

Oznaczanie endoteliny-1 (ET-1) w moczu chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym

Evaluation of urine endothelin-1 (ET-1) level in patients with essential hypertension

Summary

Background Endothelin-1 (ET-1) as the most potent vasoconstrictor substance may play an important role in pathogenesis of arterial hypertension. These biological effects of ET-1 may indicate the logical relationship between increased ET-1 concentration and the presence of systemic hypertension. Researches do not reveal reliable information about plasma ET-1 levels in hypertensive patients. On the base of these data we may suspect that evaluation of ET-1 concentration in urine (beside cell culture) may be more precise than evaluation of this peptide in the plasma.

The aim of our study was to estimate the diagnostic value of plasma and urine ET-1 concentration measurement in hypertensive patients.

Material and methods Two groups were studied: group I — 26 hypertensive patients (systolic blood pressure: $Me 158 \pm 9$ mm Hg, diastolic blood pressure: $Me 95 \pm 5$ mm Hg) and group II — 10 healthy volunteers (systolic blood pressure: $120 \pm 4,00$ mm Hg, diastolic blood pressure: $Me 68 \pm 4,50$ mm Hg). In classifying subjects ET-1 concentrations were measured by radioimmunoassay in: a) plasma, b) 24-hour urine collection.

Results 1. Plasma ET-1 concentration did not differ between the two groups ($Me \pm S$ group I: $37,4 \pm 11,4$ vs. group II: $33,3 \pm 6,66$ pg/ml, NS). 2. Urine ET-1 excretion assessed in 24-hour urine collection were significantly higher in I group than in II group ($Me \pm S$ group I: $106,11 \pm 49,74$ vs. group II: $11,3 \pm 6,65$ ng/g urinary creatinine, $p = 0.00001$).

Conclusions We may suspect that evaluation of ET-1 concentration in 24-hour urine collection may be more exact

than evaluation of this peptide in plasma. This observation may prove the importance of ET-1 in hypertension.

key words: plasma endothelin-1, essential hypertension, urine endothelin-1

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 4, pages 239–243.

Wstęp

Mimo olbrzymiego postępu badań diagnostycznych patogeneza nadciśnienia tętniczego pierwotnego nie została do końca wyjaśniona. W ostatnich latach duże zainteresowanie badaczy wzbudziła grupa peptydów nazwanych endoteliną-1 (ET-1), endoteliną-2 (ET-2) i endoteliną-3 (ET-3). Najważniejsze znaczenie w patogenezie nadciśnienia tętniczego ma prawdopodobnie ET-1.

Udział ET-1 w patogenezie nadciśnienia tętniczego może być:

1. Następstwem bezpośredniego działania peptydu na mięśniówkę gładką naczyń na drodze mechanizmów receptorozależnych [1–4]:

- aktywacji fosfolipazy C,
- aktywacji fosfolipazy A_2 ,
- aktywacji kanałów wapniowych,
- blokowania kanałów potasowych;

2. Związany z działaniem mitogennym peptydu (nasilenie przerostu mięśniówki gładkiej naczyń) [5];

3. Skutkiem wpływu tego związku na uwalnianie wielu czynników kurczących naczynia (takich jak wazopresyna, angiotensyna II, adrenalina, noradrenalina, tromboksan A_2);

4. Efektem nasilenia produkcji cytokin (czynnika martwicy guza, IL1, IL6, IL8, czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów);

Adres do korespondencji: dr med. Hanna Kara-Perz
Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Dąbrowskiego 79/601, 60–529 Poznań
tel.: (061) 847–74–58, wew. 167
faks: (061) 847–74–90

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

5. Następstwem nerkowego mechanizmu działania peptydu [6, 7].

Z uwagi na mechanizmy działania ET-1 oczywisty wydawałby się związek między podwyższonym stężeniem peptydu a wysokością ciśnienia tętniczego. Jednak wyniki badania stężenia ET-1 w nadciśnieniu tętniczym nie są jednoznaczne.

W większości badań osoczowe stężenia ET-1 u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym nie odbiegały od wartości obserwowanych w grupie osób zdrowych [8–12]. Jednak w niektórych badaniach wykazano wyraźnie wyższe stężenia peptydu w surowicy krwi chorych z nadciśnieniem [13, 14].

