

Hipertansif Kronik Üremik Hastalarla Esansiyel Hipertansif Hastalarda insülin, Bazı insülin Karşıtı Hormonlar ve Endotelin-1 Seviyelerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF INSULIN, SOME CONTRA-INSULIN HORMONES AND ENDOTHELIN-1 LEVELS BETWEEN ESSENTIAL HYPERTENSIVE PATIENTS AND HYPERTENSIVE CHRONIC UREMIC PATIENTS

N Yılmaz SELÇUK*, Ayla SAN", H Zeki TONBUL*, Fatih AKÇAY**, İlhami İKA***, Ebubekir BAKAN*****

* Yrd.Doç. Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji BD,
** Prof.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji BD, ***Uz.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD,
**** Arş.Gör.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji BD,
***** Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, ERZURUM

ÖZET

İnsülin ve endothelin-1 hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynar. Çalışmanın amacı kan insülin, endotelin-1 ile insülin karşıtı hormonlardan glukagon ve kortizol düzeylerini 30 esansiyel hipertansiyonlu hasta ile 14 hipertansif kronik üremik hasta ve 12 sağlıklı gönüllüde ölçerek kıyaslamaktır.

Açlık glukoz düzeyleri birbirinden farklı olmayan iki hasta grubunda vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, açlık serum insülin düzeyleri ile periferik insülin direnci esansiyel hipertansiyonlu hastalarda daha fazla idi (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.0001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Ortalama arteriyel basınç, serum insülin ve plazma endothelin-1 düzeyleri esansiyel hipertansiyonlu hastalarda (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.0001$, $p<0.01$) ve hipertansif kronik üremik hastalarda (sırasıyla, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.0001$) kontrollerden yüksek idi.

Serum kortizol, plazma endotelin-1 ve glukagon düzeyleri hipertansif kronik üremik hastalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalardan (sırasıyla, $p<0.0001$, $p<0.005$, $p<0.001$) ve kontrollerden (sırasıyla, $p<0.002$, $p<0.0005$, $p<0.005$) daha yüksek tesbit edildi.

Ortalama kan basınçları ile serum insülin ve plazma endothelin-1 düzeyleri arasında esansiyel hipertansiyonlu hastalarda (sırasıyla, $r=0.66$, $r=0.49$, $p<0.001$, $p<0.01$) ve hipertansif kronik üremik hastalarda (sırasıyla, $r=0.68$, $r=0.69$, $p<0.01$, $p<0.01$) anlamlı pozitif ilişki vardı.

Sonuç olarak her iki hasta grubunda da hipertansiyonla ilişkili olarak hiperinsülinemi ve yüksek plazma endotelin-1 düzeyleri saptandı. Ancak esansiyel hipertansiyonlu hastalarda artmış insülin direnci ile birlikte hiperinsülinemi daha belirgin iken hipertansif kronik üremik hastalarda plazma endotelin-1, kortizol ve glukagon düzeyleri daha yüksek tesbit edildi.

Anahtar Kelimeler: Endothelin-1, Glukagon, Hipertansiyon, İnsülin, Kortizol

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:181-184

Geliş Tarihi: 9.2.1995

Yazışma Adresi: Dr.Yılmaz SELÇUK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Nefroloji BD, 25240 ERZURUM
XI. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresinde (11-14 Ekim 1994, Samsun) tebliğ edilmiştir.

T Klin J Cardiol 1995, 8

SUMMARY

Insulin and endothelin-1 play significant roles in pathogenesis hypertension of the aim of study was to measure and then to compare blood levels of insulin. Endothelin-1, glucagon and Cortisol in 30 essential hypertensive patients, 14 hypertensive chronic uremic patients and 12 healthy volunteers.

In the two patient groups, fasting serum glucose levels were not different from each other; but body weight, body mass index, fasting serum insulin levels and peripheral insulin resistance were higher in essential hypertensive patients ($p<0.001$, $p<0.0001$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively).

