. Można przypuszczać, że polimorfizm genetyczny może się wiązać z występowaniem alleli kodujących białka o zmienionych właściwościach.

W 1992 roku Jeunmaitre i wsp. [8] wykryli mutację w obrębie genu dla angiotensynogenu, która prowadzi do zastąpienia metioniny na pozycji 235 przez treoninę (M235T). U osób posiadających wariant 235T genu stwierdzono wyższe stężenie angiotensynogenu w osoczu, jak również częściej i w młodszym wieku — pierwotne nadciśnienie tętnicze. Kobiety w ciąży, które mają ten allel, są bardziej narażone na rozwój stanu przedzrutowego [9].

Mechanizm, w jakim allel 235T miałby wpływać na wielkość syntezy angiotensynogenu, pozostaje niewyjaśniony. Miejsce wystąpienia mutacji jest oddalone od fragmentu cząsteczki, który hydrolizuje renina, zatem nie wydaje się, aby ta zmiana sekwencji aminokwasowej wpływała na wydajność tej reakcji. Allel M235T warunkuje podwyższone stężenie angiotensynogenu w osoczu, czyli zwiększa ekspresję genu. Najbardziej prawdopodobne wydaje się, że nie jest to wynik działania samego allelu, ale znajdującego się z nim w ścisłym sprzężeniu innego genu. Taki wariant został niedawno zidentyfikowany. Ta sama międzynarodowa grupa badaczy doniosła o wykryciu mutacji w obrębie regionu promotora genu dla angiotensynogenu [10]. W rejonie tym, na pozycji oddalonej o 6 par zasad od miejsca rozpoczynania transkrypcji, znajduje się adenina zamiast guaniny (mutacja A(-6)). Ta zmiana ułatwia wiązanie się czynników transkrypcyjnych, aktywowanych w jądrze komórkowym białek, z rejonem promotorowym genu. Po połączeniu się czynników transkrypcyjnych z promotorem genu zostaje zainicjowana jego ekspresja, czyli w danym przykładzie — synteza angiotensynogenu.

Podwyższone stężenie angiotensynogenu może powodować zwiększone powstawanie angiotensyny II, chociaż stężenie tego peptydu w osoczu jest podobne u homozygot 235T i osób o innym genotypie. Należy jednak przypomnieć, że wzrost stężenia angiotensyny II w krążeniu hamuje wydzielanie reniny w aparacie przykłębuszkowym i — ostatecznie — poziom angiotensyny II w osoczu zostaje niezmienny. W miejscowym RAS, przeciwnie do układu osoczonego, ten mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego nie istnieje, zatem wytwarzanie angiotensyny II w tkankach może się zwiększać. Pewne obserwacje potwierdzają przypuszczenie, że nosiciele mutacji al-

lelu A(-6) i ściśle z nim związanego allelu M235T wytwarzają więcej angiotensyny II w tkankach. Stwierdza się u nich oporność na nerkowe następstwa wlewu z angiotensyny II, co może wynikać ze zwiększonej zawartości peptydu w nerkach. U nosicieli częściej występuje „sodowrażliwa” postać nadciśnienia tętniczego, jak również brak prawidłowego wzrostu wydzielania aldosteronu po podaniu angiotensyny II (tzw. nadciśnienie tętnicze niemodulujące).

Analiza sekwencji DNA promotora dla angiotensynogenu u różnych gatunków naczelnych wskazuje, że allel A(-6) stanowi pierwotną postać genu, a zamiana na guaninę nastąpiła w późniejszym okresie rozwoju gatunku ludzkiego. Wydaje się, że wariant A(-6) genu zapewnia większą oszczędność sodu przez nerki na skutek zwiększonej aktywności miejscowego RAS w nerkach. Taki genotyp zwiększał szansę przetrwania naszych przodków mieszkających na ubogich w sól równinach Afryki.

W licznych badaniach poszukiwano związku między polimorfizmem genów dla pozostałych składowych układu renina-angiotensyna: reniny, enzymu konwertującego angiotensynę i receptora AT₁ dla angiotensyny II. Uzyskane wyniki nie wskazują jednak na powiązanie jednego ze znanych wariantów allelicznych ze zwiększoną częstością nadciśnienia tętniczego. Niewątpliwie jednak niektóre z badanych alleli mogą warunkować zwiększoną podatność na powstanie powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego (tab. II).

