

Ο ρόλος της νατριοευαισθησίας στην υπέρταση

Ο. Μπαλάφα
Ρ. Καλαϊτζίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Νατριοευαισθησία ορίζεται το χαρακτηριστικό των θηλαστικών όπου οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μερικών μελών του πληθυσμού ακολουθούν τις μεταβολές της πρόσληψης άλατος. Χαρακτηρίζει κύρια τους ηλικιωμένους, τις γυναίκες, τους Αφροαμερικανούς και άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και χρόνια νεφρική νόσο. Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου προκαλεί έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου και αύξηση του όγκου παλμού. Οι νατριοευαίσθητοι εμφανίζουν αδυναμία αποβολής από τα νεφρά της περίσσειας άλατος, λόγω αδικαιολόγητα αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και καταστολής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Επιπλέον –αντί να μειώσουν τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις προκειμένου να μειωθεί η αρτηριακή πίεση–, εμφανίζουν αύξηση των αντιστάσεων κύρια μέσω μειωμένης διαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου στο ενδοθήλιο. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μέρος της καταναλωμένης ποσότητας νατρίου αποθηκεύεται μη-ωσμωτικά στο δέρμα. Οι υπερτασικοί και οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν περισσότερη ποσότητα νατρίου στο δέρμα σε σύγκριση με τους υγιείς, αλλά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συσχέτισης με τη νατριοευαισθησία δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως. Παρά τη σημασία της νατριοευαισθησίας στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, η δυσκολία εύρεσης εύχρηστου πρωτοκόλλου διάγνωσης στην καθημερινή κλινική πρακτική, της στερεί την κλινική σημασία στη διάγνωση και θεραπεία των υπερτασικών ασθενών.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: αλάτι, ρενίνη-αγγειοτενσίνη, νατριούρηση, δέρμα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην ιστορία του πολιτισμού μας, το αλάτι έχει δραματίσει για αιώνες σημαντικό ρόλο ως συντηρητικό των φαγητών μέχρι την ανακάλυψη των ψυγείων. Αποτέλεσε πολύτιμο προϊόν στις εμπορικές συναλλαγές και στις αποικιακές εξορμήσεις στον Νέο Κόσμο και αντικείμενο πολιτικών διενέξεων και αντιπαραθέσεων. Στην παλαιολιθική εποχή των κυνηγών και των συλλεκτών τροφής η ημερήσια κατανάλωσή του ήταν λιγότερη από 1 γραμμάριο/μέρα. Λίγο μετά τη γεωργική επανάσταση, η ημερήσια κατανάλωσή του αυξήθηκε κατακόρυφα, έτσι ώστε στις ευρωπαϊκές χώρες το 2012 φτάνει τα 9-10 γραμμάρια ημερησίως.

Σημαντικός παράγοντας της αυξημένης κατα-

νάλωσής του παραμένει πλέον η γευστική συνήθεια και όχι η ανάγκη συντήρησης των τροφών. Είναι γνωστό ότι η όρεξη για αλάτι ρυθμίζεται από νευρωνικά μονοπάτια στον υποθάλαμο, τα ίδια που εμπλέκονται στον εθισμό στην κοκαΐνη και τα οπιούχα. Εξελικτικά, οι πρόγονοί μας στην Αφρική κινδύνευαν κύρια από την αφυδάτωση και η πρόσληψη άλατος ήταν ζωτικής σημασίας για την επιβίωσή τους. Υπήρχε μεγάλη πίεση να μεγιστοποιηθούν εξελικτικά και να υπερισχύσουν οι μηχανισμοί συντήρησης και επαναρρόφησης του χλωριούχου νατρίου σε ένα περιβάλλον φτωχό σε νάτριο. Αποδεικτικά στοιχεία υπέρ αυτής της θεωρίας είναι η αυξημένη νατριοευαισθησία των Αφροαμερικανών και η ανακάλυψη γονιδίων, σχετιζόμενων με την υπέρταση, που ρυθμίζουν την

Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

✉ **Αλληλογραφία:** Όλγα Μπαλάφα, Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Στ. Νιάρχου 1, 452 21 Ιωάννινα

• Τηλ.: 2651099397/8 • Email: olgalalafa@gmail.com

επαναρρόφηση του νατρίου από το νεφρό^{1,2}.

