

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

<sup>2</sup>Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska, Warszawa

<sup>3</sup>Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska

# Obecny stan wiedzy o nadciśnieniu ze spadkiem ciśnienia w nocy i z brakiem spadku w nocy

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Dubielski Z. i wsp. The current state of knowledge about the dipping and non-dipping hypertension. *Arterial Hypertens.* 2016; 20 (2): 33–43.  
DOI: 10.5603/AH.2016.0007. Należy cytować wersję pierwotną.

## Streszczenie

Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego daje informację o profilu całodziennego ciśnienia tętniczego, który może być podzielony na model ze spadkiem w nocy i bez spadku w nocy. W ostatnim czasie uznano, że nadciśnienie bez spadku ciśnienia w nocy daje zwiększone ryzyko dla układu sercowo-naczyniowego i powikłań, w porównaniu z nadciśnieniem ze spadkiem ciśnienia w nocy. Model ze spadkiem ciśnienia w nocy tłumaczy się zmianami fizjologicznymi w rytmie całodobowym, podczas gdy patomechanizmy nadciśnienia z brakiem spadku w nocy nie są w pełni zrozumiałe. Uznaje się, iż jest ono wynikiem wielu czynników, takich jak: nadmierna aktywność układu nerwowego współczulnego, czemu może towarzyszyć upośledzona reakcja układu nerwowego przywspółczulnego, otyłość, współistniejąca cukrzyca i zespół metaboliczny. Ponadto, nieprawidłowości poziomów hormonów, takich jak melatonina, katecholaminy, hormony tarczycy i przytarczyc powiązane są z występowaniem nadciśnienia z brakiem spadku w nocy. Innym szeroko omawianym problemem jest obturacyjny bezdech senny i jego wpływ na zmiany rytmu całodobowego. Ponadto uważa się, że model z brakiem spadku ciśnienia tętniczego w nocy spowodowany jest dysfunkcją w działaniu osi renina–angiotensyna. Niektóre badania wskazują na rolę nieprawidłowego

spożycia soli w wyżej wymienionych patologii. Przewlekła choroba nerek i jej związek z nadciśnieniem bez spadku w nocy będą także opisane w poniższej pracy. Ostatni wzięty pod uwagę czynnik, to wpływ wieku na rozwój nadciśnienia tętniczego bez spadku w nocy.

**Słowa kluczowe:** profil całodobowego ciśnienia tętniczego, regulacja ciśnienia tętniczego, chronobiologia, nadciśnienie nocne, patomechanizm braku spadku ciśnienia tętniczego w nocy

*Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2016, tom 2, nr 1–2, strony: 23–35*

## Wstęp

Podwyższone ciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*) jest w ostatnich latach uważane za jeden z najważniejszych czynników ryzyka chorób układu krążenia [1]. Nie dziwi więc fakt, iż powstało wiele badań nad patologią, powikłaniami i leczeniem nadciśnienia tętniczego [2–4]. W tym przeglądzie autorzy niniejszej pracy skupią się nad patologią nadciśnienia, biorąc pod uwagę model ze spadkiem BP w nocy i bez spadku. Jest to jedna z najszybciej rozwijających się gałęzi zainteresowań w obszarze nadciśnienia tętniczego. Rodzaj całodobowego rytmu BP definiowany jest jako proporcja średniego nocnego spadku BP w stosunku do średniej z okresu dnia. Jeśli wynosi mniej niż 10%, mówi się o nim, jako o modelu bez spadku w nocy, a jeśli wynosi 10–20%, określany jest, jako model ze spadkiem [1]. Wartości średniego nocnego spadku BP powyżej 20% średniej z okresu dnia określa się jako model nadmiernego spadku BP.

Adres do korespondencji: Dr. hab. Dariusz Artur Kosior, FESC, FACC  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego,  
Polska Akademia Nauk, Warszawa  
tel.: (+48 22) 508–16–70, faks: (+48 22) 508–16–80  
e-mail: dariusz.kosior@cskmswia.pl; s.iadariusz@upcpoczta.pl

 Copyright © 2016 Via Medica, ISSN 1428–5851

Zwiększenie zamiast zmniejszenia średnich wartości BP pomiędzy średnimi wartościami nocnymi i dziennymi, zwany jest modelem odwrotnego spadku [5, 6].

Podział ten odnosi się zarówno do pacjentów mających prawidłowe BP oraz z nadciśnieniem. W celu zebrania informacji o nocnym spadku BP, przeprowadza się ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Gromadzone są dane z okresu 24 godzin, co można zwiększyć do 48 godzin w celu zwiększenia odtwarzalności wyników. Przyjmuje się, że ABPM ma większą wartość prognostyczną, niż pomiary BP w warunkach gabinetowych [7, 8]. Model ze spadkiem w nocy tłumaczy się spadkiem fizjologicznej aktywności współczulnej i zwiększeniem przywspółczulnej aktywności w nocy [9]. Ta fizjologiczna zmiana pomiędzy aktywnością autonomicznego układu nerwowego (AUN) za dnia i w nocy związana jest z jądrem nadskrzyżowaniowym i jego zdolnością do generowania rytmu całodobowego [10–12]. Z drugiej strony, model bez spadku w nocy związany jest z zaburzeniami i zakłóceniami rytmu całodobowego oraz z sytuacją, w której skutki prawidłowego rytmu całodobowego są zbyt słabe, aby zaistnieć w obliczu istniejącej patologii [12–21].

### Autonomiczny układ nerwowy

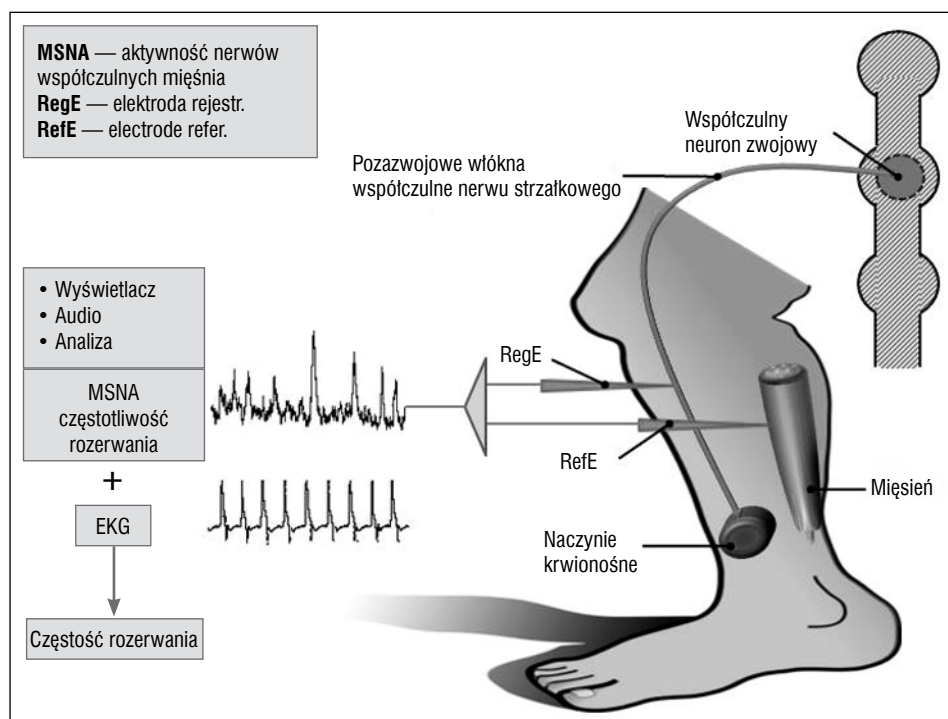
Pomimo wielu lat badań nad modelem z brakiem spadku BP w nocy nie istnieje jeden, klarowny mechanizm jego patologii. Uważa się, że AUN odgrywa główną rolę w profilu nadciśnienia bez spadku w nocy [9, 13, 14, 22, 23]. W celu potwierdzenia takiej teorii dokonuje się pomiaru aktywności AUN i porównania go między pacjentami, u których następuje i nie następuje spadek BP w nocy [12–15]. Istnieją techniki, które pozwalają na pomiar jedynie aktywności współczulnego układu nerwowego (WUN) lub WUN i przywspółczulnego układu nerwowego (PUN) [12–15, 24–28]. Nowoczesna technologia medyczna oferuje bezpośrednio i pośrednio pomiary aktywności WUN [24–28]. Jedną z nich jest pomiar poziomu stężenia w moczu norepinefryny (NE), która jest neuroprzekaznikiem WUN [29]. Arita i wsp. znaleźli korelację pomiędzy nocnym spadkiem BP i stężeniem NE w moczu [15]. Korelacja ta sugeruje, iż spadek BP był związany ze zmniejszeniem aktywności WUN [15]. Opisana metoda miała pewne ograniczenia, pierwszym z nich jest fakt, iż dostarcza informacji o ogólnej aktywności WUN bez informacji na temat aktywności w danych obszarach [30]. Należy zauważyć, iż miejscowa aktywność WUN może wzrastać, spadać lub nie wykazywać żadnych

zmian w różnych obszarach równocześnie. Monitorowanie lokalnej aktywności WUN konkretnych organów (takich jak serce, nerki, naczynia) może być użyteczne w lokalizowaniu przyczyn i definiowaniu mechanizmu stępienia spadku BP w nocy [31]. Drugim ograniczeniem pośredniego pomiaru aktywności WUN za pomocą stężenia NE w moczu, jest jego zależność stężenia NE od jej oczyszczenia z plazmy [29]. Grassi i wsp. przeprowadzili badanie nad populacją z nadciśnieniem i odkryli ujemną korelację pomiędzy poziomem aktywności WUN, a wielkością nocnego BP [14]. Zastosowali mikro-neurografię, bezpośredni pomiar aktywności nerwów współczulnych mięśni [14] (ryc. 1).