Istniejące rozbieżności w ocenie stężeń ET-1 u osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym sugerują, iż dokładniejszym źródłem pomiaru stężenia tego peptydu może być oznaczanie ET-1 w moczu, który jest jedną z dróg wydalania peptydu z ustroju.

Celem badań była ocena wartości diagnostycznej oznaczania stężenia ET-1, substancji o postulowanym udziale w patogenezie nadciśnienia tętniczego, w osoczu i moczu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Materiał i metody

Grupę badaną (gr. I) (charakterystyka — tab. I) stanowiło 26 chorych (7 kobiet, 19 mężczyzn) z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w stadium I (mediana skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła $Me 158 \pm 9$ mm Hg, a mediana rozkurczowego ciśnienia tętniczego $Me 95 \pm 5$ mm Hg). W badaniu dna oka stopień 0/I stwierdzono u 1 osoby, stopień I u 6 osób, stopień I/II u 5 osób, natomiast stopień II u 14 osób. Średnia wieku analizowanej grupy wynosiła $45,13 \pm 15,3$.

Grupę kontrolną (gr. II) (charakterystyka — tab. I) stanowiło 10 zdrowych osób (6 kobiet i 4 mężczyzn), u których średnie ciśnienie skurczowe wynosiło $Me 120 \pm 4$ mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe $Me 68 \pm 4,5$ mm Hg. Średnia wieku grupy kontrolnej wynosiła $35,2 \pm 12,1$.

Do badań nie zakwalifikowano pacjentów ze schorzeniami, w przebiegu których stwierdza się podwyższone stężenie ET-1 (cukrzyca, niewydolność nerek, dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność serca oraz niewydolność wątroby). Oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego w celu wykluczenia wyżej wymienionych jednostek chorobowych wykorzystano badania laboratoryjne rutynowo wykonywane w szpitalu: oznaczanie stężenia glukozy, kreatyniny, mocznika, elektrolitów, aminotransferaz we krwi oraz badanie ogólne moczu.

W obu grupach dokonano pomiarów stężeń kreatyniny oraz mocznika we krwi, a także oznaczono klirens kreatyniny. W grupie I średnie stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło $80,10 \pm 20,22$ $\mu\text{mol/l}$ i nie różniło się istotnie od obserwowanego w grupie II — $80,03 \pm 23,94$ $\mu\text{mol/l}$. Nie zanotowano również istotnych statystycznie różnic w klirensach kreatyniny między grupą I a grupą II: $127,36 \pm 44,24$ ml/min *vs.* $140,7 \pm 20,74$ ml/min.

Oceny stężenia ET-1 w grupach I i II dokonano w:

- osoczu,
- w dobowej zbiorce moczu w przeliczeniu na gram kreatyniny.

Stężenie ET-1 w osoczu i moczu oznaczano przy użyciu metody radioimmunologicznej (Amersham J125 RPA 535). Oceny powyższych parametrów laboratoryjnych u badanych chorych z nadciśnieniem tętniczym dokonywano (w miarę możliwości) około 7 dni po odstawieniu leków przeciwnadciśnieniowych.

Wobec uzyskania nieprawidłowych rozkładów zmiennych (endoteliny) analizę statystyczną wyników przeprowadzono za pomocą nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya — w celu zbadania istotności statystycznej różnicy pomiędzy parametrami w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w stosunku do grupy osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

Wyniki

Osoczowe stężenia ET-1 nie różniły się istotnie między grupą pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (gr. I) a grupą osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (gr. II) (Me [mediana] $\pm S$ grupa I: $37,4 \pm 11,4$ *vs.* grupa II: $33,3 \pm 6,66$ pg/ml, NS) (ryc. 1).

