

Esansiyel Hipertansif Hastalarda Endojen Digoksin Benzeri Faktör, Bazal İnsülin ve Mikroalbuminürinin Kendi Aralarında ve Tansiyon Derecesi ile Olan İlişkileri

Dr. Deniz ŞENTÜRK, Dr. Ömer HERSEK, Dr. Halil DURAN, Dr. Nevzat UNUTMAZ, Dr. Ayşe KEKOVALI, Dr. Betül EMİROĞLU, Dr. Lütfü ÇETİNKAYA, Dr. Yavuz ERYILMAZ
SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Hipertansiyon humoral, psikojenik ve beslenme alışkanlığı gibi mekanizmalarla izah edilmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda ise endojen digoksin benzeri faktör (EDLF) ve bazal insülin ile hipertansiyon arasında bir ilişki olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmamızda da bu iki parametre ile beraber mikroalbuminürinin, birbirleri ve hipertansiyon derecesi ile olan münasebetlerini inceledik.

Bu amaçla yapılan çalışma, 50 hipertansif ve 10 normotansif kontrol grubu arasında gerçekleştirildi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, ağırlık ortalamaları açısından fark yoktu. Çalışmaya alınan hiçbir olgunun metabolik, endokrin, hepatik ve da renal patolojisinin olmamasına titizlikle dikkat edildi. Plasma EDLF tayini için kompetitif immunoassay, insülin tayini için radioimmünoassay, mikroalbuminüri tayini için immunonephelometri yöntemleri kullanıldı.

Çalışma sonucunda her iki grup arasında serum sodyum değerleri ($p<0,0001$), serum bazal insülin seviyeleri ($p<0,001$), serum endojen digoksin benzeri faktör düzeyleri ($p<0,001$) ve mikroalbuminüri miktarları açısından ($p<0,05$) anlamlı derecede fark bulundu. Serum sodyum değeri, bazal insülin seviyesi ve mikroalbuminüri düzeylerinin hem sistolik, hem de diastolik kan basıncı ile anlamlı olarak ilişkisi vardı. Sonuçlar, hiperinsülinemi ve EDLF artışı ile tuzlu diyetle beslenmenin, hipertansiyon patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, insülin direnci, endojen digoksin benzeri faktör, mikroalbuminüri

Etyolojisinde herhangi bir nedenin saptanamadığı hipertansiyon tipine idyopatik, primer ya da esansiyel hipertansiyon denilmekte olup, bu tüm hipertansif hastaların % 90-95'ini kapsamaktadır. Hipertansiyon etyopatogenezi diyet, humoral, nöral, psikojenik v.b. bir çok mekanizma ile izah edilmeye çalışılmış, ancak bunların hiçbiri tek başlarına yeterli olamamıştır. Bu yöndeki araştırmalar hızla devam etmektedir.

Alındığı tarih: 9 Nisan, revizyon 15 Eylül 1996
Yazışma adresi: Dr. Yavuz Eryılmaz, Demirci Faik Sok. 2/7
Göztepe, 81080 İstanbul Fax: (0 216) 356 34 75

Plasma insülin konsantrasyonu ile hipertansiyon arasında pozitif bir ilişki bulunduğu, karbonhidrat metabolizmasındaki bozuklukların kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitede artışa neden olduğu bilinmektedir. Buna rağmen hiperinsülineminin ve/veya insülin direncinin, hipertansiyona yol açıp açmadığı hala aydınlatılmamış bir konudur (1-5).

Düşük reninli hipertansiyonlu hastaların plasmalarında digoksin gibi immunolojik özelliği olan ve antidiğoksin serum ile reaksiyona giren bir Na^+ / K^+ pompa inhibitörü saptanmıştır (11-13). Direkt vazokonstriksiyon, damarların anjiotensin II ve noradrenaline yanıtını arttırma, sempatik boşalımda ve kalp atım hacminde artma ve renal tubüllerde Na^+ reabsorbsiyonunda azalma yaparak hipertansif ve natriüretik etki göstermekte olan bu maddeye endojen digoksin benzeri faktör (EDLF) denilmektedir (14-18). EDLF suda çözülebilir, ısıya dayanıklı, küçük molekül ağırlıklı (1000 D'den az), polar, asit hidrolizine stabil, kardiyak glikozidlerine benzer yapıda bir steroiddir (11). Vücutta karaciğer, böbrek, sürrenal ve plasentada tespit edilmiştir. Ayrıca amniotik sıvıda ve idrarda da saptanmıştır.

