

Rola autonomicznego układu nerwowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Zamojski M. i wsp. Role of autonomic nervous system in the pathomechanism of hypertension. *Arterial Hypertens.* 2016; 20 (1): 21–25.
DOI: 10.5603/AH.2016.0005. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Ze względu na dużą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (NT) w ogólnoludowej populacji, do zrozumienia patogenezy oraz wpływu na organizm, a także znalezienia właściwego sposobu leczenia, bada się wszystkie aspekty tej choroby. Zaburzenie równowagi autonomicznego układu nerwowego (AUN) bierze się pod uwagę jako jeden z głównych czynników podwyższających ciśnienie tętnicze krwi. Wydaje się, że najistotniejszym czynnikiem w patogenezie nadciśnienia tętniczego jest nadmierna aktywacja współczulnego układu nerwowego (WUN). Dostępne są metody pozwalające zmierzyć aktywność współczulnego i przywspółczulnego układu nerwowego. W artykule przedstawiono niektóre z tych metod, a także wpływ zaburzonej równowagi AUN na rozwój nadciśnienia tętniczego. Wiele różnych fizjologicznych i patologicznych czynników może wywoływać reakcje WUN. Dlatego też zmierzenie jedynie aktywności AUN nie może w pełni odpowiedzieć na pytanie o mechanizm patogenetyczny NT. W artykule przedstawiono niektóre z hipotez odnoszące się do możliwych mechanizmów rozwoju choroby. Za jeden z takich mechanizmów w pierwotnym NT uważa się upośledzenie odpowiedzi baroreceptorów. Jako kolejny można wymienić wpływ hiperinsulinemii na akty-

wację WUN u pacjentów z insulinoopornością. Należy także brać pod uwagę takie czynniki, jak otyłość, spożycie soli, zatrzymanie sodu w organizmie oraz spożycie alkoholu, co krótko omówiono w niniejszym opracowaniu. We wtórnym nadciśnieniu choroby towarzyszące mogą pośrednio pobudzać WUN i ten patomechanizm również omówiono.

Słowa kluczowe: współczulny układ nerwowy, przywspółczulny układ nerwowy, nadciśnienie tętnicze, aktywacja współczulna, katecholaminy
Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2016, tom 2, nr 1–2, strony: 11–16

Wprowadzenie

Mając na uwadze bardzo wysoką częstość występowania NT w ogólnoludowej populacji, poznanie patogenezy choroby ma szczególne znaczenie. Wydaje się, że nadciśnienie występuje u około 30–45% całej populacji mieszkańców Europy, a odsetek ten rośnie wraz z wiekiem [1]. Niekontrolowane NT zwiększa ryzyko ciężkich zdarzeń sercowych, mózgowych i nerkowych oraz prowadzi do trwałego uszkodzenia narządów [2]. Z klinicznego punktu widzenia można wyróżnić nadciśnienie tętnicze pierwotne oraz wtórne. Samoistne nadciśnienie tętnicze (SNT) to najczęstsza postać choroby, stanowi ponad 90% wszystkich przypadków NT [3]. Opisywana jest jako postać NT, w której nie ustalono żadnych wtórnych przyczyn podwyższonego ciśnienia krwi [4]. Nadciśnienie samoistne jest chorobą bardzo zróżnicowaną i nie ma przypisanego jednego mechanizmu patogenetycznego. Niemniej uważa się, że jest wynikiem

Adres do korespondencji: Dariusz Artur Kosior, MD, PhD, FESC, FACC
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
im. Mirosława Mossakowskiego, Akademia Nauk, Warszawa
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa
tel.: +48 (22) 508–16–70; faks: +48 (22) 508–16–80
e-mail: Dariusz.Kosior@cskmswia.pl

 Copyright © 2016 Via Medica, ISSN 1428–5851

Tabela I. Średni i standardowy błąd pomiarów hemodynamicznych po podaniu propranololu i atropiny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego

