

Zaburzenia równowagi śródbłonkowej w nadciśnieniu tętniczym. Rola peptydów natriuretycznych i endoteliny

Endothelial dysfunction in hypertension. The role of natriuretic peptides and endothelin

Robert Irzmański¹, Ewa Serwa-Stępień¹, Marcin Barylski¹, Maciej Banach², Jan Kowalski¹, Lucjan Pawlicki¹

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny, Łódź

² Klinika Kardiologii, I Katedra Kardiologii i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest istotnym czynnikiem, 3- do 5-krotnie zwiększającym ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Opierając się na wynikach wielu przeprowadzonych badań, obecnie utrwalił się pogląd, iż kluczową rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego odgrywają złożone i wieloczynnikowe mechanizmy zachodzące na poziomie molekularnym. Prowadzą one do szeregu zmian w układzie sercowo-naczyniowym, w tym do nieodwracalnych procesów zaburzających m. in. funkcję śródbłonka, jak również powodujących nadmierne wydzielanie hormonów natriuretycznych.

Poniższy artykuł stanowi przegląd aktualnej wiedzy na temat budowy i funkcji, jaką pełni śródbłonek i wydzielane przez niego hormony w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Wyjaśnia również mechanizm działania hormonów natriuretycznych, które poprzez modulowanie stężenia m. in. angiotensyny, noradrenaliny i endoteliny w istotny sposób regulują naczyniowy opór obwodowy, a tym samym i ciśnienie tętnicze.

Abstract

Hypertension is a significant factor, increasing the risk of death by 3–5 times, both in women and men. Nowadays, an opinion became consolidated, being based on many trial results, that the key role in development of hypertension play complex and multiple mechanisms at the molecular level. They lead to many changes in cardiovascular system, including irreversible processes disturbing endothelial function and also causing excessive secretion of natriuretic hormones.

The article below is a review of actual knowledge about endothelium, its structure, secreted hormones and function in pathogenesis of hypertension. It also explains mechanisms of natriuretic peptide activity, which through the modulation of angiotensin, noradrenalin and endothelin concentration, regulates peripheral vascular resistance and thus hypertension.

Kardiologia Polska 2005; 63; 4 (Supl. 2): 457-461

W ciągu ostatnich dziesięcioleci dokonał się istotny postęp w badaniach nad patogenezą nadciśnienia tętniczego. Wynika on z głębszego poznania mechanizmów regulujących ciśnienie krwi, jak również procesów leżących u podłoża zmian strukturalnych i funkcjonalnych w przebiegu nadciśnienia. Obecnie coraz bardziej powszechny jest pogląd, że w patogenezie nadciśnienia uczestniczą złożone i wieloczynnikowe mechanizmy zachodzące na poziomie molekularnym [1, 2]. Prowadzą one do szeregu zmian w układzie sercowo-naczyniowym, w tym do nieodwracalnych procesów zaburzających m.in. funkcję śródbłonka. Uważa się, że jego dys-

funkcja stanowi pierwszy etap rozwoju miażdżycy, poprzedzający występowanie objawów klinicznych [3].

Śródbłonek naczyniowy stanowi pojedynczą warstwę komórek, osłaniającą od wewnątrz ścianę naczynia. Uwalniając do krwiobiegu szereg substancji o działaniu naczyniorozszerzającym, takich jak tlenek azotu (NO), prostacyklina, czynnik hiperpolaryzujący (EDHF) czy naczynioskurczowym jak: tromboxan A₂, prostaglandyna H₂, endotelina (Et-1), jest nie tylko lokalnym regulatorem napięcia ściany naczyń, ale pełni także ważną funkcję w endogennym układzie kontroli systemowego ciśnienia tętniczego.