Mean arterial pressure (MAP), serum insulin and plasma endothelin-1 levels of essential hypertensive patients ($p<0.001$, $p<0.0001$, $p<0.01$, respectively) and hypertensive chronic uremic patients ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.0001$, respectively) were higher than those of the controls.

Serum Cortisol, plasma endothelin-1 and glucagon levels of the hypertensive chronic uremic patients were higher than those of the essential hypertensive patients ($p<0.0001$, $p<0.005$, $p<0.001$, respectively) and the controls ($p<0.002$, $p<0.0005$, $p<0.005$, respectively).

MAP correlated positively with serum insulin and plasma endothelin-1 levels of essential hypertensive patients ($r=0.66$, $r=0.49$, $p<0.001$, $p<0.01$, respectively) and hypertensive chronic uremic patients ($r=0.68$, $r=0.69$, $p<0.01$, $p<0.01$, respectively).

In conclusion we found hyperinsulinemia and high plasma endothelin-1 levels that was related with hypertension in the two patient groups. It was shown that the higher peripheral insulin resistance with hyperinsulinemia was significant in the essential hypertensive patients, while plasma endothelin-1, glucagon and Cortisol levels were higher in the hypertensive chronic uremic patients.

Key Words: Endothelin-1, Glukagon, Hypertension, Insulin, Cortisol

T Klin J Cardiol 1995, 8:181-184

Açlık hiperinsülinemisi hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynar (1,2). Son yıllarda şişman ve şişman olmayan esansiyel hipertansiyonlu bazı hastalarda hiperinsülinemi olduğu bildirilmiştir (3,4). Hiperinsülineminin önemli nedenlerinden birisi periferik dokuda insülin direnci olmasıdır. Bununla birlikte şişmanlarda

181

hepatik insulin klirensinini azalması ve böbrek yetmezliğinde **renal insulin** yakımının **azalması** hiperinsülinemi oluşumuna **katkıda bulunur** (5,6). **Esansiyel hipertansiyonda** (7) **ve son dönem böbrek yetmezliğinde** (8) periferik insulin direnci saptanmıştır. Açlıkta hiperinsülinemi kronik üremik hastalarda da **tesbit** edilmiştir (9).

Endotelin-1 vasküler endotelial hücrelerden sentezlenerek **salınan en güçlü vasokonstriktör** peptid'tir (10). insanlara endotelin-1 infüzyonu ile kan basıncı yükselir (11). **Hipertansif** hastalarda **yüksek** olan endotelin-1 düzeyleri kan basıncı yükseldikçe **artar** (12).

Çalışmamızın amacı hipertansif kronik üremik hastalarla esansiyel hipertansiyonlu **hastalarda** hipertansiyon patogenezinde önemli rolleri olan insulin, bazı insulin karşıtı hormonlar ile endotelin-1 düzeylerini **ve kan basınçları ile olan ilişkilerini karşılaştırmak; böylece literatürde tesbit edemediğimiz bu kıyaslamayı yaparak literatüre katkıda** bulunmaktır.

MATERYEL VE METOD

Rastgele seçilmiş 30 esansiyel hipertansiyonlu hasta (16 kadın, 14 erkek) ile **14** hipertansif kronik üremik hasta (6 erkek, 8 kadın) ve 12 sağlıklı gönüllü (6 erkek, 6 kadın) çalışmaya alındı. **Yaş** ortalaması esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 45 yıl (35-61 yıl), hipertansif kronik üremik hastalarda 41 yıl (31-59 yıl) ve **kontrollerde** 42 yıl (37-53 yıl) idi. **Vücut ağırlığı ortalamaları** esansiyel hipertansiyonlularda 77 kg (54-107 kg), hipertansif kronik üremik hastalarda 62 kg (43-78 kg) ve **kontrollerde** 56 kg (40-75 kg) bulundu. **Hastalar** müraعات ettiklerinde antihipertansif ilaç kullanmıyordu. Anamnez, fizik muayene, renal arterin doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi, idrarda vanil mandelik **asid** tayinleri yapılarak **diğer** hipertansiyon etyolojileri ekarte edildi.