Standart laboratuvar teknikleri ile belirlenebilen miktar olan 200mg/dl'nin altında, fakat normal atılım miktarının üzerinde ($>20mg/dl$) albuminin idrara çıkması mikroalbuminüri olarak adlandırılır. Mikroalbuminüri tayininin ilk uygulamaları diabetes mellitus üzerinde yapılmış olup, klinik diabetik nefropatinin yüksek mortalitesinin erken bir belirleyicisi olduğu görülmüştür. Proteinürinin, kardiyovasküler hastalık morbiditesi için de bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu ve komplikasyonların üç kat arttığı saptanmıştır (21-23).

Hipertansiyonda mikroalbuminürinin artışı serum lipid profili ile doğru orantılıdır. Bu iki komponent, kan basıncının yüksekliği ile ilintili olup bu ilişkinin glomerül transkapiller hidrolük basınçtaki artışla ilgili olduğu sanılmaktadır (24-27).

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma Mart-Temmuz 1995 tarihleri arasında SSK Göztepe Hastanesi'ne başvuran 32'si kadın, 18'i erkek toplam 50 hipertansif hasta ile 8'i kadın, 2'si erkek toplam 10 kontrol grubu üzerinde yapıldı. Vakaların hipertansiyon açısından soy geçmişleri ve anamnezleri alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Metabolik, endokrin, renal hastalığı olanlar ile konjestif kalp yetersizliği, karaciğer hastalığı bulunanlar ve hamileler çalışmaya alınmadı. Yatar pozisyonunda, heriki koldan yapılan ve beş dakikalık dinlenme periyodlarını takiben 3 kez tekrarlanan ölçümleri sonucunda, diastolik kan basınçları 90mmHg ve sistolik kan basınçları 140mmHg ve üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edilerek çalışmaya alındılar. Hastaların kardiyak glikozid ve enaz 4 haftadır herhangi bir antihipertansif tedavi almıyor olmalarına dikkat edildi.

Çalışmaya katılan tüm olguların açlık kan şekeri, üre, kreatinin, hemogram ve tam idrar tetkiklerine bakılarak normal değerlerin dışında olanlar ekarte edildi.

Çalışmaya alınacak hastalara, sabah ilk idrarın dışarı atılmasını takiben 24 saat idrarlarını biriktirmeleri ve biriktirme işleminden önceki 24 saat içinde ve biriktirme işlemi boyunca egzersiz yapmamaları istendi. Mikroalbuminüri tayini, oldukça spesifik ve sensitif olan immunonephelometry yöntemi ile çalışılan, Turbox Microalbuminuria kiti ile yapıldı.

EDLF tayini kompetitif immunoassay tekniği kullanılarak, Kodak-Amerlite Digoksin kiti ile yapıldı. Bu teknik ile 0-5ng/ml arasındaki değerleri ölçmek mümkündür.

Plasma insülin düzeyi, radioimmunoassay tekniği ile DSL

kiti kullanılarak ölçüldü. Normal değerleri 1-25µÜ/ml arasıdır.

İstatistiksel değerlendirme: Gruplarda elde edilen değerlerin normal dağılıma uyup uymadıkları veya varyanslarının homojen olup olmadıklarını saptamak için "Lilicfors testi" uygulandı.

Hipertansif ve normotansif grup arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında önemlilik testi olarak; dağılımları normal gruplarda parametrik testlerden "t-testi", dağılımları normal olmayan gruplarda parametrik olmayan testlerden "Mann Whitney U testi", iki niteliğin karşılaştırılmasında "Fisher's Exact Ki Kare testi" uygulandı. Çeşitli parametreler arası ilişki Spearman regresyon-korelasyon testi ile araştırıldı.