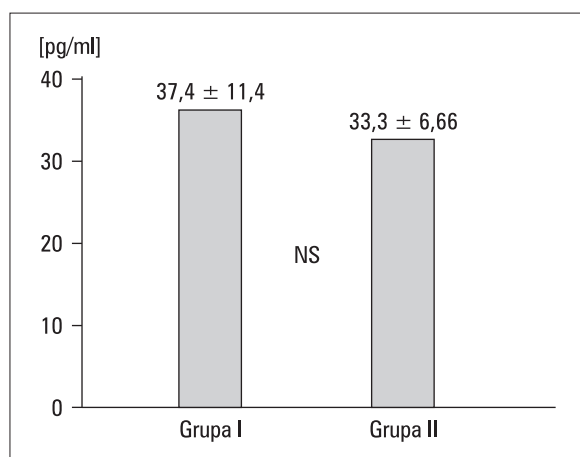
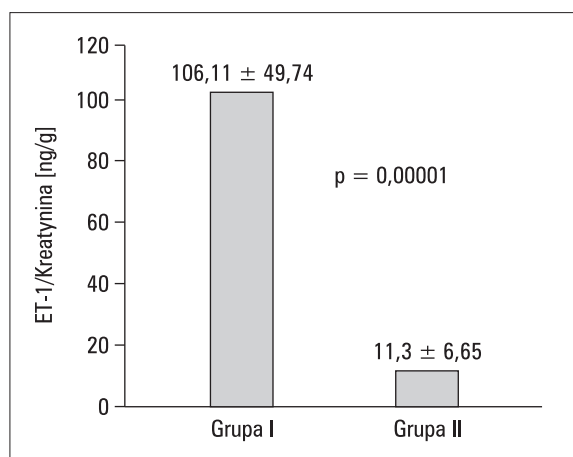
Wydalanie ET-1 w przeliczeniu na gram kreatyniny w 24-godzinnej zbiorce moczu było istotnie statystycznie wyższe w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (gr. I) w porównaniu z grupą kontrolną (gr. II) ($Me \pm S$ grupa I: $106,11 \pm 49,74$ *vs.* grupa II: $11,3 \pm 6,65$ ng/g kreatyniny w moczu, $p = 0,00001$) (ryc. 2).

Dyskusja

Brak jednoznacznych wyników stężeń ET-1 w osoczu chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne skłonił autorów pracy do oceny stężenia peptydu w osoczu i moczu pacjentów z tej grupy. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniach osoczowej ET-1 między grupą chorych z nadciśnieniem a grupą osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, co potwierdziło dotychczasowe spostrzeżenia licznych autorów [8–12].

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej — osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (gr. I) i grupy kontrolnej — osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (gr. II)**Table I.** Characteristic of the studied groups: patients with primary hypertension (group I) and controls with normal blood pressure (group II)

Badany parametr	Grupa I	Grupa II	Istotność statystyczna
Płeć (K/M)	7/19	6/4	
Wiek	45,13 ± 15,3	35,2 ± 12,1	p < 0,05
Hemoglobina [mmol/l]	9,64 ± 0,63	9,21 ± 0,45	NS
Glukoza [mmol/l]	4,90 ± 0,48	4,51 ± 0,82	NS
Kreatynina [mmol/l]	80,10 ± 20,22	80,03 ± 23,94	NS
Klirens kreatyniny [ml/min]	127,36 ± 44,24	140,7 ± 20,74	NS
K ⁺ [mmol/l]	4,26 ± 0,36	4,28 ± 0,68	NS
LDL [mmol/l]	3,38 ± 0,92	2,92 ± 0,57	NS
ET (osocze) [pg/ml]	37,4 ± 11,4	33,3 ± 6,66	NS
ET (dobowa zbiórka moczu) [ng/g kreatyniny]	106,11 ± 49,74	11,3 ± 6,65	p = 0,00001

**Rycina 1.** Stężenia ET-1 w osoczu chorych na nadciśnienie tętnicze pierwotne (gr. I) i w grupie kontrolnej (gr. II)**Figure 1.** Serum ET-1 concentrations in patients with primary hypertension (group I) and controls with normal blood pressure (group II)**Rycina 2.** Wydalanie ET-1 [ng] w przeliczeniu na gram kreatyniny w 24-godzinnej zbiórce moczu w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (I) i w grupie kontrolnej (II)**Figure 2.** Excretion of ET-1 [ng] per 1 gram of creatinine in 24-hour urine collection in patients with primary hypertension (group I) and controls with normal blood pressure (group II)

