

Czy nadciśnienie tętnicze pierwotne jest w większości przypadków związane z wrodzoną zmniejszoną liczbą nefronów?

Is Primary Hypertension Associated With Inborn Reduced Number of Nephrons In The Majority of Cases?

Summary

One of the numerous hypotheses, which can explain the etiopathogenesis of primary arterial hypertension, suggested that reduced number of nephrons, which was determined during fetal development is an important factor influencing blood pressure level in adult life. The results confirming this hypothesis were published recently.

It was demonstrated, that the number of nephrons in the kidneys of hypertensive persons (without kidney disease) was significantly lower than in matched normotensive persons. The mean glomerular volume in hypertensive persons was markedly greater than in normotensives. On the strength of these data, in this review the indirect evidence suggesting that inherited reduced nephron number may depend not only on environmental factors during fetal development (malnutrition) but also on the genetic factors is presented. A hypothesis was proposed that adaptive hypertrophy of less numerous nephrons is associated with the trait of sodium sensitivity of blood pressure. The results of the described studies may be of significant importance for clarification of the pathogenesis of primary arterial hypertension.

key words: arterial hypertension, etiopathogenesis, nephron number, sodium sensitivity

Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 1, pages 1–6.

Rozpoznanie: „nadciśnienie tętnicze pierwotne lub samoistne” zawiera informację, że przyczyna podwyższonego ciśnienia nie jest znana. Ocenia się, że nadciśnienie tętnicze pierwotne rozpoznaje się u ogromnej większości, bo aż u 90–95% osób spełniających aktualnie obowiązujące, przyjęte arbitralnie kryteria nadciśnienia [1]. U pozostałych 5–10% osób z nadciśnieniem tętniczym przyczyną utrzymującego się podwyższonego ciśnienia są choroby nerek lub naczyń nerkowych, zaburzenia hormonalne bądź neurologiczne oraz, w bardzo niewielkim odsetku przypadków, zidentyfikowane ostatnio uwarunkowania genetyczne.

Mnogość i różnorodność mechanizmów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego oraz ich wzajemne interakcje utrudniają określenie pierwotnego zaburzenia odpowiedzialnego za rozwój nadciśnienia tętniczego w indywidualnym przypadku [2]. Zgromadzono jednak liczne dowody wskazujące, że warunkiem trwałego podwyższenia ciśnienia tętniczego jest wystąpienie zaburzenia nerkowego mechanizmu natriurezy ciśnieniowej. Mechanizm ten, wykazany po raz pierwszy przez Selkurta [3], polega na tym, że wzrost ciśnienia układuowego wywołuje podwyższenie ciśnienia perfuzyjnego w nerkach i zmniejszenie reabsorpcji sodu w cewce bliższej i pętli Henlego, powodując zwiększenie wydalania sodu i wody, co zmniejsza objętość płynu wewnątrznaczyniowego i powoduje powrót ciśnienia tętniczego do wartości wyjściowych. Skuteczność działania tego mechanizmu wykazano w licznych badaniach doświadczalnych i klinicznych [4–8].

Niezaburzony mechanizm natriurezy ciśnieniowej powoduje, że nawet kilkakrotne zwiększenie spożycia sodu nie prowadzi do trwałego podwyższenia wartości ciśnienia tętniczego, dzięki proporcjonalnemu

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski
ul. Butryma 17, 60–177 Poznań
tel. (służb.) (061) 867–19–61, faks: (061) 869–16–88
e-mail: sczekals@usoms.poznan.pl



Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428–5851

nasileniu wydalania sodu w moczu. W takich wypadkach zależność między średnim ciśnieniem tętniczym (MAP, *mean arterial pressure*), wyrażonym jako suma 1/3 ciśnienia tętna i ciśnienia rozkurczowego, a podażą sodu lub jego wydalaniem w moczu charakteryzuje prosta przebiegająca prawie pionowo. Natomiast u chorych na nadciśnienie tętnicze zależność ta ulega dwóm podstawowym typom zaburzeń — albo równoległemu przesunięciu niezmienną jakościowo zależności ku wyższym wartościom ciśnienia, albo zmianie kąta nachylenia krzywej zależności powodującego jej pochylenie w kierunku wyższych wartości MAP [9]. Pierwszy typ zaburzenia oznacza, że do wydalania każdej ilości dostarczonego sodu niezbędne są wyższe wartości średniego ciśnienia tętniczego, ale zwiększenie ilości dostarczonego sodu nie wywołuje dalszego podwyższenia ciśnienia (nadcisnienie tętnicze sodoniewrażliwe). W drugim typie zaburzenia zwiększenie podaży sodu powoduje podwyższenie ciśnienia tętniczego, natomiast zmniejszenie podaży sodu wiąże się z obniżeniem ciśnienia (nadcisnienie sodowrażliwe). Niezależnie od wielu czynników mogących zaburzać w różny sposób mechanizm natriurezy ciśnieniowej, które scharakteryzowano w licznych pracach, a także podsumowano w podręcznikach [2, 10], słuszną jest teza, że główną przyczyną powstawania nadciśnienia samoistnego jest zmniejszenie wydalania sodu przez nerki [11].