Inne badania nie wykazały takiego związku z polimorfizmem genu dla izoformy I wymiennika sodowo-wodorowego (NHE-1), mimo że u połowy chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się zwiększoną aktywność tego białka. Doświadczenia prowadzone przy użyciu limfocytów izolowanych od chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazały, że wzrost aktywności wywołany jest mutacją nie w obrębie samego wymiennika, lecz w genie dla podjednostki β_3 białka G. Białka G stanowią układ powiązanych cząsteczek, które przenoszą sygnał z receptorów błonowych do wnętrza komórki. Ich aktywacja wpływa na wydajność transportu jonów przez wymiennik sodowo-wodorowy. U chorych z nadciśnieniem częściej wykrywa się mutację punktową, która powoduje, że w trakcie różnicowego składania (*alternate splicing*) pre-mRNA zostaje usunięty fragment kodujący 41 aminokwasów. Powstała podjednostka β_3 wykazuje zwiększone powinowactwo do guanozynotrójfosforanu, dzięki czemu aktywacja wymiennika prowadzi do zwiększenia wchłaniania sodu w cewkach nerkowych [11].

Podobnie, zwiększony zwrotny transport sodu w cewkach dalszych pojawia się u chorych z mutacją w obrębie genu dla podjednostki β białka na-

Tabela II Mutacje warunkujące podatność na powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego**Table II** Genetic polymorphism associated with target organ damage

Angiotensynogen	M235T	Pierwotne nadciśnienie tętnicze Rzucawka okołoporodowa
	A(-6)	Pierwotne nadciśnienie tętnicze
ACE	D	Zawał serca (grupy niskiego ryzyka) Nagła śmierć sercowa Udar niedokrwienny mózgu Nawrót zwężenia po plastyce śródnaczyniowej (PTCA) Kardiomiopatia przerostowa i rozstrzeniowa Narządowe powikłania nadciśnienia Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe Patologiczna przebudowa ściany naczynia (<i>remodelling</i>)
AT1	1166C	Zmniejszona podatność tętnic u chorych z nadciśnieniem

błonkowego kanału sodowego. Powyższa mutacja przyczynia się do powstawania zespołu Liddle'a, powodując nadciśnienie tętnicze zależne od podaży sodu, z towarzyszącą niską aktywnością reninową osocza. Podobne zjawisko (nadciśnienie sodowrażliwe, *salt-sensitive hypertension*) obserwuje się u części chorych z nadciśnieniem pierwotnym, zwłaszcza u Amerykanów rasy czarnej. Badania genetyczne wykazały, że u osób tych częściej wykrywa się mutację w genie dla podjednostki β białka nabłonkowego kanału sodowego [12].

Bianchi i wsp. [13] wykazali, że szczep szczurów z wrodzonym nadciśnieniem tętniczym cechuje mutacja punktowa w genie dla adducyny, białka związanego z cytoszkieletem komórkowym. Podobną mutację wykryli oni u człowieka w obrębie genu dla α -adducyny — jej obecność stwierdza się istotnie częściej u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Nosiciele mutacji wykazują zwiększone wchłanianie sodu w nerkach, co może wynikać z wpływu adducyny na transport białek do błony komórkowej. Mimo że wyniki badań dotyczących związku nowo wykrytego polimorfizmu z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym wymagają jeszcze potwierdzenia, to ze względu na dostępność preparatów hamujących aktywność adducyny mogą posiadać praktyczne znaczenie.

Najnowsze wyniki badań potwierdzają tezę o genetycznych uwarunkowaniach pierwotnego nadciśnienia tętniczego, wskazując równocześnie, że fenotyp presyjny może się wiązać z istnieniem mutacji w różnych genach (model dziedziczenia poligenetycznego). Ciekawe, że większość wykrytych mutacji wiąże się z zaburzeniami transportu sodu w nerkach, co wskazuje na znaczącą rolę nerek w patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego [14].