		Pacjenci (n = 11)	Grupa kontrolna (n = 16)	Wartość p
Po podaniu propranololu	Wskaźnik sercowy	3,23 ± 0,2	2,61 ± 0,1	< 0,01
	Częstość akcji serca	65 ± 2,5	57,2 ± 2,3	< 0,05
Po podaniu atropiny po uprzednim podaniu propranololu	Wskaźnik sercowy	3,63 ± 0,22	3,45 ± 0,14	Ns
	Częstość akcji serca	98,4 ± 3,6	101 ± 3,6	Ns
Zmiana: propranolol na atropinę	Wskaźnik sercowy	+0,4 ± 0,17	+0,83 ± 0,2	< 0,05
	Częstość akcji serca	+33,4 ± 3,7	+43,9 ± 5	< 0,06

współwystępowania wielu czynników patogenetycznych [5, 6]. Autonomiczny układ nerwowy jest uważany za główny czynnik biorący udział w rozwoju SNT ze szczególnie dominującą rolą WUN [7].

Do aktywacji może dochodzić samoczynnie w wyniku bezpośredniej patologii AUN lub też w wyniku działania tak zwanych czynników hipertensyjogennych, takich jak otyłość, insulinooporność, nadmierne spożycie soli, alkoholu, stres oraz dyslipdemia [3]. Poniżej omówiono potencjalne patomechanizmy opisanej wcześniej aktywacji WUN. Wtórne NT jest wynikiem innych chorób. Do najczęstszych z nich należą choroba naczyniowo-nerkowa, niewydolność nerek, aldosteronizm, guz chromochłonny, postaci mendelowskie, obturacyjny bezdech nocny oraz stosowanie niektórych leków [8].

Metody pomiarów

Są dostępne doniesienia wykazujące pierwotną rolę autonomicznego układu nerwowego (AUN) w SNT [9–12]. We wczesnych stadiach NT, które cechują się krążeniem hiperkinetycznym, obserwowano zmniejszenie aktywności układu przywspółczulnego. W celu oceny tego zjawiska Julius i wsp. przeprowadzili badanie z zastosowaniem metody opartej na dożylnym podaniu atropiny, poprzedzonym wstrzyknięciem propranololu [9]. Atropina jest antagonistą acetylocholino — neurotransmitera nerwu błędnego. Atropina łączy się z receptorami muskarynowymi w sercu i uniemożliwia prawidłowy wpływ acetylocholino na modulację pracy serca. W wyniku dożylnego wstrzyknięcia atropiny dochodzi do zwiększenia akcji serca i frakcji wyrzutowej [9, 13]. Zmiana ta jest mniejsza u pacjentów z SNT niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [9]. Dokładne dane przedstawiono w tabeli I.

Wskaźnik sercowy po podaniu propranololu i atropiny stanowi średnią z dwóch odczytów wykonanych w 5. i 7. minucie po wstrzyknięciu leków. Częstość

akcji serca i wskaźnik sercowy po podaniu propranololu i atropiny odzwierciedla wyniki odczytów wykonanych po 7. minucie. Wskaźnik sercowy = litry/minutę/metr²; częstość akcji serca = uderzenia/minutę. Dane przedstawiono w oparciu o publikację [9].

Podanie małych dawek fenylefryny lub nitroprusydku w celu pobudzenia lub dezaktywacji baroreceptorów może być wykorzystywane do badania komponenty przywspółczulnej odruchów z baroreceptorów. W grupie pacjentów z nadciśnieniem samoistnym obserwowano mniej odruchowej bradykardii i tachykardii niż u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i nakładającymi się wynikami aktywności mięśniowej nerwu współczulnego [10] (tab. II).

Aktywność współczulnego układu nerwowego można zmierzyć i udowodniono, że wzmożona aktywacja WUN koreluje z występowaniem SNT [11, 14]. Pierwszą metodą, za której pomocą można wykazać tę nadmierną reaktywność, jest zmierzenie poziomu katecholamin w surowicy. Uważa się, że katecholaminy są pośrednim wskaźnikiem aktywacji WUN i wykazano ich podwyższone stężenie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [14] (tab. III).