Podstawowe znaczenie nerek w regulacji ciśnienia tętniczego udokumentowały wyniki badań doświadczalnych i klinicznych, w których wykazano, że przeszczepienie nerki od osobnika z nadciśnieniem tętniczym osobnikowi z prawidłowymi wartościami ciśnienia powoduje rozwój nadciśnienia tętniczego, natomiast przeszczepienie nerki od osobnika bez nadciśnienia normalizuje ciśnienie tętnicze u osobnika z nadciśnieniem tętniczym [12–16]. Wyniki tych badań wskazywały na istotne znaczenie jakiegoś czynnika wewnątrznerkowego, który spełnia ważną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, niezależnie od wszystkich wpływów pozanerkowych.

Już w 1988 roku Brenner i wsp. [17] zasugerowali, że u podłoża nadciśnienia tętniczego może leżeć wrodzona zmniejszona liczba nefronów w nerkach lub zmniejszona powierzchnia filtracyjna kłębuszków nerkowych. U osób z tymi cechami zdolność do wydalania sodu jest ograniczona, co prowadzi do podwyższenia układowego ciśnienia tętniczego, podwyższenia wartości ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i rozwoju procesu stwardnienia kłębuszków nerkowych, który zmniejsza dalej powierzchnię filtracyjną kłębuszków, prowadzi do powstania błędnego koła, powodując wystąpienie nadciśnienia, a w dalszej konsekwencji

— postępujące upośledzenie czynności nerek [18]. Przyczyną wrodzonej zmniejszonej liczby nefronów może być mała masa urodzeniowa spowodowana dystrofią wewnątrzmaciczną lub wcześniactwem [19]. Udowodniono, że znaczna część procesu nefrogenyzy zachodzi w ostatnich 6–8 tygodniach życia płodowego, a upośledzenie rozwoju płodu w tym okresie hamuje prawidłowe powstawanie nefronów [20, 21]. Mimo właściwej diety po porodzie nie można już zwiększyć zmniejszonej liczby nefronów powstałej w czasie życia płodowego [22]. W licznych badaniach przeprowadzonych na dużych populacjach wykazano odwrotną zależność pomiędzy urodzeniową masą ciała a wysokością ciśnienia tętniczego u dorosłych. Zależność tę potwierdziła metaanaliza wyników 21 badań obejmujących przedstawicieli różnych ras [23].

Jednak dopiero na początku 2003 roku przedstawiono bezpośrednie dowody, że liczba nefronów jest istotnie mniejsza u osób rasy białej z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [24]. Autorzy wykorzystali trójwymiarową stereologiczną metodę do porównania liczby i objętości kłębuszków nerkowych u 10 osób w wieku 35–50 lat z dodatnim wywiadem w kierunku nadciśnienia tętniczego i/lub z przerostem lewej komory serca z liczbą i objętością kłębuszków nerkowych u 10 osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia dobranymi pod względem płci, wieku, wzrostu i masy ciała. Materiał do niezwykle dokładnie przeprowadzonych badań uzyskano od osób, które zginęły w wypadkach. Wykazano, że u osób z nadciśnieniem tętniczym liczba kłębuszków nerkowych przypadających na nerkę była istotnie mniejsza (mediana 702 379) niż u osób bez nadciśnienia (mediana 1 429 200). W przedstawionych wynikach zwraca uwagę, że, z wyjątkiem jednej, wszystkie osoby z nadciśnieniem tętniczym miały mniej kłębuszków nerkowych niż odpowiadające im osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Ponadto u osób z nadciśnieniem tętniczym wykazywano istotnie większą objętość kłębuszków nerkowych niż u osób bez nadciśnienia ($p < 0,001$), a w porównywanych grupach indywidualnych wartości nie nakładały się. W nerkach osób z nadciśnieniem tętniczym znaleziono tylko pojedyncze obumarłe kłębuszki nerkowe i dowiedziono, że za zmniejszoną liczbę kłębuszków nerkowych w tych przypadkach nie jest odpowiedzialny zanik kłębuszków wywołany chorobą. Wyniki tego badania potwierdzają omówioną tezę Brennera [18], że liczba nefronów, określona w czasie rozwoju płodowego, staje się ważną determinantą rozwoju nie tylko nadciśnienia, ale także zaburzeń układu sercowo-naczyniowego w dorosłym wieku [24, 25]. Autorzy cytowanej wcześniej pracy [24] zwracają uwagę, że nie wyjaśniono dotychczas, czy zmniejszona liczba nefronów u osób z nadciśnieniem