Στο κείμενο που ακολουθεί οι όροι αλάτι και χλωριούχο νάτριο (NaCl) χρησιμοποιούνται συνώνυμα. Πρέπει να γνωρίζουμε ότι 2 γραμμάρια νατρίου (η συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας) ισοδυναμούν με περίπου 5,1 γραμμάρια αλατιού (ένα κουταλάκι του γλυκού). 100 mmol NaCl ισοδυναμούν με 5,8 γραμμάρια NaCl και 100 mmol νατρίου με 2,3 γραμμάρια νατρίου.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΝΑΤΡΙΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, η νατριοευαισθησία ορίζεται ως το χαρακτηριστικό των τρωκτικών και των θηλαστικών (ανθρώπων), στο οποίο οι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μερικών μελών του πληθυσμού ακολουθούν τις μεταβολές της πρόσληψης αλάτος³. Οι νατριοευαίσθητοι –salt sensitive– χαρακτηρίζονται στη βιβλιογραφία ως SS, ενώ οι νατριοανθεκτικοί (salt resistant) ως SR.

Η νατριοευαισθησία χαρακτηρίζει περισσότερο τους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεότερους, τις γυναίκες, τους Αφροαμερικανούς, τη χρόνια νεφρική νόσο και τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη^{4,6}. Αν και είναι δύσκολο με τα παρόντα διαγνωστικά τεστ να διχοτομηθεί ένας πληθυσμός σε νατριοευαίσθητους και νατριοανθεκτικούς, αναφέρεται ότι αφορά το 30-50% των υπέρτασικών και 25% των νορμοτασικών³.

ΣΧΕΣΗ ΑΛΑΤΙΟΥ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η πολύ στενή σχέση κατανάλωσης αλατιού και αύξησης της αρτηριακής πίεσης βασίζεται σε ισχυρά πειραματικά και επιδημιολογικά δεδομένα. Πρώτος ο Lewis Dahl δημιουργώντας ποικιλίες επίμυων αποκλειστικά SS και SR ανέδειξε τον ρόλο του νεφρού στη φυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης: μεταμοσχεύοντας νεφρούς νατριοανθεκτικών δοτών επίμυων σε νατριοευαίσθητους υπέρτασικούς λήπτες, η αρτηριακή πίεση έγινε φυσιολογική στους λήπτες και το αντίστροφο⁷. Το ίδιο αποδείχθηκε αργότερα σε υπέρτασικούς ασθενείς που έλαβαν νεφρικό μόσχευμα από δότες χωρίς υπέρταση⁸ και διατυπώθηκε το δόγμα ότι «η αρτηριακή πίεση ακολουθεί το νεφρό».

Η αυξημένη πρόσληψη αλατιού σε νατριοευαίσθητους επίμυς αυξάνει την αρτηριακή πίεση σε σχέση με τους νατριοανθεκτικούς αλλά και προκα-

λεί βλάβες οργάνων ανεξάρτητα της υπέρτασης, όπως υπερτροφία της καρδιάς, υπερτροφία μέσου χιτώνα των αγγείων και νεφροσκλήρυνση⁹. Η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι μειώνει την επιβίωση των ποντικών αναλογικά με την περιεκτικότητα σε NaCl¹⁰. Ο Denton παρακολούθησε για 20 μήνες την αρτηριακή πίεση σε δύο ομάδες χιμπατζήδων. Στη μία ομάδα η δίαιτα ήταν πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο (30 mmol), ενώ στην άλλη 130 mmol, και η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση αυξήθηκε. Η αλλαγή αυτή ανατράπηκε εντελώς, όταν η δίαιτα έγινε ξανά η ίδια σε έξι μήνες¹¹.

Σε μία ολλανδική μελέτη, 476 νεογνά τυχαιοποιήθηκαν στη γέννησή τους να τρέφονται με γάλα εμπορίου ή γάλα χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο (6,3 mmol/L) για 6 μήνες και η ΑΠ μειώθηκε κατά 2,1 mmHg σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Δεκαπέντε χρόνια αργότερα, 167 έφηβοι από αυτή τη μελέτη επανελέγχθηκαν και το εντυπωσιακό ήταν ότι όσοι είχαν τραφεί με γάλα χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο συνέχιζαν να έχουν 3,6 mmHg ΣΑΠ και 2,2 mmHg ΔΑΠ χαμηλότερα από τους εφήβους της ομάδας ελέγχου¹².