Adres do korespondencji:

Robert Irzmański, Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź, tel.: +48 42 639-30-82, e-mail: robik03@mp.pl

Tlenek azotu powstaje z L-argininy za pośrednictwem enzymu zwanego syntetazą tlenku azotu (eNOS). Jest uwalniany w sposób ciągły – podstawowe uwalnianie NO, wskutek stałej stymulacji komórek śródbłonna przez naczyniowe siły ścinające (*shear stress*), prowadzi do permanentnego tonicznego rozkurczu [4]. Zahamowanie podstawowego uwalniania NO u ludzi skutkuje przerostem mięśniówki gładkiej naczyń, wzrostem naczyniowego oporu obwodowego i w rezultacie nadciśnieniem tętniczym. Tlenek azotu wydzielany jest także w zależności od aktualnego zapotrzebowania – stymulowane uwalnianie NO następuje pod wpływem takich czynników, jak acetylocholina, bradykinina oraz substancja P, które pobudzają swoiste receptory śródbłonkowe. Część uwalnianego NO przedostaje się również do światła naczyń, gdzie reagując z płytkami krwi, wywiera działanie antyagregacyjne i antyadhezyjne. W warunkach fizjologicznych ciągła synteza i uwalnianie NO przeciwdziała i buforuje następstwa działania wydzielanych jednocześnie substancji obkurczających naczynia np. ET-1 [5]. W przypadku upośledzenia aktywności NO, czy to wskutek zmniejszonej sekrecji, czy w następstwie inaktywacji, dochodzi do przewagi czynników naczynioskurczowych promujących rozwój miażdżycy [6]. Uważa się, że w nadciśnieniu tętniczym procesy syntezy i uwalniania NO nie są zaburzone. Dochodzi natomiast do wzmożonej inaktywacji NO. Spowodowana jest ona przez krążące we krwi rodniki tlenowe – aniony nadadtlenkowe, powstające w wyniku zaburzonej równowagi pomiędzy systemem czynników oksydacyjnych i enzymów antyoksydacyjnych [7]. Uwolnione w nadmiarze aniony nadadtlenkowe reagują z tlenkiem azotu, tworząc nadtlenek azotynu będący znacznie słabszym wazodilatatorem. Powstająca przewaga czynników wazokonstrykcyjnych, takich jak endotelina, angiotensyna II czy współczulny układ nerwowy prowadzi do dalszej dysfunkcji śródbłonna, wpływając nie tylko na wzrost napięcia ściany naczyniowej, ale również na zwiększenie agregacji płytek i koagulacji.

Endotelina jest parakrynnym hormonem wielonarządowym, który występuje w 3 postaciach izomorficznych: ET-1, ET-2, ET-3. Są one syntetyzowane przez komórki ścian naczyń w mózgu, nerkach i w gruczołach wydzielania wewnętrznego [8]. Czynnikiem stymulującym wydzielanie endotelin jest szereg różnych substancji, takich jak: adrenalina, angiotensyna II, wazopresyna, trombina, insulina, interleukina 1, płytkopochodny czynnik wzrostu (PGDF), TNF- α oraz czynnik wzrostu naskórki (EGF). Najsilniejsze działanie naczyniozwiązujące i presyjne wykazuje ET-1, której zwiększone stężenie obserwowano w złośliwym nadciśnieniu tętniczym i stanie przedzrzucawkowym [9]. Pod-