Hojo i wsp. przeprowadzili badania, których celem było wykazanie korelacji pomiędzy zakłóceniami w aktywności WUN i PUN przy użyciu analizy interwału R-R widma mocy [13]. Komponenty widma analizowanego sygnału związane są z różnymi mechanizmami fizjologicznymi. Widmo mocy niskiej częstotliwości związane jest z WUN, PUN oraz układem renina–angiotensyna, podczas gdy widmo wysokiej częstotliwości (HF, *high frequency*) odzwierciedla ośrodkową aktywność przywspółczulną na poziomie sercowym, a stosunek widma niskiej częstotliwości do widma wysokiej częstotliwości stanowi wskaźnik równowagi współczulnej i nerwu błędnego na poziomie sercowym [13]. Autorzy odkryli dodatnią korelację u pacjentów z nadciśnieniem pomiędzy stosunkiem mocy 24 h niskiej częstotliwości (LF, *low frequency*)/HF, a procentem redukcji nocnego skurczowego BP [13]. Wyniki wszystkich wspomnianych badań wskazywały rolę zmienionej aktywności WUN w występowaniu modelu nadciśnienia bez spadku BP w nocy [13–15]. Pierwszy i drugi wynik pokazał związek pomiędzy nadmierną aktywnością współczulną i zmniejszoną redukcją BP w nocy, co korelowało z modelem nadciśnienia bez spadku BP w nocy [14, 15]. Trzecie badanie ukazało wpływ zaburzonej równowagi współczulnej i nerwu błędnego na zmniejszoną redukcję nocnego BP [13]. Wyniki te wskazują na rolę nieprawidłowego rytmu całodobowego AUN na patogenezę modelu bez spadku BP w nocy. Okamoto i wsp. przeprowadzili badania z pacjentami z idiopatyczną hipotonią ortostatyczną, którzy mieli niską i stałą aktywność współczulną [12]. Zasugerowali, iż kolejną teorią patogenezы modelu bez spadku BP w nocy może być niezdolność do modulowania aktywności współczulnej [12].

### Hipotensja ortostatyczna

Zmiany w posturze ciała (od horyzontalnych do wertykalnych) zmuszają nasz organizm do adaptacji



**Figure 1.** Mikroneurografia jest neurofizjologiczną, inwazyjną bezpośrednią metodą pomiaru aktywności elektrycznej pozazwojowych nerwów współczulnych. Zazwyczaj wykorzystuje się ją w celu wizualizacji i zarejestrowania aktywności nerwów współczulnych mięśni

zmiennych warunków. Za te adaptacje jest odpowiedzialny autonomiczny układ nerwowy [32]. Doprowadzające nerwy autonomiczne są aktywowane i wywołują odciążenie baroreceptorów. Doprowadzający odpływ współczulny i zwężenie naczyń są następnie zwiększane w celu zwiększenia krwi powracającej do serca z krążenia wielkiego i utrzymania wartości BP [33]. Upośledzenie tego mechanizmu kompensacyjnego z powodu dysfunkcji autonomicznej powoduje hipotensję ortostatyczną [32]. Bardzo często u pacjentów z hipotencją ortostatyczną może rozwinąć się nadciśnienie w pozycji na wznak, które prowadzi do nadciśnienia bez spadku BP w nocy [34].

## Otyłość

Szybko narastające rozpowszechnienie otyłości w krajach wysokorozwiniętych stało się wielkim wyzwaniem dla nowoczesnego systemu opieki zdrowotnej [35]. Związek pomiędzy otyłością a nadciśnieniem jest dobrze znany zarówno jeśli chodzi o dorosłych, jak i o dzieci. Nadwaga jest godnym uwagi czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia [36]. Istnieje istotne podobieństwo pomiędzy mechanizmem nadciśnieniem wywołanym otyłością, a przyczynami braku spadku BP w nocy rozważanymi w różnych badaniach [37–41]. Czynniki

patologiczne zwiększonego BP u osób otyłych, które mogą odgrywać rolę w upośledzonym spadku BP w nocy obejmują: aktywność WUN, którą sugeruje się, jako kluczową, zmienione funkcje nerek, wzrost hormonów spowodowany otyłością, dysfunkcja śródbłonna oraz zmiany w strukturze naczyń [16]. Ponadto, otyłość, zwiększony współczynnik BMI, tłuszcz trzewny oraz obwód szyi są najczęstszymi ustalonymi czynnikami ryzyka wystąpienia obturacyjnego bezdechu sennego [42].

## Aktywność współczulnego układu nerwowego

Zmiany aktywności autonomicznego układu nerwowego mogą być istotne dla stępionej redukcji nocnego BP [9, 13, 14, 22, 23]. Badania dostarczają dowodów na aktywację WUN u otyłych pacjentów oraz tych, u których ma miejsce wysoka liczba przyjmowanych kalorii [43, 44]. Wysoka aktywność mięśni WUN została wykryta za pomocą metod mikroneurograficznych (bezpośrednie dowody) [43]. Stężenie plazmy norepinefryny oraz wzrost obrotu metabolicznego norepinefryny w tkankach obwodowych korelowało dodatnio z poziomem przyjmowania kalorii (dowody pośrednie) [44].

Otyłość może prowadzić do zwiększonej aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*), hiperinsulinomii, upośledzonej wrażliwości baroreceptorów

oraz zwiększonego przepływu wolnych kwasów tłuszczowych i poziomu adipocytokinów [43, 45–47]. Czynniki te uznawane są powodujące zwiększoną aktywność współczulną [48–51]. U modeli zwierząt z wysokim przyjmowaniem tłuszczów i węglowodanów nastąpił istotny wzrost BP z powodu zwiększonej czułości obwodowych receptorów alfa-1 i beta-adrenergicznych [52]. Analogiczne wyniki zostały stwierdzone w badaniach u ludzi, gdzie BP u otyłych pacjentów po jednym miesiącu farmakologicznej blokady receptorów alfa- i beta-adrenergicznych było wyraźnie bardziej zredukowane niż BP szczupłych pacjentów [53]. Zauważono również, że otyłość brzuszna powoduje większą aktywację WUN niż otyłość obwodowa, czy podskórna, chociaż powód tej różnicy pozostaje nieznany [54].

### Mechanizmy nerkowe

Równowaga fizjologiczna diurezy i wydalania sodu z moczem jest zakłócona u pacjentów otyłych [55]. Zatrzymanie sodu u pacjentów otyłych jest spowodowane głównie zwiększoną reabsorpcją sodu w nerkach, co powoduje nadciśnieniową regulację natriurezy ciśnieniowej [56]. Nadmierna waga może być również związana ze zmianami histologicznymi w rdzeniu nerkowym, które uciskają kanaliki nerkowe, redukują ich przekrój, co powoduje wydłużenie czasu przeznaczonego na reabsorpcję sodu [57].

Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy poziomami aktywności reniny plazmowej, angiotensynogenu plazmowego, angiotensyny II, aldosteronu, a czynnikiem otyłości [58, 59]. Niezależnie od retencji płynów i sodu, można wyjaśnić tę korelację tłuszczem, który otacza nerki i generuje ciśnienie wywołujące wydzielanie reniny [57].