Druga metoda jest oparta na pomiarach miejscowego nadmiaru norepinefryny w surowicy. Esler i wsp. wykazali, że średni nadmiar norepinefryny jest wyższy u osób z pierwotnym nadciśnieniem niż u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [11]. To również wskazuje na nadmierną aktywację WUN u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [11]. Stopień aktywacji WUN można także ocenić w mikroneurografii, która mierzy aktywność mięśniową nerwu współczulnego. Grassi i wsp. przeprowadzili badanie z wykorzystaniem tej metody.

Umieścili oni mikroelektrodę w nerwie strzałkowym. Wyniki porównawcze pacjentów z prawidłowym i podwyższonym ciśnieniem tętniczym potwierdziły, że w SNT występowała zwiększona aktywacja WUN. W tym samym badaniu wykazano, że aktywność mięśniowa nerwu współczulnego nie była zwiększona u pacjentów z wtórnym NT [10] (tab. IV).

Tabela II. Częstość akcji serca i zmiany czułości mięśniowej aktywności nerwu współczulnego (MANW) w trzech grupach pacjentów po dożylnym wlewie fenylefryny i nitroprusydku

		Pacjenci bez nadciśnienia (n = 15)	Pacjenci z umiarkowanym SNT (n = 14)	Pacjenci z ciężkim SNT (n = 14)
Fenylefryna	$\Delta AS/\Delta \dot{SCT}(b \times \text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$	$-1,23 \pm 0,2$	$-0,82 \pm 0,1^*$	$-0,65 \pm 0,1^*$
	$\Delta \text{MANW}/\Delta \dot{SCT}(\% \text{ i.a.}/\text{mm Hg}$	$-6,72 \pm 0,5$	$-6,48 \pm 0,3$	$-7,21 \pm 0,5$
Nitroprusydek	$\Delta AS/\Delta \dot{SCT}(b \times \text{min}^{-1}/\text{mm Hg}$	$-2,20 \pm 0,1$	$-1,55 \pm 0,2^*$	$-1,3 \pm 0,1^*$
	$\Delta \text{MANW}/\Delta \dot{SCT}(\% \text{ i.a.}/\text{mm Hg}$	$-13,0 \pm 2,1$	$-12,5 \pm 1,3$	$-13,7 \pm 1,2$

AS — akcja serca; \dot{SCT} — średnie ciśnienie tętnicze; SNT — samoistne nadciśnienie tętnicze; MANW — mięśniowa aktywność nerwu współczulnego. Średni gradient ciśnienia tętniczego nie różnił się istotnie pomiędzy wszystkimi grupami pacjentów (w oparciu o publikację [10]); *p < 0,01

Tabela III. Wartości referencyjne poziomów katecholamin w osoczu i w moczu

Adrenalina	W pozycji leżącej (30 min)	0	< 273 pmol/l
	W pozycji siedzącej	0	< 328 pmol/l
	W pozycji stojącej (30 min)	0	< 4,914 pmol/l
		M	0–109 nmol/24 godz.
Noradrenalina	W pozycji leżącej (30 min)	0	650–2,423 pmol/l
	W pozycji siedzącej	0	709–4,019 pmol/l
	W pozycji stojącej (30 min)	0	739–4,137 pmol/l
		M	nmol/24 godz.

*0 — osocze, M — mocz. Dane pochodzą z publikacji [15]

Tabela IV. Różnice w wynikach mikroneurografii pomiędzy pacjentami z nadciśnieniem tętniczym i osobami z prawidłową wartością ciśnienia tętniczego

	Pacjenci bez nadciśnienia (n = 15)	Pacjenci z umiarkowanym SNT (n = 14)	Pacjenci z ciężkim SNT (n = 14)
MANW, wyładowania na minutę	$27,5 \pm 2,5$	$39,2 \pm 2,5^*$	$48,5 \pm 2,4^{*,**}$
MANW wyładowania na 100 uderzeń serca	$40,3 \pm 3,3$	$55,6 \pm 4,12$	$68,2 \pm 4,1^{*,**}$