wyższone stężenie ET-1 zwiększa napięcie ośrodkowego i obwodowego układu współczulnego, jak również nasila naczyniokurczące działanie noradrenaliny [10]. Na tej podstawie przypuszcza się, że zaburzenie interakcji między ET-1 a współczulnym układem nerwowym może być jednym z czynników determinujących rozwój nadciśnienia tętniczego. W działaniu endotelin pośredniczą dwa typy metabotropowych receptorów związanych z białkami G: ET-A i ET-B [11]. W wyniku aktywacji receptorów ET-A dochodzi do zwiększenia aktywności fosfolipazy C, D, a nawet A2 i tym samym do wzrostu stężenia jonów wapnia w cytoplazmie, co powoduje efekt naczyniozwiązujący. Aktywacja receptorów ET-B oraz jego poznanych podtypów: endotelialnego ET-B1 i mięśniowego ET-B2 powoduje zwiększenie wytwarzania związków rozkurczających mięśnie gładkie naczyń, np. tlenku azotu czy adrenomedulliny, a także zwiększa ekspresję genu endoteliny, stymulując lokalnie własną syntezę. ET-1 wydzielana przez komórki śródbłonna aktywuje oba typy receptorów [12]. Pobudzenie występujących w śródbłonku receptorów ET-B powoduje, jak wspomniano, relaksację naczyń poprzez stymulację aktywności syntazy NO z następczym wzrostem cykazy guanylowej i zwiększonym uwalnianiem cGMP oraz syntazy prostacykliny przebiegający ze zwiększeniem aktywności cykazy adenylowej i wzrostem uwalniania cAMP. Zachodzące jednocześnie procesy prowadzą w rezultacie do zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. W naczyniu przeważa jednak efekt naczynioskurczowy [13].

W układzie krążenia receptory ET-A występują w komórkach mięśni gładkich i kardiomiocytów, natomiast receptory ET-B w komórkach śródbłonna i komórkach mięśniowych [14]. Receptory ET-B występujące w nerkach, jak się przypuszcza, mogą pełnić rolę receptorów klirensowych, zmniejszając resorbcję zwrotną sodu w kanalikach nerkowych przez hamowanie pompy sodowo-potasowej. Efekt ten jest jednak w znacznym stopniu ograniczany przez przeciwstawne, hemodynamiczne działanie ET-1 na nerki prowadzące do wzrostu resorbcji sodu [15, 16].

W sercu ET-1 zwięża naczynia wieńcowe i działa inotropowo dodatnio [17]. Zwiększa również wydzielanie peptydów natriuretycznych oraz pobudza proliferację kardiomiocytów i fibroblastów. Wydzielanie endotelin w mięśniu serca rośnie w warunkach jego zwiększonego naprężenia, spowodowanego wzrostem obciążenia następczego oraz pod wpływem angiotensyny (Ang II). Oprócz stymulacji wydzielania endotelin Ang II potęguje efekty ich aktywności. Endotelina, zwiększając wydzielanie aldosteronu, współuczestniczy z Ang II w zwłóknieniu mięśnia serca [18]. Zablokowanie po-

wstawania Ang II przez inhibitory konwertazy powoduje spadek sekrecji ET-1 [19].

Wielu badaczy obserwuje istnienie ścisłej zależności pomiędzy układem endoteliny i peptydów natriuretycznych w osoczu. W badaniu Kida i wsp. udowodniono, że endoteliny zwiększają sekrecję przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP), zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Z kolei ANP i mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) zwrotnie ograniczają wydzielanie ET-1. W doświadczeniu na szczurach normotensyjnych i z samoistnym nadciśnieniem tętniczym podawano dożylnie endotelinę i jednocześnie ANP, oceniając wpływ infuzji na ciśnienie tętnicze i częstość rytmu serca. W obu grupach obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego. Jednak jego znaczący spadek był większy u szczurów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym niż u szczurów normotensyjnych. W grupie normotensyjnej zmniejszenie ciśnienia i częstości rytmu było wyraźnie łagodniejsze w trakcie podawania ANP [20].