### Leptyna

Leptyna uznawana jest za pośrednika w aktywacji WUN [56, 60]. Ilość jej wydzielania z tkanki tłuszczowej pozostaje w bezpośredniej proporcji do masy tkanki tłuszczowej [47]. Po przejściu przez barierę krew-mózg, leptyna łączy się z podwzgórzem i pniem mózgu, gdzie tłumi głód i stymuluje WUN [61]. Aktywacja WUN pojawia się, aby pośredniczyć we wzroście BP wywołanym przez leptynę, ponieważ po ogólnej adrenergicznej blokadzie alfa i beta wcześniejszy wpływ leptyny na zwiększenie BP jest zlikwidowany [62]. Ten hormon peptydowy odgrywa wielką rolę w modulowaniu produkcji melanokortyn w ośrodkowym układzie nerwowym [63]. Aktywność leptyny stymuluje przejaw proopiomelanokortyny w podwzgórzach, co z kolei bezpośrednio zwiększa produkcję hormonu stymulującego melanocyty (MSH, *melanocyte stimulating hormone*) [63]. Wpływy blo-

kady receptorów MSH-3 i MSH-4 na szczury są podobne do tych obserwowanych podczas blokady adrenergicznej alfa i beta [64]. Wydaje się, iż układ 4 receptorów proopiome–lanokortyna–melanokortyna jest konieczny dla podniesienia BP wywołanego przez lektynę [65].

## Cukrzyca i syndrom metaboliczny

Pacjenci chorujący na cukrzycę są także narażeni na większe ryzyko rozwoju nadciśnienia bez spadku BP w nocy [17, 66]. Spallone i wsp. pokazali, że pacjenci chorujący na neuropatyczną cukrzycę typu 2 mają stępiony spadek BP w nocy [67]. Tę samą korelację stwierdzono u pacjentów z cukrzycą typu 1 z autonomiczną neuropatią [17]. Sugeruje się, że zmniejszona niemiarywość zatokowa wyjaśnia wpływ autonomicznej neuropatii na zmniejszony spadek BP w nocy. Zmniejszona niemiarywość zatokowa powoduje zwiększoną pojemność minutową serca [67]. Rozwój nadciśnienia u pacjentów z opornością insulinową i hiperinsulinemią wyjaśnia się antydiuretycznym wpływem insuliny, aktywacją WUN, upośledzoną wazodylatacją uzależnioną od śródbłonna, wpływem insuliny na rozwój mięśni gładkich naczyń oraz zwiększoną reakcją na endogeniczne nerwy zwężające naczynia [68]. Insulina ma także wpływ na nerki, co objawia się zwiększoną reabsorpcją sodu [69]. Powiązany wpływ opisanych nieprawidłowości jest obecny w cukrzycy i przyczynia się do modelu nadciśnienia z brakiem spadku BP w nocy, który często diagnozujemy u takich pacjentów [41].

Oporność insulinowa jest zasadniczym mechanizmem syndromu metabolicznego (MS, *metabolic syndrome*) oraz wcześniej opisanego nadciśnienia wywołanego opornością insulinową [70]. Tartan i wsp. ukazali, iż wysoki wynik MS przewidywał BP związane z brakiem spadku w nocy [71, 72]. Hiperrurykemia jest sugerowana, jako sygnał dla klinicysty, aby zintensyfikować inspekcję kontroli BP [18]. Analiza ryzyka wykazała, iż hiperrurykemia jest czynnikiem ryzyka rozwoju nadciśnienia związanego z brakiem spadku BP w nocy [18].

## Hormony

### Hormon tarczycy

Istnieje silny związek pomiędzy wahaniami poziomu hormonów tarczycy w surowicy a występowaniem chorób układu krwionośnego [73]. Wolna trijodotyronina bezpośrednio wpływa na komórki

mięśni gładkich jako środek rozszerzający naczynia, a wolna tyroksyna wywołuje rozluźnienie tętniczek oporowych mięśni szkieletowych [74–76]. Niedoczynność tarczycy może powodować upośledzenie wazodylatacji mięśni, dysfunkcję śródbłonna, hipercholesterolemię związaną ze zmniejszeniem podatności aortalnej i jest także uznawana za czynnik ryzyka dla miażdżycy tętnic [62, 77–81]. Piąte badanie z Tromsø, które objęło 5872 pacjentów wykazało niewielki, choć istotny, dodatni związek pomiędzy zakresem hormonu stymulującego tarczycę w serum a poziomami BP [82]. Choćby wyniki sugerowały, że hormony tarczycy odgrywały rolę w regulowaniu BP, nie brały pod uwagę potencjalnej korelacji pomiędzy poziomami hormonów a nadciśnieniem z brakiem spadku BP w nocy. Ten rodzaj korelacji był odnotowany w innym badaniu, które wskazywało na stopniową niezależną ujemną relację pomiędzy poziomami wolnej trijodotyroniny, a ryzykiem nadciśnienia bez spadku BP w nocy [72, 74].

Związek pomiędzy niedoczynnością gruczołu tarczowego, a nadciśnieniem z brakiem spadku BP w nocy, może być spowodowany wpływem hormonów tarczycy na współczulny układ nerwowy, prawdopodobnie poprzez regulację funkcji receptora adrenergicznego oraz ich gęstości [83–85]. Liczba receptorów beta adrenergicznych zostaje zmniejszona, przez co dochodzi do wzrostu reakcji alfa adrenergicznych, co może spowodować wzrost ogólnoustrojowej oporności naczyniowej [86]. Prawdopodobnie dysfunkcja śródbłonna powiązana z upośledzeniem tarczycy odgrywa ważną rolę w występowaniu przewlekłego nadciśnienia tętniczego [87].

### Parathormon

W badaniu przeprowadzonym przez Kanbay i wsp. 190 pacjentów podzielono na 2 grupy: pacjenci, u których następuje spadek BP w nocy i pacjenci, u których nie następuje spadek BP w nocy. Analiza dostarczyła dowodów na to, iż druga grupa miała wyższe poziomy parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*), iloczynu fosforanu i wapnia  $\times$  fosforan [88]. Odkrycia te sugerują korelację pomiędzy wyższymi poziomami PTH i fosforanu u pacjentów z nadciśnieniem z prawidłowym metabolizmem mineralnym i wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej  $> 60$  ml/min, a zwiększonym ryzykiem posiadania modelu nadciśnienia z brakiem spadku BP w nocy [88].

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest skorelowana z wysokim występowaniem nadciśnienia [89]. Badanie przeprowadzone przez Fliser i wsp. ukazało, iż u zdrowych ochotników podostre podawanie fizjologicznych dawek ludzkiego parathormonu 1.34

wywołuje wzrost BP [90]. Podawanie parathormonu 1.34 spowodowało wzrost zjonizowanego wapnia oraz wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia w płytkach krwi [90]. Mechanizm wzrostu BP może wynikać ze zwiększonego poziomu PTH, co powoduje wzrost wewnątrzkomórkowego zjonizowanego wapnia w naczyniowych komórkach mięśni gładkich [91, 92]. Badania przeprowadzone przez Feldsteina i wsp. ukazały niezależną dodatnią korelację pomiędzy poziomem zjonizowanego wapnia, a ryzykiem wystąpienia modelu z brakiem spadku BP w nocy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez dializy [93].

Funkcja PTH w patogenezie nadciśnienia bez spadku BP w nocy może być związana z bezpośrednim wpływem na wydzielanie reniny [19]. Ponadto, u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc występowała podniesiona reakcja presyjna, jak to zostało ocenione w próbie z norepinefryną [19]. Aktywacja RAAS i zwiększona wrażliwość na norepinefrynę może przyczynić się do występowania nadciśnienia oraz uczulenia naczyń na czynniki presyjne [19].

### Inne hormony

Melatonina jest związana z regulacją BP [94]. Osoby, u których nie występuje spadek BP w nocy mają upośledzone nocne wydzielanie melatoniny w porównaniu do osób, u których występuje spadek BP w nocy [95]. Wpływ melatoniny na profil całodobowego BP może wynikać z jej bezpośredniego wpływu na tętnice obwodowe z powodu przeciwutleniającego charakteru melatoniny oraz jej interakcji z kompleksem kalmoduliny  $Ca^{2+}$  w komórkach mięśni gładkich i śródnabłonka, co obniża poziom  $Ca^{2+}$  [94]. Badania przeprowadzone przez Lusardiego i wsp. wykazały, że przyjmowanie egzogennej melatoniny może zmniejszyć BP [96]. Melatonina może zmieniać napięcie mięśniowe w AUN [71].

Regulacja BP jest także związana z kortyzolem i katecholaminami [97, 98]. Upośledzenie całodobowego rytmu BP zostało odnotowane u pacjentów z zespołem Cushinga i guzem chromochłonnym [93, 99, 100]. Badania przeprowadzone przez Krzyżanowska i wsp. wykazały korelację pomiędzy występowaniem niedoczynności przysadki, a nieprawidłowym całodobowym BP [101].