Oporność na insulinę

Nadciśnienie tętnicze zwykle łączy się z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hiperinsulinemia z opornością na insulinę, hiperglikemia i otyłość, często nazywane za Reavenem zespołem (poli)metabolicznym [15]. Wskaźnik masy ciała (BMI — *body mass index*) znacząco koreluje z wysokością ciśnienia tętniczego, zwłaszcza skurczowego. Związek ten udaje się wykazać we wszystkich grupach etnicznych, u osób w różnym wieku i różnej płci. Szczególnie wyraźna jest ta zależność u osób z otyłością centralną (trzewną). Natomiast redukcja masy ciała powoduje obniżenie wartości ciśnienia tętniczego poprzez spadek obwodowego oporu naczyniowego.

Poszukuje się czynnika, który mógłby stanowić łącznik pomiędzy otyłością a nadciśnieniem tętniczym. Wiele danych wskazuje, że taką rolę może odgrywać insulina. Podwyższone stężenie insuliny we krwi, wraz z towarzyszącą insulinoopornością, stwierdza się także u chorych z nadciśnieniem bez towarzyszącej otyłości. Powyższe zjawisko może być zarówno następstwem, jak i przyczyną nadciśnienia tętniczego. U chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się zmniejszoną liczbę naczyń włosowatych w mikrokrążeniu (*rozrzedzenie, rarefaction*) i/lub ich nasilony skurcz wywołany aktywacją współczulną, co pogarsza warunki dyfuzji insuliny do tkanek. Aby zapewnić odpowiednią dostępność hormonu dla komórek, konieczne jest wytworzenie większego gradientu stężeń pomiędzy osoczem a płynem pozakomórkowym, co może tłumaczyć, dlaczego podwyższone stężenie insuliny wykrywa się także u chorych z nadciśnieniem, bez otyłości.

Liczne dane wskazują jednocześnie, że to właśnie insulina może stanowić ogniwo w mechanizmie łączą-

cym otyłość z nadciśnieniem tętniczym. U człowieka zdrowego insulina rozszerza naczynia, obniżając opór obwodowy, stąd rozwój insulinooporności może ograniczyć wpływ hormonu na naczynia odporowe. Upośledzoną reakcją na naczyniorozszerzające działanie insuliny opisano u chorych z nadciśnieniem tętniczym i u osób w podeszłym wieku. Postuluje się również istnienie innego mechanizmu, poprzez który insulina może podnosić opór naczyniowy. Okazało się, że hormon ten zwiększa liczbę wyładowań w nerwach współczulnych, zaopatrujących naczynia w mięśniach szkieletowych. Przypuszcza się, że przy oporności na bezpośrednie działanie naczyniorozszerzające insuliny przewaga aktywacji współczulnej prowadzi do trwałego wzrostu oporu naczyniowego. Warto podkreślić, że u osób z otyłością, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała, obserwuje się także inne objawy nadmiernego pobudzenia układu współczulnego, jak przyspieszona czynność serca czy zwiększona objętość wyrzutowa serca.

Sam autor nazwy „zespół X”, Gerald M. Reaven, postuluje odmienny mechanizm, który wiąże z wzrostem wchłaniania cewkowego sodu pod wpływem insuliny [16]. Zjawisko to obserwuje się także wówczas, gdy rozwija się tkankowa oporność na działanie insuliny, stąd insulinooporności tkankowej (w mięśniach szkieletowych, czy naczyniach) towarzyszy nadmierna aktywność hormonu w nerkach. Wzrost wchłaniania sodu przyczynia się do upośledzenia wydalania kwasu moczowego, powodując wzrost jego stężenia we krwi. Hipoteza ta tłumaczy, dlaczego jedną ze składowych zespołu X jest hiperurykemia.

Leptyna

Leptyna, produkt genu *ob*, jest peptydem wytwarzanym przez adipocyty, który wpływając zwrotnie na podwzgórze, hamuje łaknienie i zwiększa wydatek energetyczny. Sugeruje się, że zaburzenia wydzielania leptyny i zmniejszona wrażliwość na ten peptyd mogą odgrywać rolę w powstawaniu otyłości u człowieka. U osób otyłych stężenie leptyny we krwi jest podwyższone. Opisano istnienie zależności pomiędzy poziomem leptyny a wartością ciśnienia tętniczego [17]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie leptyny we wlewie prowadzi do aktywacji układu współczulnego, czemu towarzyszy wzrost ciśnienia tętniczego [18]. Istnieją dane, że również u człowieka leptyna może wywierać wpływ presyjny poprzez aktywację pobudzenia układu współczulnego. Narkiewicz i wsp. [19] zaobserwowali, że stężenie leptyny w osoczu wykazuje znaczącą korelację z częstością akcji serca, co więcej — zależność tę zauważa się także wówczas, gdy uwzględną się masę

ciała badanych. Ci sami autorzy wykazali również, że zdolność do wytwarzania leptyny jest uwarunkowana genetycznie [20].