Do rodziny peptydów natriuretycznych należą oprócz wymienionych: ANP i BNP także peptyd natriuretyczny typu C (CNP), urodylatyna (URO) i otrzymany z jadu węża peptyd natriuretyczny typu D (*dendroaspis* – DNP) [21]. Wszystkie poznane peptydy natriuretyczne mają zbliżoną budowę i działają za pośrednictwem układu receptorów tkankowych. Powodują wzmożoną diurezę i nasilają wydalanie sodu. Działają hipotensyjnie, a także hamują proliferację komórek mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych. ANP i BNP są wytwarzane głównie w sercu, przy czym ANP jest uwalniany z miocytów w przedsionkach, a BNP wydzielany w komorach, w odpowiedzi na rozciąganie jam serca. Natomiast CNP wytwarzany głównie przez komórki śródbłonka i struktury mózgu pełni rolę hormonu parakrynnego. Urodylatyna wytwarzana jest i działa przede wszystkim w nerkach. Rozciągnięcie kardiomiocytów powoduje uwalnianie peptydów natriuretycznych z tzw. szybkiej puli serca [22]. Przedłużające się przeciążenie mięśnia serca prowadzi do wzmożonej syntezy peptydów natriuretycznych [23]. Dzieje się tak pod wpływem endoteliny-1, jak również w wyniku działania noreadrenaliny czy Ang II. Przyjmuje się, że czynniki mogące inicjować przerost serca indukują liczne szlaki transdukcji sygnału oraz czynniki transkrypcyjne prowadzące do zwiększenia ekspresji genów płodowych w kardiomiocytach i tym samym wzrostu aktywności promotora genu ANP [24]. Wydzielanie CNP jest natomiast regulowane przez czynniki wzrostu i cytokiny, głównie przez TNF- α , interleukinę-1 i czynniki transformujące. Zwiększone wydzielanie CNP obserwuje się w wyniku uszkodzenia lub hipoksji tkanek, jak również w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek.

Działanie hormonów natriuretycznych związane jest z aktywacją trzech typów receptorów natriuretycznych: A, B oraz C. Receptory typu A i B posiadają dwie domeny zewnątrzkomórkowe wiążące ligand i dwie domeny wewnątrzkomórkowe zawierające cyklazę guanylową i kinazę, które warunkują tworzenie cGMP. Receptory typu C, nie posiadające cyklazy guanylowej, pełnią rolę receptorów klirensowych, umożliwiając transport hormonów natriuretycznych do komórek. ANP i BNP wiążą się z receptorami typu A, natomiast CNP pobudza najsilniej receptory typu B. Największe powinowactwo do receptorów typu A, i co za tym idzie wzrostu stężenia c-GMP, wykazują w kolejności wg siły ich oddziaływania: ANP>BNP>CNP. Natomiast receptory typu B najsilniej pobudzają w kolejności: CNP>ANP>BNP.

ANP wykazuje również największe powinowactwo do receptorów typu C, które – jak się uważa – mogą aktywować szlak fosfatydyloinozitolowy oraz hamować wytwarzanie cAMP [25]. Działanie hipotensyjne ANP polega na rozszerzeniu naczyń oporowych. Głównie dotyczy ono przedwłośniczkowych naczyń tętniczych, w mniejszym stopniu natomiast pozawłośniczkowych naczyń żylnych. Zmniejszając powrót żylny, ANP redukuje napływ krwi do serca i zmniejsza pojemność minutową, prowadząc do obniżenia ciśnienia tętniczego. Wynika to ze zwiększenia przepuszczalności śródbłonka dla płynu osocznego pod wpływem ANP, co powoduje jego ucieczkę z naczyń do przestrzeni pozanaczyniowej, zwiększając tym samym hematokryt i stężenie białek osocza. Dochodzi w ten sposób do hipowolemii, którą nasila jednoczesne działanie natriuretyczne ANP [26]. Wszystkie te zjawiska obserwowano w trakcie infuzji dożylniej ANP lub BNP w niewielkim stężeniu. Peptydy hamują bowiem uwalnianie z zakończeń nerwowych zarówno ATP, aktywatora receptorów purynowych, jak i noradrenaliny, nie mają natomiast wpływu na aktywność postsynaptyczną tych przekaźników. Peptydy natriuretyczne poza bezpośrednim wpływem naczyniorozszerzającym wywierają również pośrednie działanie prohipotensyjne, osłabiając naczyniozwiązujące działanie noradrenaliny, angiotensyny II i wazopresyny [27]. Osłabiają również ośrodkowe presyjne działanie angiotensyny II i wazopresyny oraz ośrodkowe pobudzenie układu współczulnego. Redukcja tego ostatniego wynika z potęgowania przez ANP odruchu z baroreceptorów. Podczas dożylniej infuzji BNP obserwowano zmniejszenie oporu naczyniowego i spadek ciśnienia tętniczego, zwiększenie wskaźnika sercowego oraz zmniejszenie oporu naczyniowego w krążeniu płucnym i prawym przedsionku. Szczególnie wrażliwe na naczyniorozszerzające działanie peptydów natriuretycznych są naczynia krążenia wieńcowego i nerkowe-