### Układ renina–angiotensyna–aldosteron

Wewnątrznerkowy RAAS jest hiperaktywny u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem tętniczym [102]. Stymulowanie RAAS powoduje zwiększone zatrzymanie sodu i wody. W konsekwencji, taka stymulacja zwiększa objętość krwi. Ponadto, gdy

**Tabela I.** Aktywność reniny w osoczu (PRA, *plasma renin activity*) u pacjentów wrażliwych na sól i odpornych na sól, poziomu aldosteronu w osoczu (PALD *plasma aldosterone*) i angiotensyny II w osoczu (PAngII) zostały zmierzone w ostatnim dniu etapów badań nad wysokim i niskim spożyciem soli. Stłumienie PRA, PALD, PAng II wywołane przez wysokie spożycie soli było słabsze u pacjentów WS. Zaadaptowano z [109]

	Wrażliwi na sól (N = 9)		Odporni na sól (N = 14)	
	Wysoki poziom soli	Niski poziom soli	Wysoki poziom soli	Niski poziom soli
PRA [ng/ml]	0,6 ± 0,2*	2,3 ± 0,9*	0,4 ± 0,2	3,0 ± 0,7
PALD [pg/ml]	70,3 ± 16,3*	252,2 ± 46,0*	55,0 ± 18,1	271,0 ± 51
PAng II [pg/ml]	42,8 ± 10,9	81,6 ± 17,0	40,1 ± 15,8	82,1 ± 14,6

\* p < 0,05

RAAS jest hiperaktywny, występuje wzrost oporności w naczyniach obwodowych [103]. Eksperymenty przeprowadzone głównie na szczurach wykazały, że podwyższony wewnątrzkomórkowy poziom sodu w neuronach aktywuje RAAS w mózgu [104]. Angiotensyna II podawana do tętnic kręgowych wywołuje aktywację współczulną i reakcję presyjną [105]. Westcott i wsp. uznają główną rolę aldosteronu w aktywacji ośrodkowego układu nerwowego, ale to odkrycie wymaga dalszych badań [49].

## Spożycie soli

Seria badań udowodniła istotność roli spożycia soli i zatrzymania sodu, jako czynników ryzyka nadciśnienia i obecnie uznawane jest to za wiedzę powszechną [106–108]. Na przestrzeni lat koncepcja wrażliwości na sól została ustalona w wyniku obserwowania różnorodnych reakcji na spożycie soli. Spowodowała ona podzielenie pacjentów na dwie grupy: wrażliwych na sól (WS) i odpornych na sól [109, 110]. Wrażliwość na sól została udowodniona, jako ważna również w przypadku nadciśnienia typu ze spadkiem BP w nocy i bez spadku w nocy [111]. Chociaż odkryty został wpływ spożycia soli na całodobowy rytm BP, dokładne mechanizmy nie są nadal jasne. W grupie pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym w reakcji na dietę z wysokim spożyciem soli (HSD, *high salt diet*) pacjenci wrażliwi na sól z zachowanym nocnym spadkiem BP stali się pacjentami bez spadku BP w nocy, czego nie zaobserwowano w grupie pacjentów odpornych na sól (OS) [111, 112]. Ponadto, w innym badaniu ograniczenie sodu znacznie zmniejszyło nocne BP wyłącznie w grupie wrażliwej na sól [111]. Potencjalne ścieżki modeli z brakiem spadku BP w nocy wywołanego spożyciem soli są następujące: zwiększona wydajność WUN, zmieniona funkcja nerek i zmniejszone hamowanie RAAS, upośledzona funkcja śródbłonna oraz czynniki sprzężenia genetycznego [113–115].

Badania oceniające korelację pomiędzy wysokim spożyciem soli a aktywacją WUN wykazały, iż stężenie norepinefryny w płazmie (PNEC, *plasma norepinephrine concentration*), pośredni wskaźnik aktywności WUN, było podwyższone i znacznie wyższe u pacjentów WS w porównaniu z osobami odpornymi na sól [79]. W obliczu wzrostu PNEC, nocne wpływy rozbudzenia WUN mogą być także zwiększone przez niedostateczne wydzielanie noradrenaliny w moczu, które u pacjentów WS przyjmujących HSD pozostaje niezmiennie podczas nocy, a zwiększone w porze dnia [112]. Spożycie soli wpływa na RAAS i hemodynamikę nerkową [112].

W tabeli I ukazano, że poziom aldosteronu w płazmie i stłumienie aktywności reniny w płazmie było niższe w grupie WS niż w grupie OS [109].

Badanie przeprowadzone w dużej grupie Afrykańczyków ukazało dodatnią korelację pomiędzy wydzieleniem się sodu w moczu w nocy, a poziomem nocnego skurczowego obniżenia BP [116]. Zmniejszona zdolność do wydzielania sodu, która miała miejsce u pacjentów WS, połączona z HSD wywołała przeciążenie sodem podczas dnia i spowodowała stępiony spadek BP w nocy [59]. Nocny wzrost BP stanowił mechanizm kompensacyjny, który zwiększył ciśnienie natriurezy [79]. Ponadto, pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem i modelem bez spadku BP w nocy w trakcie leczenia hydrochlorothiazidem, lekiem zwiększającym wydzielanie sodu w moczu, wykazywali znaczne obniżenie zarówno nocnego skurczowego BP, jak i rozkurczowego BP, podczas gdy efekt ten nie był zaobserwowany u osób ze spadkiem BP w nocy [117]. Badanie przeprowadzone nad polimorfizmem G927R substratu 1 receptora insuliny może pomóc w zrozumieniu związku pomiędzy HSD, WS i brakiem spadku BP w nocy u niektórych pacjentów [115].

U heterozygotycznych nosicieli G927R IRS-1, wysokie spożycie soli w dzień spowodowało znaczny wzrost poziomu insuliny i insulinooporności [115]. Obydwa mechanizmy zostały uznane, jako niezależ-

ne prognozy i czynniki ryzyka braku adekwatnego nocnego spadku BP [68, 69]. Ponadto, tak jak przewidywano u heterozygotycznych nosicieli, podczas przyjmowania HSD częściej rozwijało się nadciśnienie bez spadku BP w nocy [115].

## Przewlekła choroba nerek

Istnieje wiele badań, w których nerki opisane są, jako organ istotny w regulacji BP, a ich rola w patomechanizmie rozwoju nadciśnienia jest kluczowa [118–120]. Według *National Kidney Foundation* (NKF), zwiększony poziom BP może być konsekwencją lub przyczyną przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) definiowanej, jako obecność przez 3 miesiące lub dłużej, przynajmniej jednego z następujących kryteriów: uszkodzenia nerek lub/i  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [121]. Pośród 264 pacjentów z CKD biorących udział w badaniu przeprowadzonym przez Fedecostante i wsp., prawie wszyscy (97,8%) mieli nadciśnienie [122]. Badanie to pokazało także związek pomiędzy występowaniem CKD, a modelem nadciśnienia z brakiem spadku BP w nocy. Wskazało, iż CKD miało bezpośredni wpływ na całodobowy profil BP [122]. Odkrycie to było zgodne z wcześniejszym badaniem przeprowadzonym przez Farmera i wsp., który odnotował częstszą przewagą braku spadku BP w nocy u osób z CKD, niż u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem [123]. Występowały także związki pomiędzy pogorszeniem funkcji nerek, a wzrostem modelu z brakiem spadku BP w nocy [123]. Nadciśnienie tętnicze jest także powszechne u pacjentów po transplantacji nerek (dotyka 60–80% z nich) [124]. Silnym wyznacznikiem modelu nadciśnienia bez spadku BP w nocy u tych pacjentów jest wskaźnik oporu nerkowego w badaniu Dopplera [125].

Wrażliwość na sól (kontrolowana przez nerki) jest potencjalnym mechanizmem wywołującym model nadciśnienia bez spadku BP w nocy [126]. Wysoka wrażliwość na sól była odpowiedzialna za zmniejszony spadek BP w nadciśnieniu pierwotnym, a ograniczenie spożycia soli zmieniło model bez spadku BP w nocy na model ze spadkiem [111, 127]. Według badania przeprowadzonego przez Fujii i wsp. w typie nadciśnienia bez spadku BP w nocy i wrażliwością na sól, zostaje zakłócony całodobowy rytm natriurezy [77]. Kimura i wsp. zasugerowali, że zarówno spadek wydzielania sodu w nerkach u pacjentów z CKD oraz nadciśnienie przy BP wrażliwym na sól miały wpływ na zmiany całodobowe BP [128].

Związek pomiędzy CKD a nadciśnieniem może być powiązany z aktywnością układu renina–angioten-

syna [129]. Aldosteron jest związany z nadciśnieniem poprzez swój wpływ na wzrost BP, zwłóknienie serca i uszkodzenie naczyń [130].

Zmiany metaboliczne w CKD są przyczyną zwapnienia ścian tętnic i są związane ze zwiększoną miażdżycą tętnic [124]. W rezultacie, obserwuje się sztywność tętnic, co prowadzi do rozwoju wysokiego BP [9].