BULGULAR

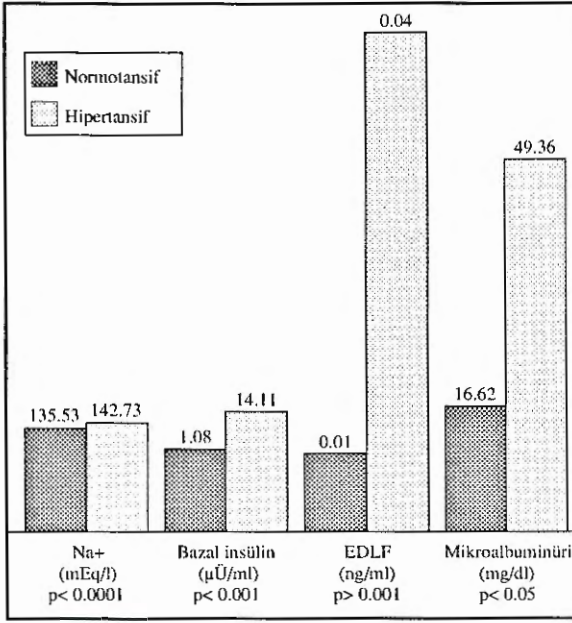
Esansiyel hipertansif hasta grubu ile normotansif kontrol grubunun yaş, seks, sistolik ve diastolik kan basıncı, sodyum ve potasyum değerleri, EDLF, bazal insülin ve mikroalbuminüri sonuçları aşağıda tablo 1 ve şekil 1 olarak verilmiştir. Bu tablodan da anlaşılacağı gibi heriki grubun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark olmayıp ($p>0,01$), sistolik ve diastolik kan basınç değerleri yönünden, istatistiksel olarak çok anlamlı bir farklılık söz konusu idi ($p<0,0001$).

Hipertansif grubun EDLF değerlerinin ortalaması $0,04 \pm 0,6$ ng/ml iken normotansif grubun ortalaması $0,01 \pm 0,0$ ng/ml olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı derecede fark bulundu ($p<0,001$).

Bazal insülin yönünden ise, hipertansif grubun ortalaması $14,11 \pm 20,16$ µÜ/ml, normotansif grubun or-

Tablo 1. Normotansif ve hipertansif grubun yaş, cins, kan basıncı, bazal insülin, endojen digoksin benzeri faktör, mikroalbuminüri, serum sodyum ve potasyum değerlerinin ortalamaları ve sınırları

Özellik	Normotansif grup	Hipertansif grup	p değerleri
Yaş (yıl) Sınırları	$40,4 \pm 13,87$ (25-66)	$49,72 \pm 7,29$ (34-67)	>0.001
Cins K: E:	8 2	32 18	>0.01
Sistolik kan basıncı (mmHg) Sınırları	$118 \pm 5,87$ (110-130)	$169,00 \pm 13,29$ (140-200)	<0.0001
Diastolik kan basıncı (mmHg) Sınırları	$78 \pm 4,83$ (70-85)	$101,10 \pm 8,22$ (90-120)	<0.0001
Mikroalbuminüri (mg/dl) Sınırları	$(16,62 \pm 12,09)$ (8-48)	$49,36 \pm 81,41$ (6.05-435)	<0.05
EDLF (ng/ml) Sınırları	$0,01 \pm 0$	$0,04 \pm 0,06$ (0.01-0.36)	<0.001
Bazal insülin (µÜ/ml) Sınırları	$1,08 \pm 1,52$ (0.03-4.2)	$14,11 \pm 20,16$ (0.04-105)	<0.001
Serum sodyumu (mEq/L) Sınırları	$135,53 \pm 3,60$ (129.80-140.10)	$142,73 \pm 2,92$ (137.10-148.70)	<0.0001
Serum potasyumu (mEq/L) Sınırları	$4,14 \pm 0,40$ (3.60-4.80)	$4,35 \pm 0,39$ (3.30-5.10)	>0.05



Şekil 1. Normotansif ve hipertansiflerde saptanan kan sodyumunu, bazal insülin ve EDLF ile mikroalbuminürinin ortalama değerleri

talaması $1,08 \pm 1,52 \mu\text{Ü/ml}$ idi ve aralarındaki fark anlamlı olarak saptandı ($p < 0,001$).