Podsumowując, leptyna może stanowić brakujące ogniwo pomiędzy otyłością a nadciśnieniem tętniczym: wykazuje znaczący efekt presyjny — związany z aktywacją układu współczulnego, a na jej stężenie we krwi, poza zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie, wpływają także czynniki genetyczne [21].

Streszczenie

Wyniki badań z ostatnich lat dostarczyły nowych danych o patogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Zidentyfikowano mutacje genów, które mogą wiązać się ze skłonnością do podwyższonego ciśnienia, jak również poznano mechanizmy oddziaływania czynników środowiskowych.

słowa kluczowe: pierwotne nadciśnienie tętnicze, wydalanie sodu, mutacje genetyczne, leptyna, insulina
Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 1, strony 53–58.

Piśmiennictwo

1. Pinto Sietsma S.J., Paul M.: A role for endothelin in the pathogenesis of hypertension: fact or fiction? *Kidney Int.* 1998, 67, S115–S121.
2. Narkiewicz K., Rynkiewicz A., Somers V.K.: Układ współczulny w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999, 3, 1–8.
3. Lifton R.P.: Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996, 272, 676–680.
4. Denton D., Weisinger R., Mundy N.I., Wickings E.J., Dixon A., Moisons P.: The effect of increased salt intake on blood pressure in chimpanzees. *Nat. Med.* 1995, 1, 1009–1016.
5. Cappuccio F.P., Markandu N.D., Carney C., Sagnella G.A., MacGregor G.A.: Double-blind randomized trial of modest salt restriction in elderly people. *Lancet* 1997, 350, 850–854.
6. Bataineh A., Raj L.: Salt sensitivity and cardiovascular risk. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1999, 8, 199–203.
7. Gaciong Z., Bigazzi R., Placha G., Religa P., Pączek L., Campese V.: Angiotensin I converting enzyme polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension. *J. Amer. Soc. Nephrol.* 1997, 8, 316A.
8. Jeunemaitre X., Sourbier F., Kotelevtsev Y.V. i wsp.: Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992, 71, 169–180.
9. Morgan T., Ward K.: New insights into the genetics of pre-eclampsia. *Semin. Perinatol.* 1999, 23, 14–23.
10. Inoue I.; Nakajima T., Williams C.S., Quackenbush J. i wsp.: A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J. Clin. Invest.* 1997, 99, 1786–1797.
11. Siffert W., Rosskopf D., Morutz A., Wieland T. i wsp.: Association of a human G-protein beta 3 variant with hypertension. *Nat. Genet.* 1998, 18, 45–48.

12. Baker E.H., Dong Y.B., Sagnella G.A., Rothwell M. i wsp.: Association of hypertension with T594M mutation in b subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998, 351, 1388–1392.
13. Bianchi G., Tripodi G., Casari G. i wsp.: Two point mutations within the adducin gene are involved in blood pressure variation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994, 91, 3999–4003.
14. Mattson D.L., Cowley A.W.: Renal mechanisms of hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1999, 8, 217–224.
15. Reaven G.M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37, 1495–1507
16. Reaven G.M.: The kidney: An unwilling accomplice in Syndrome X. *Amer. J. Kidney Dis.* 1997, 30, 928–931.
17. 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.
18. Shek E.W., Brands M.W., Hall J.E.: Chronic leptin infusion increases arterial pressure *Hypertension* 1998, 15, 409–414.
19. Narkiewicz K., Somers V.K., Mos L., Kato M. i wsp.: An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1999, 17, 245–249.
20. Narkiewicz K., Szczęch R., Winnicki M., Chrostowska M. i wsp.: Heritability of plasma leptin levels: a twin study. *J. Hypertens.* 1999, 17, 27–31.
21. Adamczak M., Więcek A., Kokot F.: Czy leptyna uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego? *Nadciśnienie Tętnicze* 1999, 3, 52–58.