## Zaburzenia snu

W kilku badaniach wykazano, że sen wysokiej jakości jest sugerowany jako kluczowy dla modelu ze spadkiem BP w nocy [131]. Zmiany nocnego BP pozostają w bliskim związku z fazami snu [132]. Wiele lat temu Portaluppi i wsp. dokonali dogłębnej analizy tej kwestii w osobnym badaniu [132]. Najwyższa redukcja nocnego BP występowała w fazie najgłębszego snu, co odpowiada 3 i 4 fazie snu charakteryzującymi się wolnymi ruchami gałek ocznych, podczas gdy w 1 i 2 fazie NREM oraz fazie snu, w której występują szybkie ruchy gałek ocznych (REM, *rapid eye movement*) BP było znacznie wyższe [16, 132]. Ośrodkowe kierowanie mechanizmem oddychania oraz oscylacje oddychania były również bezpośrednio związane z nocnymi zmianami BP [132]. W trakcie głębokiego snu NREM oddychanie staje się regularne i obserwuje się spadek BP i tętna [132]. Nieregularne oddychanie, okresy bezdechu, hiperkapnia, spadek saturacji tlenem są charakterystyczne dla 1 i 2 fazy snu NREM i REM, co powoduje pobudzenie i wzrost BP [132, 133]. Szczegółowe badania nad tymi mechanizmami może stanowić klucz do zrozumienia związku pomiędzy kilkoma zakłóceniami snu oraz modelu z brakiem spadku BP w nocy.

## Poziom stresu i jakość snu

Niektóre badania ukazały związki pomiędzy słabą jakością snu i upośledzonym rytmem całodobowego BP [79, 134]. Inne ukazały, że zakłócenia snu zwiększają aktywność WUN i mogą powodować stępiony spadek nocnego BP [135]. Odnotowano przyczynianie się zaburzeń lękowych związanych ze stresem do obniżonej jakości snu [79]. Badanie pacjentów cierpiących na zaburzenia związane ze stresem porażkowym wykazało związek pomiędzy występowaniem i ciężkością tego zaburzenia, a brakiem spadku BP w nocy [136]. Obiecujące wyniki uzyskano w chińskim badaniu kohortowym, gdzie zestawiono odpowiednie skale oceny stresu i jakości snu [Skala Postrzeganego Stresu (PSS) i Kwestionariusz Jakości Snu Pittsburgh (PSQI)] oraz typ nocnego BP [79]. Proporcja osób bez spadku BP w nocy, poziom

norepinefryny i epinefryny były wyższe u pacjentów z wyższymi wynikami PQSI i PSS, co potwierdziło, że stres i słaba jakość snu mogą być wiarygodnymi czynnikami stanu nadciśnienia z brakiem spadku BP w nocy. pomimo tego, iż pozostają na tym polu kontrowersje [137]. Łagodny przerost gruczołu krokowego, stan, w którym występują zakłócenia snu i oddawanie moczu w nocy, pozostają również w związku z modelem bez spadku BP w nocy [138]. Jednakże, w tym scenariuszu klinicznym, głównie nocne oddawanie moczu, a następnie wzrost wydzielania wazopresyny argininowej może mieć bezpośredni wpływ na wahanie nocnego BP [139].

### Obturacyjny bezdech senny

Obturacyjny bezdech senny (OBS) jest powszechnym zaburzeniem charakteryzującym się powtarzającą się zapaścią górnych dróg oddechowych w trakcie snu, czego wynikiem są nawracające epizody bezdechu. Nawet łagodny OBS może objawiać się przejściową hipoksemią i hiperkapnią, zaburzeniem regularnego snu, zwiększoną wydajnością WUN oraz wahaniami BP wewnątrz klatki piersiowej. Upośledzony spadek nocnego BP został odnotowany u 48–84% pacjentów z OBS i był związany z ciężkością OBS [140, 141]. Ostatnie badania wykazały również 3% wzrost średniego BP tętniczego na wzrost o 1 jednostkę wskaźnika desaturacji tlenowej (liczba saturacji tlenowych > 3% na godzinę szacowanego czasu snu) [142]. Główne czynniki w przypadku chronicznie zwiększonego BP to: hipoksemia i wydajność WUN [74, 93, 142]. Ponadto, skutki te utrzymują się nawet po usunięciu czynnika hipoksemicznego z powodu zmienionej kontroli autonomicznej [143]. Potencjalny mechanizm tłumaczący utrzymywanie się tych skutków obejmuje nieprawidłową funkcję odruchu baroreceptora oraz upośledzoną wrażliwość odruchów na bodźce chemiczne [20, 21, 144]. Chen i wsp. zasugerowali rolę endoteliny (ET) w aktywności pobudzonych odruchów na bodźce chemiczne wywołane hipoksemią. Badania funkcjonalne odkryły chemiczne działanie pobudzające ET [145]. Przewlekła hipoksemia zwiększa objawianie się receptora ET A i preproendoteliny w kłębku szyjnym, a tym samym zwiększa aktywność chemoreceptorów [146]. Zmiany w średnim BP od bezdechu do okresów wentylacji pozostają w odwrotnej korelacji do wieku [16]. Tłumaczy to, dlaczego ciężki element bezdechu w OBS jest odpowiedzialny za brak spadku BP w nocy wyłącznie u młodych pacjentów, podczas gdy zaburzenia snu są jaśniejsze u osób, u których jest brak spadku BP w nocy i cierpiących na OBS [86].

Wolf i wsp. omówili kilka czynników mających miejsce w przypadku występowania modelu z bra-

kiem spadku BP w nocy: upośledzona wazodylatacja uzależniona od śródbłonna, przytępienie wytwarzanie tlenku azotu, stres tlenowy, zwiększone stężenie asymetrycznej dimetyloargininy w plazmie, zwiększone poziomy L-selektyny, cząsteczka 1 adhezji komórkowej naczyń, cząsteczka 1 wewnątrzkomórkowej adhezji oraz zapalenie niskiego stopnia [147]. Badania pokazują, że terapia ciągłego dodatniego BP dróg powietrznych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) i boczna faryngoplastyka redukują nocne BP i znacznie zwiększają występowanie modelu ze spadkiem BP w nocy u pacjentów z OBS [148–150]. Procedury leczenia ukazują ważność OBS w wyzwalaniu rozwoju modelu z brakiem występowania spadku BP w nocy.

### Starzenie się

Wiek jest następnym czynnikiem omawianym w kontekście występowania nadciśnienia bez spadku BP w nocy. Staessen i wsp. opublikowali analizę, która pokazała, że liczba osób z brakiem spadku ciśnienia w nocy zwiększa się z wiekiem [151]. U pacjentów w podeszłym wieku, całodobowy rytm snu i czuwania zmienia się z powodu doświadczania mniejszej ilości snu wolnofalowego, a częściej występujących okresów czuwania [152]. Występowanie nadciśnienia bez spadku BP w nocy u pacjentów w podeszłym wieku może być także spowodowane zmniejszoną aktywnością nerwów współczulnych oraz upośledzoną równowagą pomiędzy aktywnością nerwów współczulnych i przywspółczulnych [135]. Kohara i wsp. zasugerowali, że miażdżycza tętnic może mieć udział w osłabieniu AUN [153]. Ponadto, badanie przeprowadzone z pacjentami z OBS ukazało, iż występowanie modelu bez spadku BP w nocy w grupie pacjentów w podeszłym wieku utrzymywało się na wyższym poziomie niż w grupie młodszej [86].

### Wnioski

Wiele różnych czynników bierze udział w rozwoju nadciśnienia. Jego patogeneza związana jest ze zmianą w aktywacji AUN na przykład zakłóceniem równowagi współczulnej i przywspółczulnej oraz zmianami w układzie hormonalnym. Czynniki ryzyka dla rozwoju nadciśnienia to: podeszły wiek, otyłość, cukrzyca, przewlekła choroba nerek i obturacyjny bezdech senny. Korelują one również z występowaniem całodobowego rytmu BP bez spadku w nocy. Innym ważnym czynnikiem jest zbyt silna reakcja na spożycie soli. Podział nadciśnienia na typ ze spadkiem i brakiem spadku BP w nocy jest istotny klinicznie.



Osoby, u których nie występuje spadek BP w nocy są narażone na większe prawdopodobieństwo zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym i mają gorsze ogólne rokowanie. Dokładny mechanizm upośledzenia całodobowego modelu BP nie jest w pełni zrozumiany i z racji jego znaczenia w związku z podwyższonym ryzykiem ogólnym potrzebne są dalsze badania.