Mikroalbuminüri değerlerinin ortalaması hipertansif grupta $49,36 \pm 81,41 \text{mg/dl}$, normotansif grupta $16,62 \pm 12,09 \text{mg/dl}$ bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).

Hipertansif grubun serum Na^+ değerlerinin ortalaması $142,73 \pm 2,92 \text{mEq/L}$ iken, normotansif grupta $135,53 \pm 3,60 \text{mEq/L}$ idi. İki grup arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p < 0,0001$). Serum potasyum değerleri açısından ise fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Arteriyel diastolik tansiyon ile yapılan Spearman korelasyon testi çalışmasında serum sodyumunu ile diastolik tansiyonun ileri derecede ilişki içinde bulunduğu görüldü ($r: 0,50; p < 0,0001$). Serum bazal insülin değerinin sistolik tansiyondan daha ziyade diyastolik tansiyon ile korele olduğu hesaplandı ($r: 0,40;$

$p < 0,001$). Mikroalbuminüri ile de korelasyon saptandı ($r: 0,28; p < 0,05$). Fakat EDLF değerleri ile aralarında tam bir ilişki yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2, Şekil 2).

Spearman korelasyon testi sonucunda, arteriyel sistolik tansiyon artışının anlamlılık derecesine göre; diastolik kan basıncı ($r: 0,60; p < 0,0001$), bazal insülin değeri ($r: 0,39; p < 0,005$), serum sodyum değeri ($r: 0,37; p < 0,005$), mikroalbuminüri ($r: 0,35; p < 0,01$) ve EDLF değerleri ($r: 0,30; p < 0,05$) ile doğru orantılı olarak korele olduğu görüldü. Serum potasyum değeri ile herhangi bir ilişkisi saptanamadı ($p > 0,05$) (Tablo 2, Şekil 3)

Mikroalbuminüri değeri ile bazal insülin, EDLF ve serum elektrolitleri arasında hiçbir ilişki tespit edilemedi. İlgili çekici olarak, EDLF ile bazal insülin değerleri arasında anlamlı derecede korelasyon bulunmakta olduğu görüldü ($r: 0,34; p < 0,01$).