tętnicznym jest spowodowana przez czynniki genetyczne, czy też przez czynniki środowiskowe. Otwiera to drogę do dalszych badań, nawet przy uwzględnieniu przytoczonych wcześniej dowodów na istniejącą odwrotną zależność między masą urodzeniową osoby a wysokością ciśnienia tętniczego w dorosłym wieku.

W bardzo ostrożnym i krytycznym komentarzu do ostatnio opublikowanej pracy [24], zamieszczonym w tym samym numerze czasopisma [26], stwierdzono, że przedstawione wyniki są prowokacyjne, lecz nie definitywne.

Szczególnie prowokacyjne jest wykazanie, że w 9 przypadkach na 10 osoby z nadciśnieniem tętniczym miały mniej nefronów niż odpowiadające im osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia oraz że u wszystkich osób z nadciśnieniem tętniczym średnia objętość kłębuszków była znacznie większa niż u osób bez nadciśnienia [24].

Założenia badania i dobór materiału wykluczają jakąkolwiek preselekcję przypadków i, mimo ich niewielkiej liczby, porównanie grup wykazało wysoce istotne statystycznie różnice w zakresie ocenianych parametrów. Wyniki badań Keller i wsp. [24] sugerują wyraźnie, że odpowiedź na pytanie zawarte w tytule niniejszej pracy powinna być twierdząca: nadciśnienie tętnicze pierwotne wiąże się w większości przypadków z wrodzoną zmniejszoną liczbą nefronów w nerkach, zdeterminowaną w życiu płodowym, prawdopodobnie pod wpływem czynników zarówno środowiskowych, jak i genetycznych. Sugestywne są dowody, że różnica w liczbie nefronów między osobami z nadciśnieniem tętniczym i osobami bez tego schorzenia ma charakter wrodzony.

Materiał wykorzystany w pracy Keller i wsp. [24] pochodził od osób rasy białej. Z oczywistych względów masa urodzeniowa osób, od których uzyskano badany materiał, pozostała nieznana. Wydaje się jednak bardzo mało prawdopodobne, że wszystkie osoby z nadciśnieniem tętniczym, których nerki wykorzystano w badaniach, miały małą masę urodzeniową spowodowaną niedożywieniem matek w okresie ciąży lub wcześniactwem, zaś osoby bez nadciśnienia miały prawidłową masę urodzeniową. Można z dużym prawdopodobieństwem założyć, że wrodzona zmniejszona liczba nefronów wykazana u osób z nadciśnieniem tętniczym zależała w znacznej mierze od innych czynników. Bardzo prawdopodobny wydaje się udział czynników genetycznych, na co zwrócono uwagę w komentarzu Ingelfinger [26]. Wymieniono w nim kilka genów o kluczowym znaczeniu w płodowym rozwoju nerek, takich jak geny PAX, WNT, geny układu renina-angiotensyna i inne, których mutacje wiążą się ze znacznymi zaburzeniami rozwojowymi nerek. Podkreślono także, iż narażenie na substancje