Η πρώτη επιδημιολογική μελέτη που θεμελίωσε τη συσχέτιση ΑΠ και αλάτος ήταν η INTERSALT. Η πολυκεντρική αυτή μελέτη παρατήρησης συμπεριέλαβε 10.000 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 20-59 ετών σε 32 χώρες και κατέληξε ότι για κάθε 10 mEq αύξησης της πρόσληψης του νατρίου η ΣΑΠ αυξάνεται κατά 0,9 mmHg και η ΔΑΠ κατά 0,45 mmHg. Υπήρξε σημαντικότερη συσχέτιση ανάμεσα στην απέκκριση του νατρίου και τις αλλαγές της ΑΠ με την ηλικία (αύξηση κατανάλωσης αλατιού κατά 6 γραμμάρια/μέρα σε περίοδο 30 ετών αυξάνει την ΑΠ κατά 9 mmHg)^{13,14}. Η ΑΠ δεν αυξανόταν με την ηλικία μόνο σε 4 κοινότητες που ζούσαν πρωτόγονα με δίαιτες πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι (απέκκριση Na <60 mEq/24h). Μία τέτοια φυλή καρποσυλλεγκτών –οι Yanomami– ζει στα δάση της Βενεζουέλας και διατηρεί πολύ χαμηλές ΑΠ σε όλη τη ζωή της λόγω πολύ χαμηλής πρόσληψης νατρίου. Σε αντίθεση με τη γειτονική της φυλή Yekwana, που έχει εκτεθεί στον δυτικό τρόπο ζωής και η ΑΠ της είναι συγκριτικά πιο αυξημένη και αυξάνεται αναλογικά με την ηλικία¹⁵.

Δεδομένα από μελέτες σε 66 χώρες (74% του συνολικού ενήλικα πληθυσμού της γης) το 2010 έδειξαν ότι η μέση κατανάλωση νατρίου είναι 3,95 g

τη μέρα με εύρος τιμών από 2,18 ως 5,51 g. Η μελέτη αυτή κατέγραψε ότι 1,65 εκατομμύρια θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια οφείλονταν σε ημερησία κατανάλωση πάνω από 2,0 g νατρίου, ενώ η μείωση κατά 1,75 g νατρίου τη μέρα μειώνει τη ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά 4,2/2,1 mmHg αντίστοιχα (5,4/2,8 mmHg στους υπερτασικούς)¹⁶.

Η σχέση υψηλής κατανάλωσης αλατιού με την ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα δεν είναι τόσο σαφής, ειδικά όσον αφορά τις δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας. Σε μελέτη που συγκέντρωσε δεδομένα περίπου 102.000 ασθενών από 17 χώρες η κατανάλωση νατρίου μεγαλύτερη από 7 γραμμάρια ημερησίως αύξανε τον κίνδυνο καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας κατά 1,15 φορές σε σύγκριση με τη λήψη αναφοράς (4-6,99 γραμμάρια νατρίου). Η σχέση αυτή ήταν πιο ισχυρή για τους υπερτασικούς και για λήψη πάνω από 6 γραμμάρια ημερησίως. Στη μελέτη αυτή όμως αποδείχθηκε ότι η κατανάλωση λιγότερη από 3 γραμμάρια νατρίου τη μέρα συσχετίστηκε επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 1,27 φορές σε σύγκριση με τη λήψη αναφοράς¹⁷. Ουσιαστικά δηλαδή η σχέση λήψης άλατος και καρδιαγγειακής νοσηρότητας είναι σχέση J και όχι αναλογική¹⁸, ειδικά σε μη υπερτασικούς πληθυσμούς.

Τα ευρήματα αυτά πυροδότησαν έντονη συζήτηση στη βιβλιογραφία για το κατά πόσο πρέπει να αλλάξουν οι οδηγίες κατανάλωσης άλατος στον γενικό πληθυσμό με ιδιαίτερη προσοχή στη μειωμένη πρόσληψη¹⁹. Και παρά την ύπαρξη και νεότερων μελετών που δεν επιβεβαίωσαν αναλογική σχέση²⁰, οι οδηγίες των εταιρειών καρδιολογίας και υπέρτασης και στις δύο πλευρές του Ατλαντικού εξακολουθούν να συστήνουν πρόσληψη νατρίου <2 γραμμάρια τη μέρα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΑΤΡΙΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Υπάρχουν πολλά πρωτόκολλα διάγνωσης της νατριοευαισθησίας. Γενικά διακρίνονται σε πρωτόκολλα α) δίαιτας, που διεξάγονται στην κοινότητα, και β) χορήγησης ορού και διουρητικών, στο νοσοκομείο. Τα πολυήμερα πρωτόκολλα δίαιτας ακολουθούν αυστηρά εναλλαγές –συνήθως εβδομαδιαίως– δίαιτας υψηλής και χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι. Η αύξηση κατά 10% των τιμών ΣΑΠ χαρακτηρίζεται ως θετική για τη διάγνωση²¹. Συστήνεται να προηγείται η δίαιτα υψηλού νατρίου ώστε να καταστέλλεται ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης.