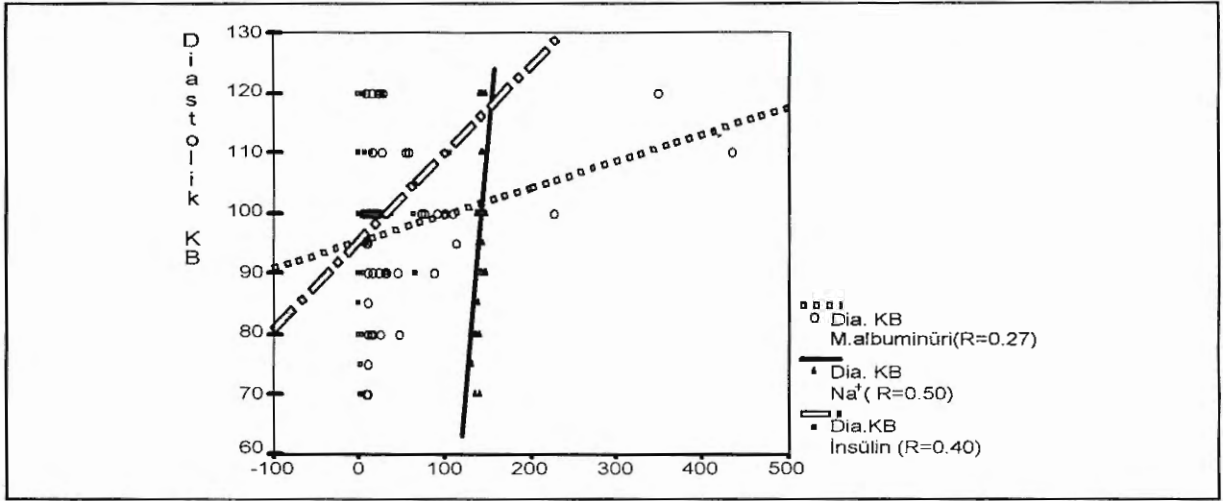
TARTIŞMA

İnsülinin biyolojik etkisinin azalması ile karakterize klinik bir durum olarak tanımlanabilen insülin direncinin ve hiperinsülineminin, hipertansiyonu şiddetlendirdiği herkesce kabul edilmesine rağmen hipertansiyondaki mekanizması tam olarak anlaşılamaştır (1-4). İnsülin direnci şişman hipertansiyonlularda daha belirgindir (5). Zayıflama ve egzersizin insülin duyarlılığını artırarak insülin direncini azalttığı ve böylece kan basıncını düşürdüğü sanılmaktadır (6).

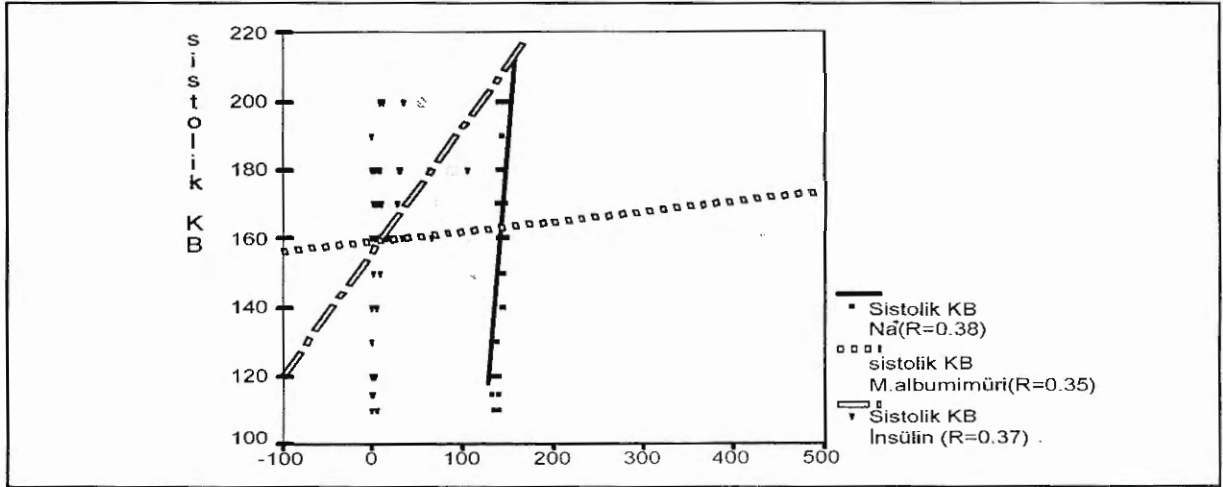
Plasma insülin konsantrasyonu ile kan basıncı seviyesi arasında da anlamlı bir ilişkinin varlığı saptanmıştır (7). Biz de yaptığımız çalışmamızda literatüre uygunluk gösteren sonuçlar elde ettik. Açlık plasma insülin düzeyinin, normotansiflere göre hipertansiflerde daha yüksek olduğunu ve bunun arteriyel kan basıncı ile ilişki gösterdiğini ($r: 0,39; p < 0,005$), an-

Tablo 2. Diastolik ve sistolik tansiyonun EDLF, bazal insülin, mikroalbuminüri ve serum sodyumunu ile olan korelasyon katsayıları ve anlamlılık değerleri

	EDLF		Bazal insülin		Mikroalbuminüri		Na+	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Diastolik Tansiyon	0,22	>0,05	0,40	<0,001	0,28	<0,05	0,50	0,0001
Sistolik Tansiyon	0,30	<0,05	0,39	<0,005	0,35	<0,01	0,37	0,005



Şekil 2. Diastolik kan basıncı (KB) ile kan insülin, Na⁺ düzeyi ve mikroalbuminüri ilişkisi



Şekil 3. Sistolik kan basıncı (KB) ile kan insülin, Na⁺ düzeyi ve mikroalbuminüri ilişkisi

cak bu ilişkinin diastolik kan basıncının derecesi ile daha da anlamlılık kazandığını saptadık ($r: 0,40$; $p<0,001$).