## Pismienictwo

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013; 31(7): 1281–1357, doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc).
- 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/).
- 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/).
- Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. 2014; 100(4): 317–323, doi: [10.1136/heartjnl-2013-304111](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304111), indexed in Pubmed: [23813846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813846/).
- Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7(6): 599–605, doi: [10.1586/erc.09.35](https://doi.org/10.1586/erc.09.35), indexed in Pubmed: [19505275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19505275/).
- European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013: 193–278.
- Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006; 354(22): 2368–2374, doi: [10.1056/NEJMra060433](https://doi.org/10.1056/NEJMra060433), indexed in Pubmed: [16738273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16738273/).
- Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C. Ambulatory blood pressure for cardiovascular risk stratification. *Circulation*. 2007; 115(16): 2091–2093, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697086](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697086), indexed in Pubmed: [17452617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452617/).
- Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, et al. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2002; 15(2 Pt 1): 111–118, indexed in Pubmed: [11863245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11863245/).
- Shaw E, Tofler GH. Circadian rhythm and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2009; 11(4): 289–295, indexed in Pubmed: [19500492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19500492/).
- Biaggioni I. Circadian clocks, autonomic rhythms, and blood pressure dipping. *Hypertension*. 2008; 52(5): 797–798, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117234](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117234), indexed in Pubmed: [18779437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18779437/).
- Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, et al. Nocturnal blood pressure dipping in the hypertension of autonomic failure. *Hypertension*. 2009; 53(2): 363–369, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124552](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124552), indexed in Pubmed: [19047577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047577/).
- Hojo Y, Noma S, Ohki T, et al. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens*. 1997; 11(10): 665–671, indexed in Pubmed: [9400909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400909/).
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension*. 2008; 52(5): 925–931, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116368](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116368), indexed in Pubmed: [18779438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18779438/).
- Arita M, Minami E, Nakamura C, et al. Role of the sympathetic nervous system in the nocturnal fall in blood pressure. *Hypertens Res*. 1996; 19(3): 195–200, indexed in Pubmed: [8891748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8891748/).
- Tun Y, Okabe S, Hida W, et al. Nocturnal blood pressure during apnoeic and ventilatory periods in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1999; 14(6): 1271–1277, indexed in Pubmed: [10624754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10624754/).
- 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/).
- Tutal E, Sayın B, Ertugrul DT, et al. Is there a link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013; 6: 71–77, doi: [10.2147/IJNRD.S41384](https://doi.org/10.2147/IJNRD.S41384), indexed in Pubmed: [23662072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23662072/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- Omboni S, Smit AA, van Lieshout JJ, et al. Mechanisms underlying the impairment in orthostatic tolerance after nocturnal recumbency in patients with autonomic failure. *Clin Sci (Lond)*. 2001; 101(6): 609–618, indexed in Pubmed: [11724647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11724647/).
- Mann S, Altman DG, Raftery EB, et al. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation*. 1983; 68(3): 477–483, indexed in Pubmed: [6872160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6872160/).
- Yucha CB. Use of microneurography to evaluate sympathetic activity in hypertension: a brief review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2000; 25(1): 55–63, indexed in Pubmed: [10832510](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10832510/).
- Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, et al. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice. *Acta Physiol Scand*. 2003; 177(3): 275–284, doi: [10.1046/j.1365-201X.2003.01089.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01089.x), indexed in Pubmed: [12608997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12608997/).
- Lee J, Matsumura K, Yamakoshi T, et al. Validation of normalized pulse volume in the outer ear as a simple measure of sympathetic activity using warm and cold pressor tests: towards applications in ambulatory monitoring. *Physiol Meas*. 2013; 34(3): 359–375, doi: [10.1088/0967-3334/34/3/359](https://doi.org/10.1088/0967-3334/34/3/359), indexed in Pubmed: [23442846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23442846/).
- Bosch JA, Veerman ECI, de Geus EJ, et al.  $\alpha$ -Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36(4): 449–453, doi: [10.1016/j.psychneu.2010.12.019](https://doi.org/10.1016/j.psychneu.2010.12.019), indexed in Pubmed: [21295411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295411/).
- Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans. *Am J Physiol*. 1984; 247(1 Pt 1): E21–E28, indexed in Pubmed: [6742187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6742187/).

29. Esler M. The sympathetic system and hypertension\*1. *Am J Hypertens.* 2000; 13(6): 99–105, doi: [10.1016/s0895-7061\(00\)00225-9](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(00)00225-9).
30. Esler M, Kaye D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35(7 Suppl 4): S1–S7, indexed in Pubmed: [11346214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11346214/).
31. Esler M. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp Physiol.* 2011; 96(7): 611–622, doi: [10.1113/expphysiol.2010.052332](https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.052332), indexed in Pubmed: [21551268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551268/).
32. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci.* 2011; 161(1-2): 46–48, doi: [10.1016/j.autneu.2011.02.004](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2011.02.004), indexed in Pubmed: [21393070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21393070/).
33. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, et al. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol.* 1999; 519 Pt 1: 1–10, indexed in Pubmed: [10432334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10432334/).
34. Briassoulis A, Silver A, Yano Y, et al. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014; 16(2): 141–148, doi: [10.1111/jch.12258](https://doi.org/10.1111/jch.12258), indexed in Pubmed: [24588814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24588814/).
35. Hossain P, Kavar 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/).
36. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, et al. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med.* 1987; 16(2): 235–251, indexed in Pubmed: [3588564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3588564/).
37. Kang YS. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. *Electrolyte Blood Press.* 2013; 11(2): 46–52, doi: [10.5049/EBP.2013.11.2.46](https://doi.org/10.5049/EBP.2013.11.2.46), indexed in Pubmed: [24627704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24627704/).
38. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem.* 2010; 285(23): 17271–17276, doi: [10.1074/jbc.R110.113175](https://doi.org/10.1074/jbc.R110.113175), indexed in Pubmed: [20348094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20348094/).
39. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010; 33(5): 386–393, doi: [10.1038/hr.2010.9](https://doi.org/10.1038/hr.2010.9), indexed in Pubmed: [20442753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20442753/).
40. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int.* 2013; 30(1-2): 17–30, doi: [10.3109/07420528.2012.715872](https://doi.org/10.3109/07420528.2012.715872), indexed in Pubmed: [23002916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002916/).
41. Kanbay M, Turgut F, Uyar ME, et al. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2008; 30(7): 585–597, doi: [10.1080/10641960802251974](https://doi.org/10.1080/10641960802251974), indexed in Pubmed: [18855262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18855262/).
42. Carter R, Watenpaugh DE. Obesity and obstructive sleep apnea: or is it OSA and obesity? *Pathophysiology.* 2008; 15(2): 71–77, doi: [10.1016/j.pathophys.2008.04.009](https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2008.04.009), indexed in Pubmed: [18573643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18573643/).
43. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension.* 1995; 25(4 Pt 1): 560–563, indexed in Pubmed: [7721398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7721398/).
44. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 1989; 2(3 Pt 2): 125S–132S, indexed in Pubmed: [2647103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2647103/).
45. Ruano M, Silvestre V, Castro R, et al. Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis. *Obes Surg.* 2005; 15(5): 670–676, doi: [10.1381/0960892053923734](https://doi.org/10.1381/0960892053923734), indexed in Pubmed: [15946459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15946459/).
46. Martyn JA, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology.* 2008; 109(1): 137–148, doi: [10.1097/ALN.0b013e3181799d45](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181799d45), indexed in Pubmed: [18580184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580184/).
47. de Courten M, Zimmet P, Hodge A, et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the, metabolic syndrome? *Diabet Med.* 1997; 14(3): 200–208, doi: [10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199703\)14:3<200::AID-DIA336>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199703)14:3<200::AID-DIA336>3.0.CO;2-V), indexed in Pubmed: [9088768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9088768/).
48. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Angiotensin II and sympathetic activity in sodium-restricted essential hypertension. *Hypertension.* 1995; 25(4 Pt 1): 595–601, indexed in Pubmed: [7721403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7721403/).
49. Westcott KV, Huang BS, Leenen FHH. Brain renin-angiotensin-aldosterone system and ventricular remodeling after myocardial infarct: a review. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009; 87(12): 979–988, doi: [10.1139/Y09-067](https://doi.org/10.1139/Y09-067), indexed in Pubmed: [20029534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20029534/).
50. Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Fatty acids enhance vascular alpha-adrenergic sensitivity. *Hypertension.* 1995; 25(4 Pt 2): 774–778, indexed in Pubmed: [7721431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7721431/).
51. 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).
52. 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/).
53. 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/).
54. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev.* 2006; 27(7): 710–718, doi: [10.1210/er.2006-0040](https://doi.org/10.1210/er.2006-0040), indexed in Pubmed: [17122358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17122358/).
55. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control—its infinite gain! *Hypertension.* 1990; 16(6): 725–730, indexed in Pubmed: [2246039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2246039/).
56. Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, et al. Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2000; 33(6): 605–618, indexed in Pubmed: [10829088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10829088/).
57. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *Am J Hypertens.* 1997; 10(5 Pt 2): 49S–55S, indexed in Pubmed: [9160781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9160781/).
58. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J.* 2001; 15(14): 2727–2729, doi: [10.1096/fj.01-0457fj](https://doi.org/10.1096/fj.01-0457fj), indexed in Pubmed: [11606482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11606482/).
59. Sanai T, Kimura G. Renal function reserve and sodium sensitivity in essential hypertension. *J Lab Clin Med.* 1996; 128(1): 89–97, indexed in Pubmed: [8759940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8759940/).
60. Wynne K, Stanley S, McGowan B, et al. Appetite control. *J Endocrinol.* 2005; 184(2): 291–318, doi: [10.1677/joc.1.05866](https://doi.org/10.1677/joc.1.05866), indexed in Pubmed: [15684339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15684339/).
61. Hall JE, da Silva AA, Brandon E, et al. Pathophysiology of obesity hypertension and target organ injury. In: Lip GYP, Hall J, ed. *Comprehensive Hypertension*. Elsevier, New York 2007: 447–468.
62. da Silva AA, do Carmo J, Dubinon J, et al. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2009; 11(3): 206–211, indexed in Pubmed: [19442330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19442330/).