Η πολυπλοκότητα αυτών των πρωτοκόλλων και η δυσκολία χρήσης τους στην καθ' ημέρα κλινική πράξη οδήγησε στην ανάπτυξη πιο εύχρηστων τεστ με χορήγηση φουροσεμίδης, όπως αυτό των Grim-Weinberger. Στο τεστ αυτό χορηγείται ορός φυσιολογικός 2 λίτρων σε 4 ώρες το πρωί της μιας μέρας, ακολουθεί δίαιτα υψηλού νατρίου, και το επόμενο πρωί υποβάλλεται ο εξεταζόμενος σε δίαιτα χαμηλού νατρίου και χορήγηση φουροσεμίδης. Αν η ΑΠ μειωθεί τουλάχιστον κατά 10 mmHg –μετά την ένδεια όγκου και νατρίου– χαρακτηρίζεται νατριοευαίσθητος²². Τέτοια πρωτόκολλα όμως είναι λιγότερο αναπαραγώγιμα· η επανάληψή τους στους ίδιους ασθενείς σε ένα έτος οδηγεί σε συσχέτιση 0,56 των ΑΠ.

Σε μελέτη 1.000 περίπου συμμετεχόντων⁴, όπου ακολουθήθηκαν ανά εβδομάδα δίαιτες χαμηλής και υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο, οι κατανομές των αλλαγών της ΣΑΠ και της ΔΑΠ ήταν κανονικές και εμφάνιζαν μείωση στο πέρας της εβδομάδας χαμηλού νατρίου (4, 6 και 8 mmHg σε 62,4%, 45,9% και 33,1% αντίστοιχα) και αύξηση στο τέλος της εβδομάδας υψηλού νατρίου (4, 6 και 8 mmHg σε 60,7%, 46,6% και 32,9% αντίστοιχα). Σε ένα ποσοστό 23,2% και 26,1% η ΑΠ δεν άλλαξε στη δίαιτα χαμηλού νατρίου και υψηλού αντίστοιχα. Συνεπώς σε όλα τα πρωτόκολλα υπάρχει ένα αυθαίρετο όριο αλλαγών της ΑΠ που ταξινομεί τον εξεταζόμενο ως νατριοευαίσθητο ή μη. Επίσης συζήτηση στη βιβλιογραφία γίνεται για τον τρόπο μέτρησης των ΑΠ, με 24ωρη καταγραφή ή με μανόμετρο. Η αναπαραγωγιμότητα τέτοιων πρωτοκόλλων φθάνει στο 90%, ακόμα και αν αλλαχθεί η σειρά της δίαιτας (υψηλή σε χαμηλή).

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία στο σχετικό της άρθρο για τη νατριοευαισθησία επισημαίνει ότι «δεν υπάρχουν αποδείξεις για το ποια τεστ είναι πιο κατάλληλα για τη διάγνωση της νατριοευαισθησίας»³. Σε άρθρο ανασκόπησης της σχετικής βιβλιογραφίας²³ επισημαίνεται ότι ένα ιδανικό πρωτόκολλο διάγνωσης θα πρέπει να περιλαμβάνει μία εβδομάδα χαμηλής πρόσληψης νατρίου 50 mmol NaCl/μέρα και μία εβδομάδα υψηλής πρόσληψης νατρίου 250 mmol, όπου θα ελέγχονται σχολαστικά οι δίαιτες και θα καταγράφεται μεθοδικά με 24ωρες συλλογές ούρων η προσήλωση στις δίαιτες. Ως νατριοευαίσθητος θα χαρακτηριστεί ο υγιής με αύξηση >3-5 mmHg της ΜΑΠ, ενώ το όριο για τους υπερτασικούς είναι η

αλλαγή της ΜΑΠ >8-10 mmHg. Αν χρησιμοποιείται 24ωρη καταγραφή η νατριοευαισθησία ορίζεται ως διαφορά ΜΑΠ περίπου 5 mmHg.

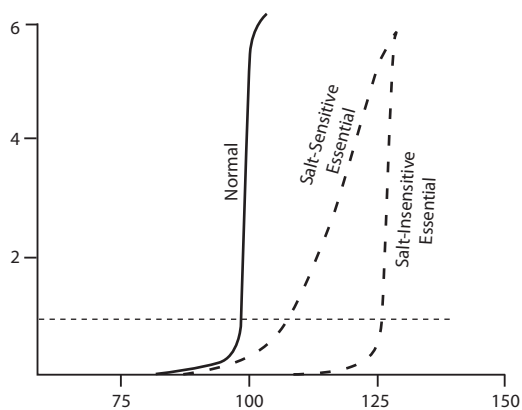
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΝΑΤΡΙΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Γενικά