go. Istotną rolę w lokalnym rozszerzaniu naczyń przypisuje się CNP, który jest wytwarzany przez komórki śródbłonka. CNP w odróżnieniu od pozostałych peptydów natriuretycznych działa zarówno na mięśnie gładkie naczyń żylnych, jak i tętniczych.

W badaniach przeprowadzonych przez Pigeona i wsp. po raz pierwszy bezpośrednio porównano siłę działania tych samych dawek ANP i BNP u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Oceniano hemodynamiczny i endokryny wpływ peptydów natriuretycznych. Docelowe stężenia peptydów w krwi miały odzwierciedlać wartości obserwowane u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym. W badaniu tym porównywano efekty równomolalnych dawek ANP, BNP oraz obu peptydów łącznie. Infuzja peptydów zwiększała natriurezę powyżej poziomu obserwowanego przed ich podaniem, powodowała obniżenie ciśnienia tętniczego, wzrost hematokrytu oraz zahamowanie układu RAA i zwiększenie stężenia norepinefryny w osoczu. Efekt natriuretyczny i hipotensyjny BNP był większy w porównaniu do ANP. Jednak ANP znamienne podwyższał stężenie w osoczu i w moczu II przekaźnika-cGMP, w porównaniu z BNP. Oba peptydy hamowały aktywność reninową osocza i sekrecję aldosteronu oraz zwiększały stężenie norepinefryny o blisko 30% [28]. Z kolei zahamowanie aktywności osoczowej endopeptydazy (*neutral endopeptidase* – NEP), biorącej udział w eliminacji peptydów natriuretycznych, wywierało działanie sodopędne w modelu zwierzęcym nadciśnienia tętniczego oraz u ludzi. Z drugiej strony, działanie sodopędne i hipotensyjne peptydów natriuretycznych jest znacznie osłabione u chorych z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością nerek czy serca. Przypuszcza się, że przyczyną tego stanu jest zarówno zwiększenie metabolizmu peptydów natriuretycznych, jak i zmniejszona ekspresja receptorów tkankowych.

Ważnych danych o udziale peptydów natriuretycznych w patogenezie nadciśnienia tętniczego dostarczyła genetyka molekularna. Zaobserwowano, że brak genu ANP warunkuje powstanie sodowrażliwego nadciśnienia, zaś zwiększona ekspresja tego genu u zwierząt transgenicznych wiąże się z nadmiernym spadkiem ciśnienia. Z kolei u chorych z nadciśnieniem tętniczym badania polimorfizmu genów ANP zaowocowały oznaczeniem allelicznego i genotypowego rozkładu wariantów molekularnych genów kodujących ANP. W badaniach klinicznych potwierdzono u ludzi występowanie nadciśnienia idiopatycznego w ścisłym związku z obecnością polimorfizmu genu ANP [29]. Szczegółowa analiza struktury genu ANP pozwoliła na odkrycie mutacji w obrębie jego sekwencji kodującej oraz końca 5'. W badanej grupie obserwowano zwiększone uwalnianie cGMP, co prowadziło do zachwiania równowagi

śródbłonkowej i w konsekwencji do przedwczesnego uszkodzenia ściany naczyniowej [30].