Wyjaśnieniem może być fakt, że stężenie ET-1 zależy od kilku elementów: syntezy peptydu, połączenia z receptorami oraz sprawności mechanizmów usuwających endotelinę z organizmu (eliminacja drogą płuc, nerek i wątroby) [15]. Endotelina charakteryzuje się bardzo krótkim okresem półtrwania we krwi spowodowanym szybkim wiązaniem się hormonu z tkankami oraz dużą aktywnością enzymu rozkładającego endotelinę [16]. Ostatnio podkreśla się, że działanie ET-1 ma charakter auto- i parakryny, gdyż 80% syntetyzowanej endoteliny jest wydzielane do części przypo-

stawnej komórek i oddziałuje na nie jako czynnik lokalny [17]. W związku z tym oznaczanie stężenia ET-1 w osoczu może nie być wiarygodnym wykładnikiem efektów jej działania.

Poszukując dokładniejszych metod obrazujących zależność określonych efektów patofizjologicznych od działania ET-1, stwierdzono, że oznaczanie wydalania ET-1 w moczu pozwala wykazać istotne statystycznie różnice w grupach chorych, w których podczas oznaczania ET-1 w osoczu takich różnic nie udało się wykazać. W badaniu Cecioniego i wsp. [18]

stwierdzono podwyższone wydalanie ET-1 w przeliczeniu na gram kreatyniny w 24-godzinnej zbiorce moczu u pacjentów z nadciśnieniem nerkowopochodnym w porównaniu z grupą kontrolną ($30,02 \pm 3,52$ vs. $2,46 \pm 0,18$ ng/g kreatyniny, $p < 0,0001$), z równoczesnym brakiem różnic w osoczowych stężeniach tego peptydu między ww. grupami ($0,8 \pm 0,29$ vs. $0,65 \pm 0,3$ pg/ml). Shin i wsp. [19] wykazali podwyższone wydalanie ET-1 w moczu pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną ($7,53 \pm 0,74$ vs. $5,36 \pm 0,37$ nmol/mol kreatyniny). Natomiast osoczowe stężenia tego peptydu nie odbiegały od obserwowanych w grupie kontrolnej (grupie osób zdrowych) i wynosiły odpowiednio $1,33 \pm 0,07$ vs. $1,29 \pm 0,06$ pmol/l (NS). Ocena stężeń ET-1 w moczu osób z „nadciśnieniem białego fartucha” [20] była przedmiotem badań Vaindirlisa i wsp. Wyższe stężenia peptydu zanotowano u chłopców z nadciśnieniem tego typu w porównaniu z grupą kontrolną. Wartości obserwowane u dziewczynki nie różniły się od stwierdzanych w grupie kontrolnej.

Nie wszystkie badania potwierdzają jednak tezę, że dokładniejszym źródłem pomiaru stężenia tego peptydu w organizmie jest oznaczenie go w moczu. W cytowanym już badaniu Cecioniego [18] stężenia ET-1 we krwi i wydalanie peptydu w moczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym nie odbiegały od spostrzeganych w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Podobnych danych dostarczyły badania Maldonado i wsp. [21], w których nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w wysokości stężeń ET-1 w dobowej zbiorce moczu u osób z nadciśnieniem tętniczym i w grupie kontrolnej (osób z prawidłowym ciśnieniem).

W badaniu autorzy stwierdzili istotnie statystycznie większe wydalanie ET-1 w przeliczeniu na gram kreatyniny w 24-godzinnej zbiorce moczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w porównaniu z grupą kontrolną, mimo braku istotnej statystycznie różnicy między grupami w osoczowych stężeniach peptydu. Wyjaśnienie powyższych wyników badań wydaje się trudne. Należy bowiem pamiętać, że o stężeniu ET-1 w moczu decyduje nie tylko wielkość przesączania peptydu przez kłębuszki nerkowe. Ostatnio podkreśla się, że nerki stanowią ważne źródło produkcji ET-1, która jest szczególnie nasiloną w warunkach gorszego ukrwienia tego narządu. W licznych badaniach wykazano, że następstwem obniżonej perfuzji nerkowej jest nasiloną synteza ET-1 między innymi w obrębie komórek śródłonka i błony mięśniowej naczyń nerkowych (w tym kłębuszków nerkowych), mezangium, komórek nabłonka cewek nerkowych i tkance śródmiąższowej [22]. Stężenie peptydu w moczu zależy także od enzymatycznego