Ο νεφρός κατέχει κεντρική θέση στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης και ειδικότερα στη νατριοευαισθησία. Σύμφωνα με τις κλασικές μελέτες του Guyton, η ΑΠ ρυθμίζεται από την εξίσωση $ΑΠ = \text{όγκος παλμού} \times \text{περιφερικές αντιστάσεις}$. Η χορήγηση άλατος αυξάνει τον ενδο-αγγειακό όγκο και το προφόρτιο, συνεπώς τον όγκο παλμού. Αν ο νεφρός –το βασικό όργανο ρύθμισης του όγκου υγρών με τον κλασικό μηχανισμό πίεσης νατριούρησης– έχει χάσει την ικανότητα αποβολής περισσειας άλατος και όγκου υγρών, θα αυξηθεί ο όγκος παλμού και θα εμφανιστεί ΑΥ²⁴.

Μηχανισμός πίεσης νατριούρησης

Ο φυσιολογικός αυτός μηχανισμός συνδέει τους νεφρούς και την αρτηριακή πίεση με την ισορροπία του νατρίου στο σώμα. Εν συντομία, οποιαδήποτε αύξηση της ΑΠ, αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση και την πίεση στα περισώληναριακά τριχοειδή, μειώνεται η επαναρρόφιση νατρίου στο εγγύς σωληνάριο, και η αυξημένη νατριούρηση μειώνει τη συστηματική ΑΠ μέσω του σωληναριοσπειραματικού παλίνδρομου μηχανισμού (στον οποίο εμπλέκονται η αγγειοτενσίνη και το μονοξείδιο του αζώτου). Στους νατριοευαίσθητους υπερτασικούς η καμπύλη αυτή είναι τροποποιημένη (μετατοπισμένη δεξιά), όπου το κόστος για την απομάκρυνση του φορτίου νατρίου είναι η αύξηση της ΑΠ (Εικόνα 1)^{25,26}.



Εικόνα 1. Μηχανισμός πίεσης νατριούρησης (από Hall JE et al. JASN, 1999).

Σε οποιοδήποτε φορτίο άλατος ο νεφρός αντιδρά με ενεργοποίηση των νατριουρητικών συστημάτων (κολπικό νατριουρητηρικό πεπτιδίο, μονοξείδιο του αζώτου NO) και καταστολή των αντι-νατριουρητικών (άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης, συμπαθητικό νευρικό σύστημα). Στους νατριοευαίσθητους φαίνεται ότι οι μεν πρώτοι μηχανισμοί δεν ενεργοποιούνται επαρκώς, οι δε δεύτεροι μηχανισμοί δεν καταστέλλονται.

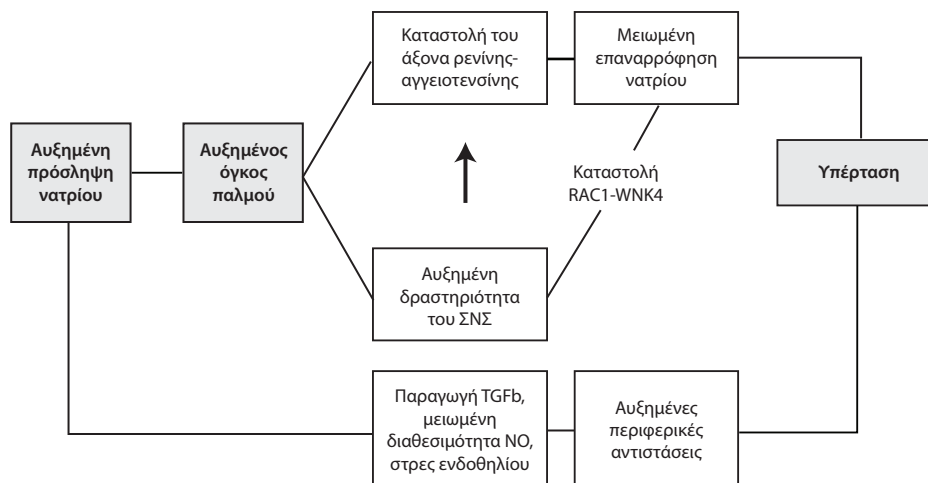
Άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι δυσανάλογα κατασταλμένος σε δίαιτα υψηλού νατρίου και το αντίστροφο στη νατριοευαισθησία. Από τις πρώτες σχετικές παρατηρήσεις σημειώθηκαν σε μια μελέτη των Parfrey και συν. το 1981²⁷, όπου η αλλαγή της δίαιτας από υψηλού νατρίου σε χαμηλού συνοδεύτηκε από πτώση της ΑΠ και της νατριούρησης με αύξηση των επιπέδων ρενίνης και αλδοστερόνης. Σε άτομα με σοβαρή ΑΥ και Αφροαμερικανούς η αύξηση της ρενίνης ήταν δυσανάλογα μικρή σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς και τους ήπια υπερτασικούς. Σε μεταγενέστερη μελέτη²⁸ όπου οι υπερτασικοί είχαν διαχωριστεί σε νατριοευαίσθητους και νατριοανθεκτικούς, η δίαιτα υψηλού νατρίου προκάλεσε πολύ μικρότερη ενεργοποίηση της ρενίνης και της αλδοστερόνης στους SS σε σύγκριση με τους SR. Επιπλέον μελέτες επιβεβαίωσαν την αμβλεία καταστολή του άξονα στη λήψη ή μη άλατος στους νατριοευαίσθητους υπερτασικούς²⁹⁻³¹.