Hastalarda ödem, dehidratasyon, **konjestif kalp** yetmezliği, diabetes mellitus, hepatik yetmezlik ve koroner arter hastalığının klinik **ve** laboratuvar bulguları yoktu. **Hasta** ve kontrollerde vücut kitle indeksi (**VKİ**), vücut ağırlığı (kg³Boy² (m) oranı ile **saptandı**. 20-25 arası normal, <20 **zayıf**, >25 **şişman** olarak **değerlendirildi** (13). Arteriyel kan basıncı 30 dakika istirahat sonrası uygun genişlikte manşonu olan aneroid sfigmomanometre ile **osküitator** olarak, **yatar pozisyonda, sağ** koldan, aynı hemşire tarafından ölçüldü. Korotkoff seslerinin duyulmaya başladığı değer sistolik kan basıncı, seslerin kaybolduğu değer ise diastolik kan basıncı kabul edildi. 3 farklı zamanda yapılan ölçümlerin ortalaması arteriyel **kan basıncı** olarak kaydedildi. Ortalama **arteriyel kan basıncı** (OAB) diastolik kan basıncına nabız basıncının 1/3'ü ilave edilerek tesbit edildi.

Tüm biyokimyasal tetkikler için hasta ve kontrollerden 12 saat açlık sonrası sabah 08⁰⁰'de venöz kan örneği alındı. **Serum** glukoz, BUN, kreatinin **ve** kortizol seviyeleri konvansiyonel metodlarla tayin edildi.

Serum insulinini, Boehringer-Mannheim (Katalog No: **1289101**) enzim-immunolojik **test kiti** ile sandviç **metoduyla**, plazma glukagonu ise DPC radioimmunoassay kiti (Katalog No: KGND1) ile çift antikor tekniğine göre **tesbit edildi**.

Plazma endotelin-1 seviyeleri **Amersham** (Code RPA 535) **radioimmunoassay** kiti ile daha önce tarif edilen işlemlerle (14) tayin edildi.

Serum kortizol düzeyleri DPC radioimmunoassay kiti (Katalog No: TKC01) kullanarak **işaretlenmiş** kortizol ile **hasta** kortizolünün antikora bağlanmak için **yarışması** prensibine göre **ölçüldü**.

Bulgular Macintosh bilgisayarda Stat-Wiew istatistik paket programı kullanılarak One Sample Anova varians analizi, simple regression analizi ve non-parametrik testlerden Mann-VVitney-U testi ile yorumlandı.

BULGULAR

Hasta ve kontrollerde tesbit edilen bulgular Tablo 1'de özetlendi.

Hasta ve kontrollerin yaş ve serum glukoz düzeyleri birbirinden **farklı** değildi (F:1.48, F:0.79, p>0.05 sırasıyla). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda hipertansif kronik üremik **hastaların ortalama** arteriyel basınçları aynı düzeylerde idi (p>0.05). Esansiyel hipertansif hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi hipertansif **kronik üremik hastalar (sırasıyla, Z:-3.253 p<0.001, Z:3.725 p<0.0001)** ve kontrollerden (sırasıyla, Z:-4.984 p<0.0001, Z:-3.254 p<0.001) fazla idi.

Serum insulin, plazma endotelin-1 ve glukagon düzeyleri hastalar ve kontrollerde farklı idi (F:44.7, F:16.6, RB11.9, F:**15.5**, p<0.0001; F:8.8, p<0.005 sırasıyla). Esansiyel hipertansif hastaların serum insulin düzeyleri hipertansif kronik üremik hastalar (Z:-3.238, p<0.001) ve kontrollerden (Z:-4.552, p<0.0001) yüksek bulundu. Hipertansif kronik üremik hastaların serum insulin düzeyleri kontrollerden daha fazla idi (Z:-2.263, p<0.02).

insulin karşıtı hormonlardan glukagon ve kortizol düzeyleri hipertansif kronik üremik hastalarda esansiyel hipertansif hastalar (sırasıyla, Z:-3.326, p<0.001, Z:-3.956, p<0.0001) ve kontrollerden (sırasıyla, Z:-2.726, p<0.005, Z:-3.086, p<0.002) daha yüksekti. Bu hormonların düzeyleri esansiyel hipertansif hastalarda kontrollerden farklı değildi (Z:-0.195, Z:-0.306, p>0.05).