toksyczne w okresie ciąży, w tym na przykład leki blokujące układ renina-angiotensyna, może wpływać na ekspresję genów uczestniczących w procesie rozwoju nerek. W konsekwencji, wrodzona liczba nefronów zależy najprawdopodobniej od wpływu czynników zarówno genetycznych, jak i środowiskowych oraz ich wzajemnych interakcji w rozwoju płodowym. Wpływowi czynników genetycznych przypisuje się zwiększoną podatność na występowanie nadciśnienia tętniczego obserwowaną w badaniach rodzinnych [27]. Ocenia się, że dziedziczenie wpływa na zmianę rozpiętości wartości ciśnienia tętniczego w 30–60% [28]. Zgodnie z aktualnymi poglądami, nadciśnienie tętnicze stanowi fenotyp zależny od złożonych wpływów środowiska na ekspresję mnogich genów. Do ekspresji poszczególnych genów dochodzi na poziomie molekularnym i jest ona stopniowo modyfikowana przez inne czynniki genetyczne i środowiskowe, działające na poziomie komórkowym, tkanekowym, narządowym i całego organizmu [29], co determinuje w rezultacie wysokość ciśnienia tętniczego.

W świetle poznanych dotychczas powiązań wielu genów z nadciśnieniem tętniczym uzasadniona wydaje się celowość weryfikacji, czy i w jakim stopniu te uwarunkowania genetyczne mogą być przyczyną wrodzonej mniejszej liczby nefronów lub współistnieją z nią, skoro wyniki badania Keller i wsp. [24] wskazują, że jest to zjawisko powszechne u osób z nadciśnieniem tętniczym. Dalsze badania są niezbędne, aby potwierdzić tę ciekawą i prowokującą tezę.

Drugim problemem, który wyłania się na podstawie wyników pracy Keller i wsp. [24], jest wyjaśnienie mechanizmu, za pośrednictwem którego wrodzona zmniejszona liczba nefronów wpływa na rozwój nadciśnienia tętniczego. Autorzy cytowanej pracy całkowicie pominęli ten temat. Najprostsze wydaje się założenie, że wszystkie mechanizmy uczestniczące w rozwoju nadciśnienia tętniczego powodują jego wcześniejsze ujawnienie się u osoby z wrodzoną zmniejszoną liczbą nefronów. Istotne jest jednak, że wyniki pracy Keller i wsp. [24] udokumentowały, iż mniej liczne kłębuszki u osób z nadciśnieniem tętniczym różnią się morfologicznie od kłębuszków osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Kłębuszki osób z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowały się objętością zwiększoną o 133% w porównaniu z osobami bez nadciśnienia, co dowodzi, że uległy one adaptacyjnej hipertrofii, podobnie jak to ma miejsce w przypadku liczby nefronów zmniejszonej z innych przyczyn [30]. W takich warunkach reabsorpcja sodu w cewce bliższej pozostaje w zasadzie niezmienną, natomiast dostosowanie wydalania sodu do jego podaży zachodzi głównie w pętli

Henlego i w dystalnych odcinkach nefronów [31], a ciśnienie tętnicze staje się sodowrażliwe [32, 33]. W obecnej chwili brakuje bezpośrednich dowodów, że wrodzona zmniejszona liczba nefronów wiąże się z cechą sodowrażliwości ciśnienia tętniczego. Udokumentowanie, że tak jest, powinno dostarczyć nowych elementów o wyjaśnieniu podłoża zjawiska sodowrażliwości ciśnienia tętniczego.