Δραστηριότητα του ΣΝΣ

Η δραστηριότητα του ΣΝΣ είναι αυξημένη στους νατριοευαίσθητους. Έχουν μετρηθεί αυξημένα επίπεδα νοραδρεναλίνης στο πλάσμα (και στα ούρα) έπειτα από πρόσληψη νατρίου –πολύ υψηλότερα από τους νορμοτασικούς και τους νατριοανθεκτικούς υπερτασικούς³². Το ίδιο απέδειξε και μελέτη άμεσης καταγραφής της δραστηριότητας του νεφρικού ΣΝΣ³³ σε κουνέλια με χορήγηση δίαιτας υψηλού νατρίου και χορήγηση αγγειοτενσίνης.

Η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ έχει αντι-νατριουρητηρική δράση μέσω τριών μηχανισμών: αυξημένη έκκριση ρενίνης, μειωμένη νεφρική αιματική ροή και αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφιση. Οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της δραστηριότητας του ΣΝΣ και της επαναρρόφησης νατρίου έχουν μελετηθεί εκτενώς από την



Εικόνα 2. Μηχανισμοί που συνδέουν τη νατριοευαισθησία με την υπέρταση.

ΣΝΣ συμπαθητικό νευρικό σύστημα, TGF tumor growth factor, NO μονοξείδιο αζώτου, RAC1 μέλος της οικογένειας Rho-guanine triphosphate hydroxylase, ενεργοποιεί τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών WNK4 With-no-lysine kinase 4, αρνητικός ρυθμιστής του συμμεταφορέα ευαίσθητου στη θειαζίδη NaCl του άπω σωληναρίου.

ομάδα του Fujita. Συνοπτικά^{34,35}, το νάτριο καταστέλλει την παραγωγή αλδοστερόνης και την έκφραση της πρωτεΐνης RAC1, απαραίτητης για την έκφραση του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MR) που δρα στους ENAC-κανάλια νατρίου του άπω και αθροιστικού σωληναρίου, έτσι ώστε να έχουμε νατριούρηση και φυσιολογική ΑΠ. Στους νατριοευαίσθητους παραδόξως η RAC1 είναι ενεργοποιημένη σε υψηλό νάτριο, και ενεργοποιεί τη δράση της αλδοστερόνης, η οποία επανααρροφά το νάτριο. Επίσης φυσιολογικά, όπως προαναφέρθηκε, το αλάτι καταστέλλει το ΣΝΣ, το οποίο ενεργοποιεί μια ειδική κινάση WNK4, η οποία με τη σειρά της είναι αρνητικός ρυθμιστής του συμμεταφορέα ευαίσθητου στη θειαζίδη NaCl του άπω σωληναρίου με αποτέλεσμα τη νατριούρηση. Οι νατριοευαίσθητοι πάλι παράδοξα έχουν κατασταλμένη την WNK4, και ο συμμεταφορέας επανααρροφά νάτριο.

Ενδιαφέρουσα επίσης είναι η παρατήρηση ότι στους νατριοευαίσθητους –τουλάχιστον σε πειραματόζωα– υπερλειτουργεί το κεντρικό ΣΝΣ. Πειραματόζωα νατριοευαίσθητα που σιτίσθηκαν με δίαιτα υψηλού νατρίου εμφάνιζαν μεγαλύτερη συγκέντρωση νατρίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και αυξημένη έκφραση υποδοχέων AT1 σε σύγκριση με όσα είχαν φυσιολογική δίαιτα. Αυτό φαίνεται να ενεργοποιεί απελευθέρωση τοπικά αλδοστερόνης και αγγιοτενσίνης II (υπάρχει αντίστοιχα

υποδοχέας των αλατοκορτικοειδών MR και ENaC-κανάλια όπως στο νεφρό), η οποία ενεργοποιεί νευρωνικούς δρόμους (στους περικοιλιακούς πυρήνες) που οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ³⁶. Στη διέγερση του ΣΝΣ στον εγκέφαλο σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει και το οξειδωτικό στρες³⁷ (Εικόνα 2).