Plazma endotelin-1 düzeyleri gerek esansiyel hipertansiyonlu gerekse hipertansif kronik üremik hastalarda kontrollerden yüksekti (sırasıyla, Z:-3.007, p<0.002, Z:-3.575, p<0.0005). Hipertansif kronik üremik hastaların plazma endotelin-1 düzeyleri esansiyel hipertansiyonlu **hastalardan** daha fazla idi (Z:-2.671, p<0.005).

Periferik insulin duyarlılığı serum glukoz/serum insulin oranıyla tesbit edildi (15). Hasta ve kontrollerdeki

Tablo 1. Hasta ve kontrollerdeki bulgular (ortalama±standart sapma)

	Hipertansif Hastalar		
	Esansiyel	Kr.Renal Yet.	Kontroller
VKİ (kg/m²)	30.5±5	23±3	25±2
OAB (mmHg)	138±12	132±8	92±9
Glukoz (mg/dL)	96 ± 12	99±10	99±8
İnsulin (fIU/mL)	17.5±7	11±4	6±1
Endotelin-1 (pg/mL)	5.5±2.1	8.4±3.2	3.3 ± 1.8
Glukagon (pg/mL)	27±15	48±23	25±17
Kortizol (ng/dL)	12±4	19±5	12±4.5

VKİ: Vücut kitle indeksi, **OAB:** Ortalama arteriyel basınç

Tablo 2. Periferik insülin duyarlılığı (ortalama±standart sapma)

Glukoz/İnsulin (mg/mUx100)	
Hastalar	
Esansiyel hipertansiyon	6.4±2.8
Hipertansif kronik üremik	10.6±3.4
Kontroller	15.1 ±4.2

insülin duyarlılığı Tablo 2'de özetlendi. Hastalar ve kontrollerde farklı olan insülin duyarlılığı (F:31.16, p<0.0001) **gerek** esansiyel hipertansif **gerekse** hipertansif kronik üremik hastalarda kontrollerden daha azdı (sırasıyla, Z:-4.70, p<0.0001, Z:-2.523, p<0.01). Esansiyel hipertansif hastaların insülin duyarlılığı hipertansif kronik üremik hastalardan daha az bulundu (Z:3.34, p<0.001). Yani esansiyel hipertansif hastalarda insülin direnci daha fazla idi. OAB ile serum insülin ve plazma endotelin-1 düzeyleri arasındaki anlamlı pozitif ilişki gerek esansiyel hipertansif hastalar (sırasıyla, r=0.66, r=0.49, p<0.001, p<0.01) **gerekse** hipertansif kronik üremik hastalarda (sırasıyla, r=0.68, r=0.69, p<0.01, p<0.01) tesbit edildi.

TARTIŞMA

Hiperinsülinemi insülin direnci ile birlikte hipertansiyona yol açabilir (16). Çalışmamızda her iki hasta grubunda da açlık hiperinsülinemi ve insülin direncinde artış tesbit edildi. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ise serum insülin düzeyleri ile insülin direnci hipertansif kronik üremik hastalardan daha fazla idi. Bunun nedeni esansiyel hipertansiyonlu hastaların şişman olmaları olabilir. Nitekim **şişman** hipertansiyonlu hastalarda insülin direnci ve serum insülin düzeyleri normal kilolu esansiyel hipertansif hastalarda daha fazla bulunmuştur (5).