rozkładu ET-1. Nerki są miejscem produkcji wysoce specyficznego enzymu degradującego ET-1, zwanego metaloendopeptydazą [23]. Enzym ten jest wydalany w moczu, gdzie wykazuje optymalną aktywność w trzech różnych pH (4,5; 5,5; 7,0).

Wnioski

Aktualne wyniki badań mogą wskazywać, iż z uwagi na autokrotny charakter peptydu oznaczanie stężenia ET-1 w osoczu stanowi mniej wiarygodne źródło pomiaru niż ocena wydalania ET-1 w przeliczeniu na gram kreatyniny w 24-godzinnej zbiorce moczu. Wyniki tego badania wskazują na istotną rolę ET-1 w patogenezie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Streszczenie

Wstęp Endotelina-1 (ET-1) jako jeden z najsilniej działających czynników vazokonstrykcyjnych może stanowić istotny element w patogenezie nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Z uwagi na mechanizm działania ET-1 oczywisty wydawałby się związek między podwyższonym stężeniem peptydu a wysokością ciśnienia tętniczego. Jednak wyniki badań osoczowych stężeń ET-1 w nadciśnieniu tętniczym nie są jednoznaczne. Istniejące rozbieżności w ocenie stężeń tego peptydu u osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym sugerują, iż dokładniejszą metodą pomiaru stężenia ET-1 (oprócz hodowli komórkowej) może być oznaczenie jej w moczu, który stanowi jedną z dróg wydalania ET-1 z ustroju. Celem badań była ocena wartości diagnostycznej oznaczania stężenia ET-1, substancji o postulowanym udziale w patogenezie nadciśnienia tętniczego, w osoczu i moczu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Materiał i metody Badane osoby podzielono na dwie podgrupy. Grupę I stanowiło 26 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w stadium I (mediana skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła $Me 158 \pm 9$ mm Hg, a mediana rozkurczowego ciśnienia tętniczego $Me 95 \pm 5$ mm Hg). Grupę II — kontrolną — stanowiło 10 zdrowych osób, u których średnie ciśnienie skurczowe wynosiło $Me 120 \pm 4$ mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe $Me 68 \pm 4,5$ mm Hg. Oceny stężeń ET-1 u pacjentów przyjętych do programu badań (7 dni po odstawieniu leków przeciwnadciśnieniowych) dokonano w: a) osoczu, b) w 24-godzinnej zbiorce moczu w przeliczeniu na gram kreatyniny. Stężenie ET-1 w osoczu i moczu oznaczano przy użyciu metody radioimmunologicznej (Amersham J125 RPA 535).

Wyniki 1. Osoczowe stężenia ET-1 nie różniły się istotnie między grupą pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (gr. I) a grupą osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (gr. II) ($Me \pm S$ grupa I: $37,4 \pm 11,4$ vs. grupa II: $33,3 \pm 6,66$ pg/ml, NS). 2. Wydalanie ET-1 w przeliczeniu na gram kreatyniny w 24-godzinnej zbiórce moczu było istotnie statystycznie wyższe w grupie I w porównaniu z grupą II ($Me \pm S$ grupa I: $106,11 \pm 49,74$ vs. grupa II: $11,3 \pm 6,65$ ng/g kreatyniny w moczu, $p = 0,00001$).

Wnioski Autokryny i parakryny charakter peptydu powoduje, iż oznaczanie stężenia ET-1 w osoczu stanowi mniej wiarygodne źródło pomiaru niż ocena wydalania ET-1 w przeliczeniu na gram kreatyniny w 24-godzinnej zbiórce moczu. Wyniki tego badania wskazują na istotną rolę ET-1 w patogenezie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

słowa kluczowe: endotelina-1 w osoczu, nadciśnienie tętnicze samoistne, endotelina-1 w moczu

Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 4, strony 239–243.