Hiperinsülineminin hipertansiyonu teşvik ettiği düşüncesi göz önünde bulundurulursa, insülin düzeyini azaltan girişimlerin kan basıncını da azaltması gerektiği düşünülebilir. Gerçekten de insülin salgısını inhibe eden somatostatinin akut olarak verilmesi ile, kan basıncında anlamlı bir azalma görülmüştür (8). Oral metformin verilmesi de periferik insülinin etkisini artırdığından kan basıncını düşürmektedir (9). Ancak yeni bir antidiyabetik olan thiazolidinedion grubu ilaçlarda böyle bir etkinin olmadığı ileri sürülmektedir (10).

Yapılan çalışmalarda hipertansiflerde plazma EDLF

(endojen digoksin benzeri faktör) düzeyinde artış ve Na⁺/K⁺ ATP'az aktivitesinde azalma olduğu görülmüş ve bunun hipertansiyon etyolojisinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (14-17). Bozulmuş glikoz tolerans testi ile beraber olan hipertansiyonun patogenezinde EDLF'nin rolünün olduğu sanılmaktadır (18).

EDLF'nin Na⁺/K⁺ ATP'az enzim aktivasyonunu inhibe ettiği ve digoksin antikorları ile çapraz reaksiyon verdiği tespit edildikten sonra, tuza duyarlı esansiyel hipertansiyondaki kan basıncının digoksin antikorları ile düşürülebileceği düşünülmüş ve bu yönde çalışmalar da yapılmıştır (11).

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda, infarktüs sonrası plazma EDLF düzeyinde artma olmakta-

dır. Artan EDLF'nin infarkt sonrası gelişen aritmilerin sebebi de olabileceği sanılmaktadır (19). Bu aritmilerin ve dijital entoksikasyonuna bağlı aritmilerin tedavisinde, kardiyak reseptörler için digoksin ile yarışmasından dolayı, digoksin antikorlarının kullanılabilmesi iddia edilmektedir.

Çalışmamızda plasmadaki EDLF düzeyinin, hipertansiyon ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu tespit ettik. Diastolik kan basıncı ile saptayamadığımız rağmen, sistolik kan basıncı ile EDLF düzeyinin anlamlı ilişkisi içinde bulunduğunu da saptadık ($r: 0,30; p<0,05$). Bulgularımız literatür ile uygunluk göstermektedir.

Esansiyel hipertansiyonu bulunan kişilerde mikroalbuminürinin önemi ve prevalansı çok iyi değerlendirilememiştir. Yeni saptanan hipertansiyonda prevalansı % 23-37 arasındadır ve albuminüri düzeyi arteriyel basıncın seviyesi ile genellikle iyi ilişki göstermektedir (20). Nefroskleroz ve böbrek yetersizliği gelişeceğinin habercisi veya kardiovasküler morbiditenin bir göstergesi olduğu iddia edilen mikroalbuminürinin klinik önemi, her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır (21-24).

Yapılan çalışmalar mikroalbuminüri değeri ile, arteriyel kan basıncı seviyesi ve hipertansiyon süresi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (21,22).

Bianchi ve arkadaşlarının araştırmalarının sonucunda, mikroalbuminürik hipertansif hastaların kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek plazma glikoz ve insülin değerine ve dolayısı ile insülin direncine sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Ayrıca, idrarla albumin atılımı ve plazma insülini arasında da ilişki olduğu, lipoprotein (a)'nın serum seviyesinin, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu da iddia edilmiştir (11,25,26).