Peptydy natriuretyczne wspólnie z tlenkiem azotu hamują aktywność presyjną angiotensyny, noradrenaliny i przede wszystkim endoteliny, warunkując w ten sposób utrzymanie prawidłowego napięcia ściany naczyniowej. Zatem czynniki wpływające na równowagę śródbłonkową odgrywają podstawową rolę w regulacji ciśnienia systemowego. Z tego punktu widzenia wyjaśnienie procesów zachodzących w błonie wewnętrznej naczyń, zwłaszcza w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego, ma istotne znaczenie dla precyzyjnego ustalenia patomechanizmów wielu schorzeń tego układu oraz wyznaczenia nowych kierunków ich terapii.

Piśmiennictwo

1. Esler M, Rumantir M, Kaye D, et al. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *Am J Hypertens* 2001; 14: 139S-46S.
2. Peticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
3. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696-8.
4. Fleming I, Busse R. Signal transduction of eNOS activation. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 532-41.
5. Rizvi MA, Myers PR. Nitric oxide modulates basal and endothelin-induced coronary artery vascular smooth muscle cell proliferation and collagen levels. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 1779-89.
6. Panza JA, Garcia CE, Kilcoyne CM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 1995; 91: 1732-8.
7. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension* 1999; 34: 539-45.
8. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999; 353: 133-8.
9. Gryglewski RJ. Interactions between endothelial mediators. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77: 1-9.
10. Ferro CJ, Webb DJ. Endothelial dysfunction and hypertension. *Drugs* 1997; 53 (Suppl. 1): 30-41.
11. Ohmishi M, Wada A, Tsutamoto T, et al. Significant role of endothelin-A and endothelin-B receptor in renal function in congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (5 Suppl. 1): 44-9.
12. Wang J, Chiou WJ, Gagne GD, et al. Internalization of type-A endothelin receptor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36 (5 Suppl. 1): S61-5.
13. Iglarz M, Schiffrin EL. Role of endothelin-1 in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 144-8.
14. Haynes WG, Ferro CJ, O'Kane KPJ, et al. Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation* 1996; 93: 1860-70.

15. Bennini A, Perico G, Remuzzi G. Endothelin antagonists and renal protection. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (4 Suppl. 2): 75-9.
16. Bassenge E. Endothelial function in different organs. *Progress in Cardiovasc Dis* 1996; 39: 209-28.
17. Schiffrin EL, Intengan HD, Tibault G, et al. Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease. *Curr Op Cardiol* 1997; 12: 354-67.
18. Weber KT. Fibrosis, a common pathway to organ failure: angiotensin II and tissue repair. *Semin Nephrol* 1997; 17: 461-4.
19. Fabris B, Chem B, Pupic V, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 15 (Suppl. 2): 56-9.
20. Budzikowski AS, Paczwa P, Szczepańska-Sadowska E. Central V1 AVP receptors are involved in cardiovascular adaptation to hypovolemia in WKY but not in SHR. *Am J Physiol* 1996; 271: H1057-H64.
21. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-23.
22. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
23. Ogawa K, Oida A, Sugimura H, et al. Clinical significance of blood brain natriuretic peptide level measurement in the detection of heart disease in untreated outpatients-comparison of electrocardiography, chest radiography and echocardiography. *Circ J* 2002; 66: 122-6.
24. McKinsey TA, Nolson EN. Cardiac hypertrophy: sorting out the circuitry. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 267-74.
25. Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides system in cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 481-8.
26. Brunner-la Rocca HP, Kiowski W, Ramsay D, et al. Therapeutic benefits of increasing natriuretic peptides levels. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 510-20.
27. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanism of disease: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
28. Pidgeon GB, Richards AM, Nichols MG. Differing metabolism and bioactivity of atrial and brain natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 906-13.
29. Kato N, Sugiyama T, Morita H, et al. Genetic analysis of the atrial natriuretic peptide gene in essential hypertension. *Clin Sci* 2000; 98: 251-8.
30. Rubattu S, Giliberti R, Ganten U, et al. A differential brain atrial natriuretic peptide expression co-segregates with occurrence of early stroke in the stroke prone phenotype of spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 1999; 17: 1849-52.