MANW — mięśniowa aktywność nerwu współczulnego, SNT — samoistne nadciśnienie tętnicze; w oparciu o publikację [10]. *p < 0,01 vs. kontrola; **p < 0,01 vs. pacjenci z umiarkowanym NT

Proponowane mechanizmy w samoistnym nadciśnieniu tętniczym

Wszystkie powyżej opisane testy wykazały, że działanie WUN jest zmienione u pacjentów z SNT w porównaniu z osobami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [9, 10, 12, 16]. Istnieje kilka możliwych mechanizmów potencjalnie odpowiedzialnych za rozwój SNT [6, 17–25]. Pierwszym z możliwych wyjaśnień jest upośledzenie odpowiedzi baroreceptorów. Przywspółczulny układ nerwowy nie jest w stanie ani zahamować, ani zwiększyć ciśnienia krwi tak, jak to ma miejsce przy prawidłowo działającym odruchu ciśnieniowym [17]. W konsekwencji dochodzi do przewagi działania układu współczulnego. Mimo upośledzenia działania składowej przywspółczulnej, sygnał współczulny jest zachowany. Czułość baro-

receptorów zostaje przestawiona w kierunku podwyższonego ciśnienia krwi i jest uważana za istotny czynnik utrzymywania się podwyższonego ciśnienia krwi [26].

Innym proponowanym mechanizmem jest wpływ hiperinsulinemii u pacjentów z insulinoopornością na aktywację WUN [18]. Teoria powstała po przeprowadzeniu badań na zwierzętach i ludziach, którym podawano wysokie dawki insuliny i obserwowano wtórną aktywację WUN [27, 28].

Otyłość jest kolejnym ważnym i powszechnie występującym czynnikiem podwyższającym ciśnienie krwi [29]. Zaproponowano kilka mechanizmów wzmożenia napięcia aktywności układu współczulnego w otyłości, uwzględniając rolę układu renina–angiotensyna–aldosteron, z których to angiotensyna II jest uważana za aktywny czynnik powodujący

Tabela V. Wpływ dziennej dawki sodu na aktywację układu współczulnego wśród pacjentów z normalną wrażliwością na sól, wrażliwych oraz niewrażliwych na sól

Dzienne spożycie sodu	Grupa badana	Pozom epinefryny w osoczu [ng/dl]	Poziom norepinefryny w osoczu [ng/dl]	Aktywność reninowa osocza [ng/ml/hr]
10 mEq	Normalna wrażliwość na sól (n = 10)	4,70 ± 0,75	22 ± 3,36	5,6 ± 1,17
	Wrażliwi na sól (n = 12)	1,6 ± 0,3**	19,8 ± 1,86	3,6 ± 0,64
	Niewrażliwi na sól (n = 8)	2,2 ± 0,65**	17,2 ± 4,48	5,2 ± 1,19
200 mEq	Normalna wrażliwość na sól (n = 10)	1,95 ± 0,41**	12 ± 2,22	1,5 ± 0,37
	Wrażliwi na sól (n = 12)	1,87 ± 0,3	21,9 ± 3,19*	1,32 ± 0,17
	Niewrażliwi na sól (n = 8)	1,61 ± 0,86	12,5 ± 2,36	1,28 ± 0,28

W oparciu o publikację [34]; *p < 0,05, **p < 0,01

aktywację układu współczulnego i odpowiedź ze strony czynników podwyższających ciśnienie krwi. Potencjalną rolę odgrywają także mechanizmy związane z upośledzoną czułością baroreceptorów, hiperinsulinemią, podwyższonym poziomem krążących wolnych kwasów tłuszczowych i poziomem adipokin [19]. W modelach zwierzęcych, przy stosowaniu dużego spożycia tłuszczów i węglowodanów, obserwowano rozwój istotnie podwyższonego ciśnienia krwi, prawdopodobnie związany z podwyższoną czułością obwodowych receptorów α -1- i β -adrenergicznych [30]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach u ludzi. Ciśnienie krwi u osób otyłych po miesiącu stosowania blokady farmakologicznej receptorów α -1- i β -adrenergicznych istotnie obniżyło się, w porównaniu z pomiarami u osób szczupłych [31].