63. Cone RD. Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocr Rev.* 2006; 27(7): 736–749, doi: [10.1210/er.2006-0034](https://doi.org/10.1210/er.2006-0034), indexed in Pubmed: [17077189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17077189/).
64. da Silva AA, do Carmo JM, Kanyicska B, et al. Endogenous melanocortin system activity contributes to the elevated arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2008; 51(4): 884–890, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.100636](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.100636), indexed in Pubmed: [18285617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18285617/).
65. da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE. Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. *Hypertension.* 2004; 43(6): 1312–1317, doi: [10.1161/01.HYP.0000128421.23499.b9](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000128421.23499.b9), indexed in Pubmed: [15123576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15123576/).
66. Banskota NK, Taub R, Zellner K, et al. Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells by insulin and IGF-I. *Diabetes.* 1989; 38(1): 123–129, indexed in Pubmed: [2521209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2521209/).
67. 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/).
68. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens.* 2010; 23(11): 1170–1178, doi: [10.1038/ajh.2010.172](https://doi.org/10.1038/ajh.2010.172), indexed in Pubmed: [20706196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20706196/).
69. Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, et al. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension.* 1999; 33(4): 1008–1012, indexed in Pubmed: [10205239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10205239/).
70. 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/).
71. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Is the nocturnal fall in blood pressure reduced in essential hypertensive patients with metabolic syndrome? *Blood Press.* 2004; 13(4): 230–235, indexed in Pubmed: [15581337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15581337/).
72. Tartan Z, Uyarel H, Kasikcioglu H, et al. Metabolic syndrome as a predictor of non-dipping hypertension. *Tohoku J Exp Med.* 2006; 210(1): 57–66, indexed in Pubmed: [16960346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16960346/).
73. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler.* 2014; 26(6): 296–309, doi: [10.1016/j.arteri.2014.07.003](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2014.07.003), indexed in Pubmed: [25438971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25438971/).
74. Kanbay M, Turgut F, Karakurt F, et al. Relation between serum thyroid hormone and 'nondipper' circadian blood pressure variability. *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30(6): 416–420, doi: [10.1159/000110082](https://doi.org/10.1159/000110082), indexed in Pubmed: [17960070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17960070/).
75. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid.* 1996; 6(5): 505–512, doi: [10.1089/thy.1996.6.505](https://doi.org/10.1089/thy.1996.6.505), indexed in Pubmed: [8936680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8936680/).
76. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg.* 1997; 85(4): 734–738, indexed in Pubmed: [9322448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9322448/).
77. Giannattasio C, Mangoni A, Failla M, et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1996; 124(2): 249–260, doi: [10.1016/0021-9150\(96\)05834-0](https://doi.org/10.1016/0021-9150(96)05834-0).
78. Ghetti Fd, Lacerda RP, Werneck FZ, et al. [Impairment of muscle vasodilation during mental stress in women with subclinical hypothyroidism]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(7): 750–757, indexed in Pubmed: [25372585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25372585/).
79. Huang Y, Mai W, Cai X, et al. Poor sleep quality, stress status, and sympathetic nervous system activation in nondipping hypertension. *Blood Press Monit.* 2011; 16(3): 117–123, doi: [10.1097/MBP.0b013e328346a8b4](https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e328346a8b4), indexed in Pubmed: [21562453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562453/).
80. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000; 132(4): 270–278, indexed in Pubmed: [10681281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10681281/).
81. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, et al. Low Free-Thyroxine Levels are a Risk Factor for Subclinical Atherosclerosis in Euthyroid Hyperlipidemic Patients. *European Journal of Cardiovascular Risk.* 1999; 6(5): 327–331, doi: [10.1177/204748739900600510](https://doi.org/10.1177/204748739900600510).
82. Iqbal A, Figenschau Y, Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: The Tromsø study. *J Hum Hypertens.* 2006; 20(12): 932–936, doi: [10.1038/sj.jhh.1002091](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002091), indexed in Pubmed: [17024137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17024137/).
83. 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/).
84. 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/).
85. 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).
86. Sasaki N, Ozono R, Yamauchi R, et al. Age-related differences in the mechanism of nondipping among patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Hypertens.* 2012; 34(4): 270–277, doi: [10.3109/10641963.2012.681083](https://doi.org/10.3109/10641963.2012.681083), indexed in Pubmed: [22559060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559060/).
87. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002; 143(4): 718–724, indexed in Pubmed: [11923811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11923811/).
88. Kanbay M, Isik B, Akcay A, et al. Relation between serum calcium, phosphate, parathyroid hormone and 'nondipper' circadian blood pressure variability profile in patients with normal renal function. *Am J Nephrol.* 2007; 27(5): 516–521, doi: [10.1159/000107489](https://doi.org/10.1159/000107489), indexed in Pubmed: [17703091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17703091/).
89. Brickman AS, Nyby MD. Parathyroid disease and hypertension. In: Laragh J.L., Brenner B.M. (eds.). *Hypertension.* 2nd edn. Raven Press, New York. ; 1995: 89–98.
90. Fliser D, Franek E, Fode P, et al. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12(5): 933–938, indexed in Pubmed: [9175045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9175045/).
91. Kawashima H. Parathyroid hormone causes a transient rise in intracellular ionized calcium in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 166(2): 709–714, indexed in Pubmed: [2154216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2154216/).
92. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, et al. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens.* 1986; 2(4): 360–370, indexed in Pubmed: [3543230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3543230/).
93. Feldstein C, Akopian M, Olivieri AO, et al. Association between nondipper behavior and serum calcium in hypertensive patients with mild-to-moderate chronic renal dysfunction. *Clin Exp Hypertens.* 2012; 34(6): 417–423,