Punktem wyjścia dla tej hipotezy może być duże zróżnicowanie liczby nefronów w nerkach ludzkich. Podawane w piśmiennictwie zakresy wynoszą 210 332–1 825 380 [34] lub 331 000–1 424 000 nefronów [35] u osób, u których nie stwierdzono choroby nerek. Na podstawie wyników pracy Keller i wsp. [24] można zakładać, że proporcjonalnie do zmniejszającej się liczby nefronów w nerkach zwiększa się ich przerost i równoległe nasila się zjawisko sodowrażliwości ciśnienia tętniczego. U ludzi rozkład zmienności ciśnienia tętniczego pod wpływem obciążenia ładunkiem sodu jest normalny (odpowiada krzywej Gaussa) zarówno u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, jak i u osób z nadciśnieniem tętniczym, przy czym te ostatnie wykazują istotnie większą sodowrażliwość niż osoby bez nadciśnienia [36]. Na podstawie tych danych można sformułować hipotezę, że występowanie i nasilenie zjawiska sodowrażliwości ciśnienia tętniczego odzwierciedla liczbę czynnych nefronów. Hipoteza ta wymaga udowodnienia. Za jej słusznością mogą przemawiać wyniki badań przeprowadzonych ponad 20 lat temu przez Lufta i wsp. [37]. Autorzy ci u 16 młodych ludzi z prawidłowymi wartościami ciśnienia zwiększali w kolejnych 3-dniowych odstępach czasu podaż sodu od 10 mmol/d. do 300, 600, 800, 1200 i 1500 mmol/d. i stwierdzili progresywny wzrost ciśnienia tętniczego. Przy największej podaży sodu wzrost ciśnienia wystąpił u wszystkich badanych, ale wahał się w zakresie 1,5–34%. Na podstawie wyników tego badania można stwierdzić, że wszyscy ludzie reagują podwyższeniem ciśnienia tętniczego na zwiększoną podaż sodu, ale stopień sodowrażliwości ciśnienia zależy od zdolności nerek do wydalania określonej ilości sodu, co wiąże się prawdopodobnie z liczbą posiadanych nefronów. W tym kontekście podział populacji na osoby sodowrażliwe i sodoniewrażliwe, oparty na arbitralnych i nie zawsze jednolitych kryteriach [38], mógłby jedynie służyć — zwłaszcza w przypadku osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia — wyodrębnieniu określonego fenotypu pośredniego [39]. Fenotyp ten mógłby zależeć w głównej mierze od wrodzonej znacznie zmniejszonej liczby nefronów, a w mniejszym stopniu — od innych sugerowanych predyspozycji genetycznych, determinujących rozwój nadciśnienia sodowrażliwego, rozpoznawanego na podstawie aktualnych kryteriów [40, 41]. Większość postaci nadciśnienia tętniczego spowodowa-

nego mutacjami pojedynczych genów (z wyjątkiem bardzo rzadkiego zespołu nadciśnienia tętniczego i brachydaktylii, dziedzicznego autosomalnie dominująco) wykazuje cechę sodowrażliwości ciśnienia tętniczego [42], ale przypadki te są niezwykle rzadkie i nie wykazano znaczącego związku mutacji leżących u ich podłoża z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Nie określono także, czy mutacje te nie łączą się z upośledzeniem rozwoju nerek w okresie płodowym i czy wpływają one na liczbę nefronów. Podobne uwagi można odnieść do wykazanego związku cechy sodowrażliwości ciśnienia tętniczego z fenotypem 1,1 haptoglobiny u osób rasy białej [43], u Japończyków z genotypem II zależnym od polimorfizmu I/D genu konwertazy angiotensyny [44], zaś u przedstawicieli rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym — z *locus* dla receptora β_2 -adrenergicznego [45] oraz do innych sugerowanych genów kandydatów [46]. Postulowane predyspozycje genetyczne nie tłumaczą występowania cechy sodowrażliwości, rozpoznawanej na podstawie aktualnych kryteriów u 26% osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia i u 51% chorych na nadciśnienie tętnicze [47], chociaż wykazano, że cecha ta jest dziedziczna [48]. Można zatem przypuszczać, że u znacznego odsetka osób bez nadciśnienia i u znacznie większego odsetka osób z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym rozpoznawana aktualnie cecha sodowrażliwości ciśnienia tętniczego wiąże się z wrodzoną zmniejszoną liczbą nefronów. Hipoteza ta wymaga udowodnienia w dalszych badaniach.

Rozwój nadciśnienia tętniczego u osoby z wrodzoną zmniejszoną liczbą nefronów następuje powoli. Wykazano, że zmniejszenie masy czynnego mięszu nerkowego (zmniejszona czynna masa nerek mimo przerostu mniej licznych kłębuszków) powoduje upośledzenie wydalania sodu przez nerki [49], a w badaniach doświadczalnych udokumentowano, że początkowo dochodzi do zwiększenia objętości przestrzeni wodnych organizmu i rzutu serca, a dopiero później stopniowo następuje wzrost naczyniowego oporu obwodowego i ciśnienia tętniczego [50]. Proces ten może trwać latami, a szybkość jego postępowania mogą modyfikować liczne dodatkowe czynniki genetyczne i środowiskowe, których udział postuluje się w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego. Jeżeli wyniki badań Keller i wsp. [24] zostaną potwierdzone i hipotezy oparte na tych wynikach okażą się słuszne, to cecha sodowrażliwości ciśnienia tętniczego u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia, szczególnie obarczonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia, może okazać się przydatnym w praktyce wskaźnikiem zmniejszonej liczby nefronów, która predysponuje do wystąpienia nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza przy spożywaniu nadmiernych ilości soli kuchennej.