W wielu badaniach wykazano wpływ spożycia soli i zatrzymywania sodu w organizmie jako czynników wpływających na NT; obecnie wpływ ten jest powszechnie znany [20–23]. Koncepcja wrażliwości na sól powstała w oparciu o wieloletnią obserwację heterogenicznej odpowiedzi na spożycie soli i pozwoliła podzielić pacjentów na „wrażliwych na sól” i „odpornych na sól” w obu grupach pacjentów z NT i bez niego [32, 33]. Wyniki z badania wykazujące korelację wysokiego spożycia soli z aktywacją WUN przedstawiono w tabeli V [34].

HouRong i wsp. wykazali, że osoczowe poziomy norepinefryny i pośredni wskaźnik aktywacji WUN były istotnie podniesione u pacjentów „wrażliwych na sól”, w porównaniu z osobami „opornymi na sól” [32].

Wysokie spożycie alkoholu może również wpływać na aktywność AUN i istnieje kilka teorii wyjaśniających ten fenomen. Należą do nich pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), zmniejszenie odpowiedzi baroreceptorów, aktywacja WUN, uwalnianie katecholamin oraz pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron [6, 24, 25].

Wtórne nadciśnienie tętnicze a układ autoimmunologiczny

Autonomiczny układ nerwowy może również mieć wpływ na wtórne nadciśnienie tętnicze. W wyniku oddziaływania choroby może dochodzić do wtórnej aktywacji AUN i powstania NT [35–39]. Niedoczynność tarczycy jest jedną z takich chorób [36–38]. Związek pomiędzy niedoczynnością tarczycy a rozwojem NT można tłumaczyć wpływem hormonów tarczycy na WUN, prawdopodobnie przez regulację działania i gęstości hormonów adrenergicznych [36, 37, 40]. Liczba receptorów β -adrenergicznych jest obniżona, co prowadzi do nasilenia odpowiedzi α -adrenergicznej i prawdopodobnie do wzrostu oporu naczyń układowych [37].

Kolejną chorobą, o której warto wspomnieć, jest nadczynność przytarczyc. Parathormon ma bezpośredni wpływ na wydzielanie reniny. Pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz zwiększona wrażliwość na epinefrynę mogą przyczynić się do wystąpienia NT i do uwrażliwienia naczyń na czynniki presyjne [41]. W chorobie naczyniowo–nerkowej dochodzi również do pobudzenia osi renina–angiotensyna–aldosteron. W wyniku przewlekłego niedokrwienia nerek, wynikającego ze zwężenia tętnicy nerkowej, dochodzi do istotnego wzrostu wydzielania reniny, co prowadzi z kolei do wysokich stężeń angiotensyny w osoczu [42, 43]. Jako istotny czynnik aktywujący WUN należy również wymienić obturacyjny bezdech senny [44]. Mimo że w obturacyjnym bezdechu sennym w różnych mechanizmach dochodzi do wzmożonego działania WUN, za główny czynnik sprawczy uznaje się hipoksemię [45–47]. Okresowa hipoksemia prowadzi do podniesienia ciśnienia krwi, które utrzymuje się nawet po usunięciu czynnika wywołującego niedotlenienie [48]. Do pozostałych możliwych mechanizmów zalicza się także nieprawidłowe odruchy z baroreceptorów oraz upośledzenie aktywności odruchu z chemoreceptorów [49–51]. Chen i wsp. zasugerowali wpływ