- doi: [10.3109/10641963.2012.665541](https://doi.org/10.3109/10641963.2012.665541), indexed in Pubmed: [22471782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22471782/).
94. Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(10): 17920–17937, doi: [10.3390/ijms151017920](https://doi.org/10.3390/ijms151017920), indexed in Pubmed: [25299692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299692/).
95. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press*. 2003; 12(1): 19–24, indexed in Pubmed: [12699131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699131/).
96. Lusardi P, Preti P, Savino S, et al. Effect of bedtime melatonin ingestion on blood pressure of normotensive subjects. *Blood Press Monit*. 1997; 2: 99–103.
97. Gorman LS. The adrenal gland: common disease states and suspected new applications. *Clin Lab Sci*. 2013; 26(2): 118–125, indexed in Pubmed: [23772480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23772480/).
98. Iaccarino G, Cipolletta E, Fiorillo A, et al. Beta(2)-adrenergic receptor gene delivery to the endothelium corrects impaired adrenergic vasorelaxation in hypertension. *Circulation*. 2002; 106(3): 349–355, indexed in Pubmed: [12119252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12119252/).
99. Zacharieva S, Orbetzova M, Stoynev A, et al. Circadian blood pressure profile in patients with Cushing's syndrome before and after treatment. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27(10): 924–930, doi: [10.1007/BF03347534](https://doi.org/10.1007/BF03347534), indexed in Pubmed: [15762039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15762039/).
100. Imai Y, Abe K, Miura Y, et al. Hypertensive episodes and circadian fluctuations of blood pressure in patients with pheochromocytoma: studies by long-term blood pressure monitoring based on a volume-oscillometric method. *J Hypertens*. 1988; 6(1): 9–15, indexed in Pubmed: [3351298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3351298/).
101. Krzyzanowska K, Schnack C, Mittermayer F, et al. High prevalence of abnormal circadian blood pressure regulation and impaired glucose tolerance in adults with hypopituitarism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113(8): 430–434, doi: [10.1055/s-2005-865772](https://doi.org/10.1055/s-2005-865772), indexed in Pubmed: [16151976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151976/).
102. Admiraal PJ, Derckx FH, Danser AH, et al. Intrarenal de novo production of angiotensin I in subjects with renal artery stenosis. *Hypertension*. 1990; 16(5): 555–563, indexed in Pubmed: [2228156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2228156/).
103. Makaritsis KP, Liakopoulos V, Leivaditis K, et al. Adaptation of renal function in heart failure. *Ren Fail*. 2006; 28(7): 527–535, doi: [10.1080/08860220600839522](https://doi.org/10.1080/08860220600839522), indexed in Pubmed: [17050233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050233/).
104. Takahashi H, Yoshika M, Komiyama Y, et al. The central mechanism underlying hypertension: a review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain. *Hypertens Res*. 2011; 34(11): 1147–1160, doi: [10.1038/hr.2011.105](https://doi.org/10.1038/hr.2011.105), indexed in Pubmed: [21814209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21814209/).
105. 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/).
106. 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/).
107. 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/).
108. 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/).
109. 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/).
110. 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/).
111. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1997; 96(6): 1859–1862, indexed in Pubmed: [9323073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9323073/).
112. Okuguchi T, Osanai T, Kamada T, et al. Significance of sympathetic nervous system in sodium-induced nocturnal hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17(7): 947–957, indexed in Pubmed: [10419068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419068/).
113. 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/).
114. Higashi Y, Oshima T, Watanabe M, et al. Renal response to L-arginine in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1996; 27(3 Pt 2): 643–648, indexed in Pubmed: [8613217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8613217/).
115. Dziwura J, Bińczak-Kuleta A, Miazgowski T, et al. The associations between G972R polymorphism of the IRS-1 gene, insulin resistance, salt sensitivity and non-dipper hypertension. *Hypertens Res*. 2011; 34(10): 1082–1086, doi: [10.1038/hr.2011.80](https://doi.org/10.1038/hr.2011.80), indexed in Pubmed: [21677657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677657/).
116. Bankir L, Bochud M, Maillard M, et al. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension*. 2008; 51(4): 891–898, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.105510](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.107.105510), indexed in Pubmed: [18316653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18316653/).
117. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1999; 100(15): 1635–1638, indexed in Pubmed: [10517735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10517735/).
118. Guyton AC. Dominant role of the kidneys and accessory role of whole-body autoregulation in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens*. 1989; 2(7): 575–585, indexed in Pubmed: [2667575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2667575/).
119. Coffman TM, Crowley SD. Kidney in hypertension: guyton redux. *Hypertension*. 2008; 51(4): 811–816, doi: [10.1161/HYPERTENSIONA-HA.105.063636](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.105.063636), indexed in Pubmed: [18332286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18332286/).
120. Dorrington KL, Pandit JJ. The obligatory role of the kidney in long-term arterial blood pressure control: extending Guyton's model of the circulation. *Anaesthesia*. 2009; 64(11): 1218–1228, doi: [10.1111/j.1365-2044.2009.06052.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2009.06052.x), indexed in Pubmed: [19825058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825058/).
121. Eknayan G. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1): S1–S266, indexed in Pubmed: [11904577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904577/).
122. Fedecostante M, Spannella F, Cola G, et al. Chronic kidney disease is characterized by. *PLoS One*. 2014; 9(1): e86155, doi: [10.1371/journal.pone.0086155](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086155), indexed in Pubmed: [24465931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24465931/).
123. Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, et al. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(11): 2301–2307, indexed in Pubmed: [9394315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9394315/).
124. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, et al. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*.

- 2008; 23(2): 586–593, doi: [10.1093/ndt/gfm660](https://doi.org/10.1093/ndt/gfm660), indexed in Pubmed: [17933842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17933842/).
125. Sezer S, Karakan S, Çolak T, et al. Nocturnal nondipping hypertension is related to dyslipidemia and increased renal resistivity index in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2011; 43(2): 530–532, doi: [10.1016/j.transproceed.2011.01.013](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.013), indexed in Pubmed: [21440752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21440752/).
126. Kimura G. Glomerular function reserve and sodium sensitivity. *Clin Exp Nephrol.* 2005; 9(2): 102–113, doi: [10.1007/s10157-005-0353-z](https://doi.org/10.1007/s10157-005-0353-z), indexed in Pubmed: [15980943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15980943/).
127. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, et al. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension.* 1996; 28(1): 139–142, indexed in Pubmed: [8675254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8675254/).
128. Kimura G. Kidney and Circadian Blood Pressure Rhythm. *Hypertension.* 2008; 51(4): 827–828, doi: [10.1161/hypertensionaha.108.110213](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.108.110213).
129. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev.* 2007; 59(3): 251–287, doi: [10.1124/pr.59.3.3](https://doi.org/10.1124/pr.59.3.3), indexed in Pubmed: [17878513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17878513/).
130. Schiffrin EL. Effects of Aldosterone on the Vasculature. *Hypertension.* 2006; 47(3): 312–318, doi: [10.1161/01.hyp.0000201443.63240.a7](https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000201443.63240.a7).
131. Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med.* 2007; 65(4): 127–131, indexed in Pubmed: [17452760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452760/).
132. Portaluppi F, Cortelli P, Provini F, et al. Alterations of sleep and circadian blood pressure profile. *Blood Press Monit.* 1997; 2(6): 301–313, indexed in Pubmed: [10234133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10234133/).
133. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118(5): 909–939, doi: [10.1164/arrd.1978.118.5.909](https://doi.org/10.1164/arrd.1978.118.5.909), indexed in Pubmed: [216294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/216294/).
134. Erden I, Erden EC, Ozhan H, et al. Poor-quality sleep score is an independent predictor of nondipping hypertension. *Blood Press Monit.* 2010; 15(4): 184–187, doi: [10.1097/MBP.0b013e32833a23a0](https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e32833a23a0), indexed in Pubmed: [20639701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20639701/).
135. Abate G, D'Andrea L, Battestini M, et al. Autonomic nervous activity in elderly dipper and non-dipper patients with essential hypertension. *Aging (Milano).* 1997; 9(6): 408–414, indexed in Pubmed: [9553619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9553619/).
136. Mellman TA, Brown DD, Jenifer ES, et al. Posttraumatic stress disorder and nocturnal blood pressure dipping in young adult African Americans. *Psychosom Med.* 2009; 71(6): 627–630, doi: [10.1097/PSY.0b013e3181a54341](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a54341), indexed in Pubmed: [19483123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19483123/).
137. Grassi G, Trevano FQ, Seravalle G, et al. Baroreflex function in hypertension: consequences for antihypertensive therapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006; 48(6): 407–415, doi: [10.1016/j.pcad.2006.03.002](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2006.03.002), indexed in Pubmed: [16714160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16714160/).
138. Turgut F, Bayrak O, Kanbay M, et al. Circadian rhythm of blood pressure in patients with benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol.* 2008; 42(1): 47–52, doi: [10.1080/00365590701520008](https://doi.org/10.1080/00365590701520008), indexed in Pubmed: [17853012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17853012/).
139. Natsume O. A clinical investigation of nocturnal polyuria in patients with nocturia: a diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. *J Urol.* 2006; 176(2): 660–664, doi: [10.1016/j.juro.2006.03.028](https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.03.028), indexed in Pubmed: [16813917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813917/).
140. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, et al. Blood pressure. *Sleep.* 1996; 19(5): 382–387, indexed in Pubmed: [8843529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8843529/).
141. Nabe B, Lies A, Pankow W, et al. Determinants of circadian blood pressure rhythm and blood pressure variability in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 1995; 4(S1): 97–101, indexed in Pubmed: [10607183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10607183/).
142. 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/).
143. 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/).
144. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998; 97(10): 943–945, indexed in Pubmed: [9529260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9529260/).
145. 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/).
146. 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/).
147. Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res.* 2010; 33(9): 867–871, doi: [10.1038/hr.2010.153](https://doi.org/10.1038/hr.2010.153), indexed in Pubmed: [20818398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818398/).
148. Bayram NA, Ciftci B, Keles T, et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep.* 2009; 32(10): 1257–1263, indexed in Pubmed: [19848355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19848355/).
149. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens.* 2010; 28(10): 2161–2168, doi: [10.1097/HJH.0b013e32833b9c63](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833b9c63), indexed in Pubmed: [20577130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20577130/).
150. de Paula Soares CF, Cavichio L, Cahali MB. Lateral pharyngoplasty reduces nocturnal blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 2014; 124(1): 311–316, doi: [10.1002/lary.24312](https://doi.org/10.1002/lary.24312), indexed in Pubmed: [23877933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23877933/).
151. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. *The Hypertension.* 1997; 29(1 Pt 1): 30–39, indexed in Pubmed: [9039076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039076/).
152. Prinz PN, Vitiello MV, Raskind MA, et al. Geriatrics: sleep disorders and aging. *N Engl J Med.* 1990; 323(8): 520–526, doi: [10.1056/NEJM199008233230805](https://doi.org/10.1056/NEJM199008233230805), indexed in Pubmed: [2198467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2198467/).
153. Kohara K, Igase M, Maguchi M, et al. Autonomic nervous function in essential hypertension in the elderly. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Am J Hypertens.* 1996; 9(11): 1084–1089, indexed in Pubmed: [8931833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8931833/).