Çalışmamızda hipertansif kronik üremik hastalarda glukagon ve kortizol düzeyleri ile birlikte insülin düzey-

leri ve insülin direnci kontrollerden fazla bulundu. İlerlemiş kronik böbrek yetmezliğinde glukagon, büyüme hormonu, kortizol, parathormon ve katekolamin gibi insülin karşıtı hormonları kan düzeyleri yüksek olduğu ve bunların artmış insülin direnci ve hiperinsülinemi oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir (17).

Çalışmamızda plazma endotelin-1 düzeyleri esansiyel hipertansiyonlu hastalarla hipertansif kronik üremik hastalarda kontrollerden yüksek bulundu. Shichiri ve ark (18)'da aynı bulguları bildirdiler. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma endotelin-1 düzeylerinin yükseldiği diğer çalışmalarda da gösterildi (12,19). Predel ve ark (20) ise esansiyel hipertansiyonlu hastalarda endotelin-1 düzeylerini sağlıklı kontrollerle benzer düzeylerde bulurken kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek tesbit etmişlerdir.

Çalışmamızda hipertansif kronik üremik hastaların endotelin-1 düzeyleri esansiyel hipertansiyonlu hastalardan daha yüksek bulundu. Bunun nedeni aşağıdaki çalışmalarda da tesbit edildiği gibi böbrek yetmezliği ile birlikte plazma kortizol düzeylerinin yükseldiği olabilir.

Endotelde damar gevşetici faktörlerden prostasiklin oluşumunda azalma plazma endotelin artışına yol açar (21). Kortizol endotelde damar gevşetici prostasiklin oluşumunu inhibe eder (22). Bu nedenle ilerlemiş kronik böbrek yetmezliğindeki yüksek kortizol düzeyleri endotelin-1 düzeylerini artırabilir. Böbrek yetmezliğinde renal parenkim kaybından dolayı plazma endotelin-1 düzeyleri yükselir (23) ve böbrek yetmezliği arttıkça endotelin-1 düzeyleride artar (24). Ayrıca böbrek kültür hücrelerinden endotelin-1 sekrete edildiği immunoreaktif yöntemle saptanmıştır (25). Deneysel renal yetmezlikte ve kronik renal yetmezlikte endotelinin glomeruler sentezinin ve üriner eksresyonunun arttığı gösterilmiştir (26,27). Böylece son dönem böbrek yetmezliğinde endotelin-1 düzeylerinin yüksek olması eliminasyonun azalması ile birlikte sentezinin artışınada bağlı olabilir (28).

Çalışmamızda esansiyel hipertansiyonlu hastalarla hipertansif kronik üremik hastalarda OAB ile insülin ve endotelin-1 seviyeleri arasında anlamlı pozitif ilişki tesbit edildi. Benzer şekilde esansiyel hipertansiyonda OAB ile insülin (5) ve endotelin-1 arasında (12,22) anlamlı ilişki bildirildi. Denker (29) ile Kohno (19) ve ark.'da esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum insülin ve plazma endotelin-1 düzeyleri ile kan basınçları arasında anlamlı pozitif ilişki tesbit etmişlerdir. Çalışmamızdaki bulgulardan farklı olarak kronik böbrek yetmezlikli hastalarda OAB ile endotelin-1 arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (14,19,30). Bunun nedeni hastaların kan basınçlarının normal bulunması olabilir.

Sonuç olarak, kan basınçları birbirinden farklı olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarla hipertansif kronik üremik hastalarda kan basıncı ile insülin ve endotelin-1 düzeyi arasında ilişki olduğu tesbit edildi.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda hiperinsulinemi ve insulin direnci daha belirgin iken hipertansif kronik üremik hastalarda endotelin-1 ve insulin karşıtı hormonlardan kortizol ile glukagon düzeyleri daha yüksek bulundu.