endoteliny na indukowany niedotlenieniem wzrost aktywności chemoreceptorów. W badaniach czynnościowych wykazano, że wzrost poziomu endoteliny zwiększa indukowany bodźcem poziom wewnątrzkomórkowego wapnia (Ca^{++}) i tym samym wzmacnia odpowiedź chemoreceptorów [52]. Utrzymująca się hipoksemia zwiększa ekspresję receptorów dla endoteliny A i preproendoteliny w kłębkku szyjnym i w ten sposób nasila aktywność chemoreceptorów [53]. Kolejnym mechanizmem wywołującym NT mogą być mutacje genów. Opisano kilka mutacji, które w różny sposób indukują NT. Mutacje te mogą wpływać na metabolizm hormonów i prowadzić do zaburzeń w układzie renina–angiotensyna–aldosteron. Mutacje mogą dotyczyć wielu innych genów ważnych dla właściwej regulacji ciśnienia krwi, ale to zagadnienie przekracza ramy niniejszego artykułu, dlatego też mechanizmy i dalsze przykłady nie będą bardziej szczegółowo dyskutowane [54].

Wnioski

Zrozumienie mechanizmów NT, w tym przypadku tych związanych z AUN, może dostarczyć ważnych informacji przydatnych do właściwego zapobiegania, leczenia, a nawet przewidywania progresji samego NT lub też pozostałych współistniejących chorób. Indukowana aktywność WUN w NT może prowadzić do przerostu lewej komory serca oraz przerostu i przebudowy ścian tętnic, dlatego też skuteczne leczenie ma ogromne znaczenie. Omówione publikacje dostarczają silnych dowodów na udział WUN w patomechanizmie NT. Leczenie hipotensyjne powinno bardziej skupiać się na oddziaływaniu na WUN. Taki efekt można osiągnąć przez działania nefarmakologiczne, leki hipotensyjne lub przez skojarzenie obu metod. Mimo przeprowadzenia wielu badań z omawianego zakresu, nadal istnieją mechanizmy, które należy lepiej poznać, aby polepszyć naszą wiedzę i w pełni wyjaśnić patomechanizm NT.

Piśmiennictwo

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31(7): 1281–1357, doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc).
2. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet.* 2007; 370(9587): 591–603, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61299-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61299-9), indexed in Pubmed: [17707755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17707755/).
3. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation.* 2000; 101(3): 329–335, indexed in Pubmed: [10645931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10645931/).
4. Raj M, Krishnakumar R. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and pathogenesis. *Indian J Pediatr.*

- 2013; 80 Suppl 1: S71–S76, doi: [10.1007/s12098-012-0851-4](https://doi.org/10.1007/s12098-012-0851-4), indexed in Pubmed: [22941155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22941155/).
5. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, CARDIoGRAM consortium, CKDGen Consortium, KidneyGen Consortium, EchoGen consortium, CHARGE-HF consortium. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011; 478(7367): 103–109, doi: [10.1038/nature10405](https://doi.org/10.1038/nature10405), indexed in Pubmed: [21909115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21909115/).
6. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension.* 2007; 50(3): 537–542, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092528](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092528), indexed in Pubmed: [17620522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620522/).
7. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2000; 36(4): 538–542, indexed in Pubmed: [11040232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11040232/).
8. Pullalarevu R, Akbar G, Teehan G. Secondary hypertension, issues in diagnosis and treatment. *Prim Care.* 2014; 41(4): 749–764, doi: [10.1016/j.pop.2014.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pop.2014.08.001), indexed in Pubmed: [25439532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439532/).
9. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation.* 1971; 44(3): 413–418, indexed in Pubmed: [5097443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5097443/).
10. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension.* 1997; 29(3): 802–807, indexed in Pubmed: [9052899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9052899/).
11. Esler M, Jennings G, Lambert G. Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens.* 1989; 2(3 Pt 2): 140S–146S, indexed in Pubmed: [2647104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2647104/).
12. Solt VB, Brown MR, Kennedy B, et al. Elevated insulin, norepinephrine, and neuropeptide Y in hypertension. *Am J Hypertens.* 1990; 3(11): 823–828, indexed in Pubmed: [2261148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2261148/).
13. Jones P, Dauger S, Peters MJ. Bradycardia during critical care intubation: mechanisms, significance and atropine. *Arch Dis Child.* 2012; 97(2): 139–144, doi: [10.1136/adc.2010.210518](https://doi.org/10.1136/adc.2010.210518), indexed in Pubmed: [21622996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21622996/).
14. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension.* 1983; 5(1): 86–99, doi: [10.1161/01.hyp.5.1.86](https://doi.org/10.1161/01.hyp.5.1.86).
15. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1548–1563, doi: [10.1056/NEJMcp049016](https://doi.org/10.1056/NEJMcp049016), indexed in Pubmed: [15470219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470219/).
16. Esler M, Lambert G, Jennings G, et al. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens A.* 1989; 11 Suppl 1(3 Pt 2): 75–89, indexed in Pubmed: [2743607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2743607/).
17. Mancia G, Grassi G, Ferrari AU. Reflex control of the circulation in experimental and human hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G, ed. *Handbook of Hypertension, Vol 17: Pathophysiology of Hypertension.* Elsevier Science, Amsterdam 1997: 568–601.
18. Grassi G. Adrenergic overdrive as the link among hypertension, obesity, and impaired thermogenesis: lights and shadows. *Hypertension.* 2007; 49(1): 5–6, doi: [10.1161/01.HYP.0000251688.60327.37](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000251688.60327.37), indexed in Pubmed: [17116757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116757/).
19. Fukiyama K, McCubbin JW, Page IH. Chronic hypertension elicited by infusion of angiotensin into vertebral arteries of unanaesthetized dogs. *Clin Sci.* 1971; 40(3): 283–291, indexed in Pubmed: [4323871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4323871/).
20. Ha SK. Dietary salt intake and hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 2014; 12(1): 7–18, doi: [10.5049/EBP.2014.12.1.7](https://doi.org/10.5049/EBP.2014.12.1.7), indexed in Pubmed: [25061468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25061468/).