Piśmiennictwo

- Resink T.J., Scott-Burden Y., Buhler F.R. Endothelin stimulates phospholipase C in cultured vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 157: 1360–1362.
- Simonson M.S., Herman W.H. Protein kinase C and protein tyrosine kinase activity contribute to mitogenic signaling by endothelin-1. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 9347–9357.
- Gray G.A. Signal transduction mechanisms of the endothelins. *Molecular biology and pharmacology of the endothelins.* Austin 1995: 95–114.
- Haynes W.G., Webb D.J. Venoconstriction to endothelin-1 in humans; the role of calcium and potassium channels. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: H1676–H1681.
- Ito H., Hirata Y., Hiroe M., Tsujino M., Adachi S., Takamoto T. Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ. Res.* 1991; 69: 209–215.
- Vogel V., Backer A., Heller J., Kramer H.J. The renal endothelin system in the Prague hypertensive rat, a new model of spontaneous hypertension. *Clin. Sci. Colch.* 1999; 97 (1): 91.
- Rothermund L., Luckert S., Kossmehl P., Paul M., Kreutz R. Renal endothelin ET(A)/ET(B) receptor imbalance differentiates salt-sensitive from salt-resistant spontaneous hypertension. *Hypertension* 2001; 37 (2): 275.
- 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.
- Haynes W.G., Hand M., Johnstone M., Padfield P., Webb D.J. Direct and sympathetically mediated venoconstriction in essential hypertension: enhanced responses to endothelin-1. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1359–1364.
- Miyauchi T., Yanagisawa M., Iida K. Age- and sex-related variation of plasma endothelin-1 concentration in normal and hypertensive subjects. *Am. Heart J.* 1992; 123: 1092–1093.
- Schiffirin E.L., Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 303–308.
- Veglio F., Bertello P., Pinna G. Plasma endothelin in essential hypertension and diabetes mellitus. *J. Hum. Hypertens.* 1993; 7: 321–326.
- Kohno M., Yasunari K., Murakawa K. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am. J. Med.* 1990; 88: 614–618.
- Shichiri M., Hirata Y., Ando K. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15: 493–496.
- Kohno M., Murakawa K., Yasunari K., Yokokawa K., Horio T., Kurihara N. Prolonged blood pressure elevation after endothelin administration in bilaterally nephrectomized rats. *Metabolism* 1989; 38: 712–713.
- Warner T.D., Battistini B., Doherty A.M. i wsp. Endothelin receptor antagonists: actions and rationale for their development. *Biochem. Pharmacol.* 1994; 48 (4): 625–635.
- Wagner O.F., Christ G., Wojta J. i wsp. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 16066–16068.
- Cecioni I., Modesti P.A., Poggesi L., Rocchi F., Rega L., Neri-Serneri G.G. Endothelin-1 urinary excretion, but not endothelin-1 plasma concentration, is increased in renovascular hypertension. *J. Lab. Clin. Med.* 1999; 134 (4): 386–391.
- Shin S.J., Hsiao P.J., Hsieh M.C., Lee Y.J., Tsai J.H. Increased urinary endothelin-1 excretion in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Kao-Hsiung-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Tsa-Chih.* 1999; 15 (10): 589–596.
- Vaindirilis I., Peppas-Patrikiou M., Dracopoulou M., Manoli I., Voutetakis A., Dacou-Voutetakis C. „White coat hypertension” in adolescents: increased values of urinary cortisol and endothelin. *J. Pediatr.* 2000; 136 (3): 359–364.
- Maldonado M., Rueda I., Gil E. i wsp. Endothelins and markers of renal damage in recently diagnosed hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens.* 2002; 4 (5): 346–349, 354.
- Vlachojannis J.G., Tsakas S., Petropoulou C., Goumenos D.S., Alexandri S. Endothelin-1 in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Clin. Nephrol.* 2002; 58 (5): 337.
- Janas S., Sitkiewicz D., Januszewicz A., Szcześniak C., Grenda R., Janas R.M. Endothelin-1 inactivating peptidase in the human kidney and urine. *J. Hypertens.* 2000; 18 (4): 475.