KAYNAKLAR

1. Modan M, Halkin H, Almong S et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75:809-17.
2. Fournier AM, Gadia MT, Kubrusly DB, Skyler JS, Sosenko JM. Blood pressure, insulin and glycemia in non-diabetic subjects. *Am J Med* 1986; 80:861-4.
3. Ferrari P, Weidmann P. Insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertension* 1990; 8:491-500.
4. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149:1514-20.
5. Sechi LA, Melis A, Tedde R. Insulin hypersecretion: A distinctive feature between essential and secondary hypertension. *Metabolism* 1992; 41 (11):1261-66.
6. Chan MK, Varghese Z, Persaud JM et al. Hyperlipemia in patients on maintenance hemo and peritoneal dialysis: the relative pathogenetic roles of triglyceride production and triglyceride removal. *Clin Nephrol* 1982; 17:183-90.
7. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39(2):167-74.
8. De Fronzo RA, Smith D, Alvestrand A. Insulin action in uremia. *Kidney Int* 1983; 24(Suppl 16):102-14.
9. Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 1981; 19:625-37.
10. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells *Nature* 1988; 332:411-5.
11. Vierhapper H, Wagner O, Nowotny P, Waldhausl W. Effect of endothelin-1 in man. *Circulation* 1990; 81:1415-18.
12. Widimsky J, Horky K, Dvorakova J. Plasma endothelin-1,2 levels in mild and severe hypertension. *J Hypertens* 1991; 9(Suppl6):194-5.
13. Herbert NP, Hricik D. Metabolic disease. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH eds. *Cecil essentials of medicine*, second ed. Philadelphia-USA; WB Saunders Company, 1990: 420.
14. Deray G, Carayon A, Maistre G et al. Endothelin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:300-5.
15. Mbanya JCN, Thomas TH, Wilkinson R et al. Hypertension and hyperinsulinemia: A relation in diabetes but not essential hypertension. *Lancet* 1988; 1:733-4.
16. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB et al. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987; 10:512-6.
17. DeFronzo RA, Castellino P. Glucose and insulin metabolism. In: Massary SG, Glasscock RJ eds. *Textbook of nephrology*. Baltimore-USA: Williams-Wilkins, 1989:1225.
18. Shichiri M, Hirata Y, Ando K et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15(5):493-6.
19. Kohno M, Yasunari K, Murakawa KI et al. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med* 1990; 88:614-8.
20. Predel HG, Meyer-Lehnert H, Backer A, Stelkens H, Kramer HJ. Plasma concentrations of endothelin in patients with abnormal vascular reactivity. *Life Sci* 1990; 47:1837-43.
21. Boulanger C, Lüscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta, inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990; 85:587-90.
22. Flower RJ, Blackwell GJ. Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature* 1979; 278:456-9.
23. Kohno M, Murakawa K, Yasunari K et al. Prolonged blood pressure elevation after endothelin administration in bilaterally nephrectomized rats. *Metabolism* 1989; 38(8):712-3.
24. Stockenhuber F, Gottsauner-Wolf M, Marosi L, Liebisch B, Kurz RW, Balcke P. Plasma levels of endothelin in chronic renal failure and after renal transplantation: impact on hypertension and cyclosporin A-associated nephrotoxicity. *Clin Sci* 1992; 82:255-8.
25. Kosaka T, Suzuki N, Matsumoto H et al. «Synthesis» of the vasoconstrictor peptide endothelin in kidney cells. *FEBS Lett* 1989; 249:42-6.
26. Benigni A, Perico N, Gaspari F et al. Increased renal endothelin production in rats with reduced renal mass. *Am J Physiol* 1991; 260:331-9.
27. Ohta K, Hirata Y, Shichiri M et al. Urinary excretion of endothelin-1 in normal subjects and patients with renal disease. *Kidney Int* 1991; 39:307-11.
28. Vane JR, Anggard EE, Bönning RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323(1):27-36.
29. Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension. *Arch Intern Med* 1992; 152:1649-51.
30. Lightfoot BO, Caruana RJ. Endothelin-1 in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients: a preliminary study. *Perit Dial Int* 1993; 13(1):55-8.