21. Bock A. [The influence of salt intake on hypertension]. *Ther Umsch.* 2009; 66(11): 721–724, doi: [10.1024/0040-5930.66.11.721](https://doi.org/10.1024/0040-5930.66.11.721), indexed in Pubmed: [19885787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19885787/).
22. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2002; 347(11): 797–805, doi: [10.1056/NEJMoa013410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa013410), indexed in Pubmed: [12226150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12226150/).
23. Dustan HP, Valdes G, Bravo EL, et al. Excessive sodium retention as a characteristic of salt-sensitive hypertension. *Am J Med Sci.* 1986; 292(2): 67–74, indexed in Pubmed: [3524228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3524228/).
24. Howes LG, Reid JL. The effects of alcohol on local, neural and humoral cardiovascular regulation. *Clin Sci (Lond).* 1986; 71(1): 9–15, indexed in Pubmed: [3011352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3011352/).
25. Rupp H, Brilla CG, Maisch B. [Hypertension and alcohol: central and peripheral mechanisms]. *Herz.* 1996; 21(4): 258–264, indexed in Pubmed: [8805006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8805006/).
26. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens.* 1998; 16(Supplement): 1979–1987, doi: [10.1097/00004872-199816121-00019](https://doi.org/10.1097/00004872-199816121-00019).
27. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympatho-excitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation.* 1997; 96(11): 4104–4113, indexed in Pubmed: [9403636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9403636/).
28. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, et al. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension.* 1992; 19(6 Pt 2): 621–627, doi: [10.1161/01.hyp.19.6.621](https://doi.org/10.1161/01.hyp.19.6.621).
29. Hossain P, Kawan B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007; 356(3): 213–215, doi: [10.1056/NEJMp068177](https://doi.org/10.1056/NEJMp068177), indexed in Pubmed: [17229948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229948/).
30. Rocchini AP, Yang JQ, Gokee A. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. *Hypertension.* 2004; 43(5): 1011–1016, doi: [10.1161/01.HYP.0000123073.48855.e9](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000123073.48855.e9), indexed in Pubmed: [15007033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15007033/).
31. Wofford MR, Hall JE. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(29): 3621–3637, indexed in Pubmed: [15579059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15579059/).
32. Hou R, Liu Z, Liu J, et al. The circadian rhythm of blood pressure and the effect of salt intake in salt-sensitive subjects. *Chin Med J (Engl).* 2000; 113(1): 22–26, indexed in Pubmed: [11775203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11775203/).
33. Sullivan JM. Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues. *Hypertension.* 1991; 17(1 Suppl): I61–I68, indexed in Pubmed: [1987013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1987013/).
34. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, et al. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int.* 1982; 21(2): 371–378, indexed in Pubmed: [7069999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7069999/).
35. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, et al. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care.* 1994; 17(6): 578–584, indexed in Pubmed: [8082528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8082528/).
36. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(3): 439–445, doi: [10.1016/j.jacc.2004.10.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.044), indexed in Pubmed: [15680725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15680725/).
37. Richelsen B, Sørensen NS. Alpha 2- and beta-adrenergic receptor binding and action in gluteal adipocytes from patients with hypothyroidism and hyperthyroidism. *Metabolism.* 1987; 36(11): 1031–1039, indexed in Pubmed: [2823049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2823049/).
38. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality. *J Hypertens.* 1995; 13(12): 1377–1390, doi: [10.1097/00004872-199512000-00003](https://doi.org/10.1097/00004872-199512000-00003).
39. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011; 58(5): 811–817, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788), indexed in Pubmed: [21968750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21968750/).
40. Williams RS, Lefkowitz RJ. The effect of thyroid hormone on adrenergic receptors. In: Oppenheimer JH, ed. *Molecular Basis of Thyroid Hormone Action.* Academic Press, London 1983: 325–349.
41. Gennari C, Nami R, Gonnelli S. Hypertension and primary hyperparathyroidism: the role of adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Miner Electrolyte Metab.* 1995; 21(1-3): 77–81, indexed in Pubmed: [7565468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7565468/).
42. Welch WJ. The pathophysiology of renin release in renovascular hypertension. *Semin Nephrol.* 2000; 20(5): 394–401, indexed in Pubmed: [11022891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11022891/).
43. Ram CV, Clagett GP, Radford LR. Renovascular hypertension. *Semin Nephrol.* 1995; 15: 152–174.
44. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995; 96(4): 1897–1904, doi: [10.1172/JCI118235](https://doi.org/10.1172/JCI118235), indexed in Pubmed: [7560081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560081/).
45. Seif F, Patel SR, Walia HK, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2014; 32(2): 267–275, doi: [10.1097/HJH.000000000000011](https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000011), indexed in Pubmed: [24351803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351803/).
46. Kario K, Schwartz JE, Gerin W, et al. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertension.* 1999; 34(4 Pt 1): 685–691, indexed in Pubmed: [10523347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10523347/).
47. Fava C, Montagnana M, Favaloro EJ, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(3): 280–297, doi: [10.1055/s-0031-1273092](https://doi.org/10.1055/s-0031-1273092), indexed in Pubmed: [21455862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21455862/).
48. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, et al. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep.* 1987; 10(1): 35–44, indexed in Pubmed: [3563246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3563246/).
49. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens.* 1997; 15(12 Pt 2): 1621–1626, indexed in Pubmed: [9488213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9488213/).
50. Swislocki AL, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 1989; 2(6 Pt 1): 419–423, indexed in Pubmed: [2667570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2667570/).
51. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 1998; 32(6): 1039–1043, indexed in Pubmed: [9856970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9856970/).
52. Chen J, He L, Dinger B, et al. Cellular mechanisms involved in rabbit carotid body excitation elicited by endothelin peptides. *Respir Physiol.* 2000; 121(1): 13–23, indexed in Pubmed: [10854619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10854619/).
53. Chen J, He L, Dinger B, et al. Role of endothelin and endothelin A-type receptor in adaptation of the carotid body to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 282(6): L1314–L1323, doi: [10.1152/ajplung.00454.2001](https://doi.org/10.1152/ajplung.00454.2001), indexed in Pubmed: [12003788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12003788/).
54. Gong M, Hubner N. Molecular genetics of human hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2006; 110(3): 315–326, doi: [10.1042/CS20050208](https://doi.org/10.1042/CS20050208), indexed in Pubmed: [16464173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16464173/).