Podsumowując, w opinii autorów niniejszej pracy wyniki badań Keller i wsp. [24] mogą mieć przełomowe znaczenie dla wyjaśnienia etiopatogenezy pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Wyniki te wskazują wyraźnie, że wrodzona zmniejszona liczba nefronów, zależna od wpływu czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój płodowy, może być zasadniczą przyczyną podatności na rozwój pierwotnego nadciśnienia tętniczego w życiu dorosłym. Ujawnienie się nadciśnienia tętniczego w określonym wieku będzie również związane z działaniem licznych, ciągle niedostatecznie poznanych wpływów genetycznych i środowiskowych.

Streszczenie

Jedna z licznych hipotez mogących wyjaśnić etiopatogenezę pierwotnego nadciśnienia tętniczego zakładała, że zmniejszona liczba nefronów, zdeterminowana podczas rozwoju płodowego, jest istotnym czynnikiem wpływającym na wysokość ciśnienia u osoby dorosłej. Ostatnio opublikowano wyniki potwierdzające tę hipotezę. Wykazano, że liczba nefronów w nerkach osób z nadciśnieniem tętniczym (bez choroby nerek) jest istotnie mniejsza niż u odpowiednio dobranych osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Średnia objętość kłębuszków u osób z nadciśnieniem tętniczym była natomiast istotnie większa niż u osób bez tego schorzenia. Na podstawie tych danych w niniejszej pracy przedstawiono pośrednie dowody, że wrodzona zmniejszona liczba nefronów może zależeć nie tylko od wpływów środowiskowych w rozwoju płodowym (niedożywienie), ale również od wpływów genetycznych. Sformułowano hipotezę, że adaptacyjny przerost mniej licznych nefronów wiąże się z cechą sodowrażliwości ciśnienia tętniczego. Wyniki omówionych badań mogą mieć duże znaczenie dla wyjaśnienia patogenezy pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, etiopatogeneza, liczba nefronów, sodowrażliwość

Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 1, strony 1–6.

Piśmiennictwo

1. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym. Aktualne (1999) wytyczne *World Health Organization i International Society of Hypertension*. Med. Prakt. 1999; 5.
2. Kaplan N.M. Nadciśnienie tętnicze. M. Witkowska (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1999: 49–110.
3. Selkurt E.E. Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. *Circulation* 1951; 4: 541–551.
4. Guyton A.C. Physiologic regulation of arterial pressure. *Am. J. Cardiol.* 1961; 8: 401–407.
5. Guyton A.C., Coleman T.G. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ. Res.* 1962; 24 (supl. I): I1–I14.
6. Guyton A.C. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension* 1992; 19 (supl. 1): 12–18.
7. Cowley A.W. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol. Rev.* 1992; 72: 231–300.
8. Cowley D.W., Roman R.J. The role of kidney in hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1581–1589.
9. Hall J.E., Brands M.W., Shek E.W. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1996; 10: 633–639.
10. A. Januszewicz, W. Januszewicz, E. Szczepańska-Sadowska, M. Sznajderman (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2000.
11. De Wardener H.E. Sodium transport inhibitors and hypertension. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl. 5): S9–S18.
12. Dahl L.K., Heine M., Thompson K. Genetic influence of the kidneys on blood pressure: evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predispositions to hypertension. *Circ. Res.* 1974; 40: 94–101.
13. Bianchi G., Fox U., Di Francesco G.F., Giovanetti A.M., Pagetti D. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1974; 47: 435–448.
14. Rettig R., Folberth C., Strauss H., Kopf D., Waldherr R., Unger T. Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. *Am. J. Physiol.* 1990; 258: F606–F611.
15. Curtis J.I., Luke R.G., Dustan H.P. i wsp. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 1009–1015.
16. Strandgaard S., Hansen U. Hypertension in renal allograft recipients may be conveyed by cadaveric kidneys from donors with subarachnoid hemorrhage. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1986; 292: 1041–1044.
17. Brenner B.M., Garcia D.L., Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am. J. Hypertens.* 1988; 1: 335–347.
18. Brenner B.M., Chertow G.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 23: 171–175.
19. Mackenzie H.S., Brenner B.M. Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26: 91–98.
20. Hinchliffe S.A., Lynch M.R.J., Sargent P.H. i wsp. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992; 99: 293–301.
21. Konje J.C., Bell S.C., Morton J.J. i wsp. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin. Sci.* 1996; 91: 169–175.
22. Lucas A., Morley R. Does early nutrition in infants born before term programme later blood pressure. *Br. Med. J.* 1994; 309: 304–308.
23. Law C.M., Shiell A.W. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J. Hypertens.* 1996; 14: 935–941.
24. Keller G., Zimmer G., Mall G., Ritz E., Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *New Engl. J. Med.* 2003; 348: 101–108.