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η νατριοευαισθησία σχετίζεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Νατριοευαίσθητοι υπερτασικοί εμφάνισαν άμεση συσχέτιση του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης (GIR) με την αποβολή νατρίου στα ούρα (μειωμένη σε σύγκριση με τους ανθεκτικούς)²⁸. Φαίνεται ότι άτομα με κεντρική παχυσαρκία (και αντίσταση στην ινσουλίνη) εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερη επαναρρόφηση νατρίου στο εγγύς σωληνάριο σε σύγκριση με όσους έχουν φυσιολογικό βάρος³⁸. Ο GIR είχε επίσης αντίστροφη συσχέτιση με τη δραστηριότητα της ρενίνης και τα επίπεδα κατεχολαμινών στους νατριοευαίσθητους.

Περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις

Βάσει της θεωρίας του Guyton για την ΑΥ, η αυξημένη πρόσληψη νατρίου προκαλεί αρχικά αύξηση του όγκου παλμού. Αργότερα, και στην προσπάθεια αυτορρύθμισης των ΑΠ, αυξάνονται οι περιφερικές αντιστάσεις προκειμένου να προστα-

τευθούν οι ιστοί από την υπερ-άρδευση, αλλά οι αυξημένες αντιστάσεις διατηρούν ή εντείνουν την ΑΥ ομαλοποιώντας τον όγκο παλμού μέσω της πίεσης-νατριούρησης. Τρεις παρατηρήσεις υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία. Α) Νεαροί υπερτασικοί σε αιμοδυναμικές μελέτες έχουν αυξημένο όγκο παλμού τη στιγμή διάγνωσης της ΑΥ και μία δεκαετία αργότερα ο όγκος παλμού είναι φυσιολογικός, ενώ οι περιφερικές αντιστάσεις αυξήθηκαν³⁹. Β) Οι μονογονιδιακές μορφές ΑΥ (π.χ. Liddle syndrome) έχουν σαν παθοφυσιολογική αρχή την αδυναμία επαρκούς νατριούρησης⁴⁰. Γ) Σε πειραματόζωα η πρόκληση ΑΥ με τη χορήγηση αλδοστερόνης και αλατιού ξεκινά με αύξηση όγκου παλμού και στη συνέχεια (7-10 μέρες μετά) παρατηρείται αγγειοσύσπαση⁴¹. Άρα τελικά ο αυξημένος όγκος παλμού και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εκφράζεται ως αγγειοσύσπαση σε νατριοευαίσθητα άτομα είναι δυο απαραίτητες συνθήκες για την εμφάνιση ΑΥ.

Σε μελέτη^{42,43} νορμοτασικών υγιών Αφροαμερικανών (νατριοευαίσθητων και νατριοανθεκτικών), χορηγήθηκε δίαιτα υψηλού νατρίου για 7 μέρες. Όπως αναμενόταν η ΑΠ αυξήθηκε στους νατριοευαίσθητους, ο όγκος πλάσματος και ο όγκος παλμού ήταν ισότιμα αυξημένοι και στις δύο ομάδες. Οι περιφερικές όμως αντιστάσεις απέτυχαν να μειωθούν στους νατριοευαίσθητους σε αντίθεση με τους νατριοανθεκτικούς, εξού και η ΑΠ δεν αυξήθηκε. Στην ίδια μελέτη μέτρησαν τα επίπεδα της ασυμμετρικής διμεθυλαργινίνης ADMA (αναστολέας της συνθετάσης του NO), η οποία αυξήθηκε μόνο στους νατριοευαίσθητους και προκάλεσε προφανώς την αγγειοσύσπαση. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε μελέτη⁴⁴ σε νατριοευαίσθητους και ανθεκτικούς νορμοτασικούς και υπερτασικούς (στην πλειοψηφία τους Κανκασίοι), όπου η φόρτιση με αλάτι αύξησε ΑΠ και περιφερικές αντιστάσεις στους SS. Η ΑΠ και οι αντιστάσεις δεν άλλαξαν σε νατριοανθεκτικούς, ενώ ο όγκος παλμού έμεινε ίδιος στις δύο ομάδες. Στη συνέχεια οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε δίαιτα μειωμένης πρόσληψης αλατιού, ο όγκος παλμού ισότιμα μειώθηκε στις δύο ομάδες, όχι όμως και οι περιφερικές αντιστάσεις, οι οποίες παρέμειναν υψηλότερες στους νατριοευαίσθητους παρουσιάζοντας τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των νατριοευαίσθητων να απαντούν στις αλλαγές του νατρίου. Οι παραπάνω μελέτες και άλλες παρόμοιες απέδειξαν ότι