Çalışmamızda, hipertansif hastalar ile normotansifler arasında mikroalbuminüri açısından anlamlı derecede fark bulmamız literatür ile uyum göstermektedir. İstatistiksel analizimizde mikroalbuminüri artışının, diastolik kan basıncına göre ($r: 0,28; p<0,05$) sistolik kan basıncıyla daha ilişkili ($r: 0,35; p<0,01$) olduğu ortaya çıktı. mikroalbuminüri değerinin bazal insülin, EDLF ve serum elektrolitleri ile ilişkisi yoktu.

Esansiyel hipertansiyon etyolojisinden en çok sorumlu tutulan elektrolit sodyum olmuştur. Buna dayanarak tuza duyarlı ve tuza duyarsız hipertansiyon kav-

ramları da geliştirilmiştir. Vücutta sodyum artışı plazma hacmini artırır. Buna bağlı olarak atriopепtinler ve EDLF yapımı ve salınımı artar. Sonuçta natriürez ve plazma hacminde azalma ile kan basıncı regüle edilmeye çalışılır. Ancak sodyum birikimi ve hipervolemi devam ederse bu mekanizma yetersiz kalır ve kan basıncı yükselir. Sonuç olarak, diyetle alınan sodyumun esansiyel hipertansiyon etyopatogenezinde önemli rol oynadığı ve özellikle düşük reninli olan hipertansiflerin, tuz kısıtlaması ve natriüretik ajanlara iyi cevap verdikleri bilinmektedir.

Çalışmamızda da hastaların serum sodyum değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu yüksekliğin, özellikle diastolik kan basıncı ile ileri derecede ilişki göstermekte olduğunu tespit ettik ($r: 0,50; p<0,0001$). Ancak sodyum değeri ile mikroalbuminüri, EDLF ve bazal insülin arasında herhangi bir ilişki bulamadık.

Sonuç olarak, hiperinsülinemi ve insülin direnci, EDLF artışı ve tuzlu diyetle beslenmenin tek neden olmasa bile hipertansiyonun patogenezinde rol oynayabilecekleri ve hipertansiyonun renal endotel hasarına yol açarak albuminüriye ve ileride böbrek fonksiyon bozukluklarına neden olabileceğini söyleyebiliriz. Esansiyel hipertansif bir hastanın değerlendirilmesinde ve takibinde, mikroalbuminüri değerinin yanısıra insülin seviyesinin ve insülin duyarlılığının tespit edilmesi gerekliliğini düşünüyoruz. Çünkü insülin direncini azaltan girişimler, antihipertansif etki göstermektedir. Alfa adrenerjik reseptör blokerleri ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) mikroalbuminüri düzeyini azaltan antihipertansif ilaç grupları iken, ACE inhibitörleri insülin duyarlılığını düzelterek tek antihipertansif ilaç grubu olarak kabul edilmektedir (27-29).

Çalışmamızın sonunda ilginç bir diğer nokta, bazal insülin ve EDLF arasında anlamlı bir ilişki bulunmasıydı ($r: 0,34; p<0,01$). Bu da bize bu çalışmanın devamı olarak, bulunan sonuçların daha da araştırılıp geliştirilmesi gerektiği fikrini verdi.

KAYNAKLAR

1. Bianchi S, Bigazzi K, Valtriani C et al: Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. Hypertension 1994; 23: 681-687