25. Baker D.J., Osmond C., Golding J., Kuh D., Wadsworth M.E. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1998; 298: 564–567.
26. Ingelfinger J.R. Is mikroanatomy destiny? *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 99–100.
27. Rabbeek T.R., Turner S.T., Sing C.F. Probability of having hypertension: effects of sex, history of hypertension in parents, and other risk factors. *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49: 727–734.
28. Harrap S.B. Hypertension: gens versus environment. *Lancet* 1994; 344: 169–171.
29. Swales J.D. Overview of essential hypertension. W: Swales J.D. (red.). *Textbook of hypertension*. Blackwell Scientific, Oxford 1994: 655–660.
30. Mackenzie H.S., Tall M.W., Luyckx V.A., Brenner B.M. Adaptation to nephron loss. W: Brenner B.M. (red.). *The kidney*. WB Saunders Company, Philadelphia 2000: 1901–1942.
31. Hayslett J.P. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol. Rev.* 1979; 59: 137–164.
32. Brenner B.M., Anderson S. The interrelationships among filtration surface area, blood pressure and chronic renal disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 19 (supl. 6): S1–S7.
33. Kimura G., Frem G.J., Brenner B.M. Renal mechanisms of salt sensitivity in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1994; 3: 1–12.
34. Bertram J.F., Hughson M.D., Hoy W.E., Cass A., Johnson K. Glomerular number, glomerular volume and kidney weight in forensic autopsies: a multiracial study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 724A.
35. Gundersen H.J., Bagger P., Bendtsen T.F. i wsp. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96: 857–881.
36. Weinberger M.H., Miller J.Z., Luft F.C., Grim C.E., Fineberg N.S. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8 (supl. 2): II127–II134.
37. Luft F.C., Rankin L.I., Block R., Weyman A.E., Willis L.R., Murray R.H., Grim C.E., Weinberger M.H. Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation* 1976; 60: 697–706.
38. Weinberger M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27 [część 2]: 481–490.
39. Czekalski S. Podłoże molekularne nadciśnienia pierwotnego — koncepcja fenotypów pośrednich. W: Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). *Genetyka chorób układu krążenia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 185–190.
40. Czekalski S. Sodobna świadomość a nadciśnienie tętnicze. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2000; 397–402.
41. Luft F.C., Miller J.Z., Weinberger M.H., Christian J.C., Skrabal F. Genetic influences on the response to dietary salt reduction, acute salt loading, or salt depletion in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1988; 12 (supl. 3) : S49–S55.
42. Luft F.C. Nadciśnienie tętnicze u ludzi spowodowane mutacjami pojedynczych genów. W: Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). *Genetyka chorób układu krążenia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002; 211–216.
43. Weinberger M.H., Miller J.Z., Fineberg N.S. i wsp. Association of haptoglobin with sodium sensitivity and resistance of blood pressure. *Hypertension* 1987; 10: 443–446.
44. Hiraga H., Oshima T., Watanabe M. i wsp. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 569–572.
45. Svetkey L.P., Chen Y.-T., MsKoewn S.P. i wsp. Preliminary evidences of linkage of salt sensitivity in black Americans at the β 2-adrenergic receptor locus. *Hypertension* 1997; 29: 918–922.
46. Ciechanowicz A. Molekularne podłoże nadciśnienia tętniczego — przegląd genów kandydatów. W: Ciechanowicz A., Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). *Genetyka chorób układu krążenia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002; 191–198.
47. Weinberger M.H., Fineberg N.S. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18: 67–71.
48. Miller J.Z., Weinberger M.H., Christian J.C., Daugherty S.A. Familial resemblance in the blood pressure response to sodium restriction. *Am. J. Epidemiol.* 1987; 126: 822–830.
49. Shemin D., Dworkin L.D. Sodium balance in renal failure. *Curr. Opin. Neph. Hyperten.* 1997; 6: 128–132.
50. Cowley A.W. Jr., Skelton M.M., Papanek P.E., Greene A.S. Hypertension induced by high salt intake in absence of volume retention in reduced renal mass rats. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: H1707–H1712.