2. **Zemel MB:** Insulin resistance vs. hyperinsulinemia in hypertension: insulin regulation of Ca^{++} transport and Ca^{++} regulation of insulin sensitivity. *J Nutr* 1995; 125 (6 Suppl): 1738-1743
3. **Goodland IF:** İnsülin resistance in hypertension (letter). *Lancet* 1994; 8: 1018-1019
4. **Hall JE, Summers RL, Brands MW, Keen H, Alonso-Galicia M:** Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 772-788
5. **Rocchini AP:** Insulin resistance, obesity and hypertension. *J Nutr* 1995; 125 (6 Suppl): 1718-1724
6. **Rocchini AP, Katch U, Schork A, Kelch RP:** Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987; 10: 267-273
7. **Baron AD, Zhu JS, Marshall S et al:** Insulin resistance after hypertension induced by the nitric oxide synthesis inhibitor L-NMMA in rats. *Am J Physiol* 1995; 269 (4 Pt 1): 709-715
8. **Carretta R, Fabris B, Fischetti F et al:** Reduction of blood pressure in obese hyperinsulinemic patients during somatostatin infusion. *J Hypertens* 1989; 7 (Suppl 6): 196-197
9. **Landin K, Tengborn L, Smith U:** Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med* 1991; 229: 181-187
10. **Katayama S, Abe M, Kashiwabara H, Kosegawa I, Ishii J:** Evidence against a role of insulin in hypertension in spontaneously hypertensive rats. CS-045 does not lower blood pressure despite improvement of insulin resistance. *Hypertension* 1994; 23: 1071-1074
11. **Gruber KA, Metzler CH, Robinson TEJ, Buggy J, Bulloch BC, Lymangrover JR:** Cardiovascular investigations of an endogenous digoxin like factor. *Fed Proc* 1985; 44: 2795-2799
12. **Valdes R Jr:** Endogenous digoxin-immunoreactive factor in human subjects. *Fed Proc* 1985; 44: 2800-2805
13. **Mathews WR, Du Charme DW, Hamlyn JM et al:** Mass spectral characterization of an endogenous digitalis-like factor from human plasma. *Hypertension* 1991; 17: 930-935
14. **Liu ZQ, Yao RG, Yang DY:** Endogenous digoxin like substance as an important factor in the development of hypertension in children. *Int J Cardiol.* 1990; 29: 343-348
15. **Saitoh S, Shimamoto K, Nakagawa M, Yamaguchi Y, Matsuda K:** The pathophysiological role of digitalis-like substance in essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6: 360-362
16. **Le Quan Sang KH, Pernollet MG, Meyer P, Devynk MA:** Plasma digitalis-like activity and cytosolic Ca^{++} in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 171-175
17. **Yuan C, Manunta P, Chen S et al:** Role of ouabain-like factors in hypertension: effects of ouabain and certain endogenous ouabain like factors in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 2): 10-12
18. **Takahashi H, Matsusawa M, Nishimura M, Nakanishi T, Yoshimura M:** Digoxin-like immunoreactivity may contribute to hyperinsulinemia-associated hypertension in patients with glucose intolerance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 2): 22-24
19. **Bagrov AY, Kutnetsova EA, Fedorova OV:** Endogenous digoxin-like factors in acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1994; 235: 63-67
20. **Pontremoli R, Cheli V, Sofia A et al:** Prevalence of microalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 6): 6-9
21. **Mimran A, Ribstein J:** Microalbuminuria in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 1061-1067
22. **Olinic N, Vida-Simiti L, Cristea A, Muresan A:** Microalbuminuria in hypertensive patients. *Rom J Intern Med.* 1994; 32: 17-21
23. **Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Herlitz H, Fagerberg B:** Does microalbuminuria predict cardiovascular events in nondiabetic men with treated hypertension? Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Hypertens* 1995; 8: 337-342
24. **Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M:** Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91: 831-837
25. **Bianchi S, Bigazzi R, Quinones Galvan A et al:** Insulin resistance in microalbuminuric hypertension. Sites and mechanisms. *Hypertension* 1995; 26: 789-795
26. **Agewall S, Fagerberg B, Attvall S et al:** Microalbuminuria, insulin sensitivity and haemostatic factors in nondiabetic treated hypertensive men. Risk Factor Intervention Study Group. *J Intern Med* 1995; 237: 195-203
27. **Erdem ME, Eryilmaz Y, Yılmaz NT, Karşıdağ K:** Hiperinsülinemik-öglisemik klemptekniği ile periferik insülin rezistansı saptanan esansiyel hipertansiflerde ACE inhibitörünün periferik rezistans üzerine etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996; 24: 57-61
28. **Dominguez LJ, Barbagallo M, Kattah W, Garcia D, Sowers JR:** Quinapril reduces microalbuminuria in essential hypertensive and in diabetic hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1995; 8: 808-814
29. **Laffel LM, Mc Gill JB, GansDJ:** The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995; 99: 497-504