η αδυναμία του τόνου του ενδοθηλίου να ανταποκρίνεται σε φόρτιση ή έλλειμμα άλατος στους νατριοευαίσθητους αποτελεί έναν βασικό μηχανισμό της ΑΥ.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί σχετίζονται με μονοπάτια παραγωγής και διαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου. Μελέτες των Oberleithner et al.^{45,46} σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων με αλδοστερόνη βρήκαν αύξηση της ακαμψίας του ενδοθηλίου και μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, όταν η συγκέντρωση νατρίου αυξανόταν στο υλικό της καλλιέργειας. Ενεργοποίηση των μηχανισμών φαίνεται να προκαλεί η παραγωγή TGF-b. Πρώτος ο Ohno et al.⁴⁷ απέδειξε ότι το μηχανικό στρες του αυξημένου όγκου παλμού προκαλεί στα ενδοθηλιακά κύτταρα –μέσω ενεργοποίησης ενός καναλιού καλίου– παραγωγή του TGF-b, ενώ μελέτες σε πειραματόζωα σε αυξημένη πρόσληψη νατρίου επιβεβαίωσαν την παραγωγή του σε αγγεία και νεφρικό ιστό^{48,49}. Επιπλέον ο TGF-b έχει παρακρινική δράση στο ενδοθήλιο κατά την πρόσληψη αλατιού, π.χ. παραγωγή ενδοθηλιακής συνθετάσης NO (NOS3) και μεταβολιτών του NO σε προ-υπερτασικά νατριοευαίσθητα ποντίκια^{50,51}.

Δέρμα και αλάτι

Το 2013 δημοσιεύθηκαν τα ευρήματα μιας μελέτης (Mars 500)⁵² σε αστροναύτες σε προσομοίωση διαστημικής πτήσης διάρκειας πολλών μηνών, όπου χορηγήθηκαν δίαιτες αυστηρά και σταθερά 12, 9 και 6 γραμμαρίων άλατος ημερησίως. Η διαφορά της μελέτης με τις σχετικές προηγούμενες ήταν ότι οι τελευταίες ήταν βραχυπρόθεσμες με οξεία και βραχεία έκθεση σε αυξημένη πρόσληψη νατρίου, ενώ στην παρούσα μελέτη η δίαιτα ήταν σταθερή επί μήνες. Οι 24ωρες συλλογές ούρων κατέρριψαν τη μέχρι τότε κλασική επιστημονική αρχή ότι το ημερήσιο καταναλωμένο νάτριο αποβάλλεται αντίστοιχα στα ούρα, αφού η αποβολή νατρίου ακολουθούσε εβδομαδιαίο ρυθμό, εξαρτώμενο από την αλδοστερόνη και την κορτιζόλη και όχι από την κατανάλωση νατρίου. Επίσης η συνολική ποσότητα νατρίου σώματος δε συσχετιζόταν με την ΑΠ ή το σωματικό βάρος, και οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι το νάτριο πιθανά αποθηκεύεται και απελευθερώνεται στο σώμα χωρίς να συνοδεύεται από αλλαγές του νερού.

Η απάντηση στο ερώτημα αν αποθηκεύεται νά-

τριο χωρίς ισοοσμωτική ποσότητα νερού στο σώμα δόθηκε αργότερα. Μελέτες του Titze και συν.^{53,54} βασισμένες σε απεικονίσεις ιστών σε ειδική μαγνητική τομογραφία (23NaMRI) αποκάλυψαν ότι το νάτριο αποθηκεύεται σε μυς και δέρμα υπερτασικών Καυκάσιων. Η αποθήκευση αυξανόταν με την ηλικία και σχετιζόταν με τη συστολική ΑΠ και την υπερτροφία αριστερής κοιλίας σε μέτρια ΧΝΝ⁵⁵. Αυξημένη ήταν επίσης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, και η συνεδρία αιμοκάθαρσης απομάκρυνε ποσότητα άλατος από το δέρμα⁵⁶.

Συνοπτικά, τα ιόντα νατρίου συνδέονται με αρνητικά φορτισμένες γλυκοζαμινογλυκάνες στον διάμεσο χώρο του δέρματος και εκεί αποθηκεύονται. Όταν η πρόσληψη νατρίου είναι αυξημένη, η δεσμευτική ικανότητα των γλυκοζαμινογλυκανών κορέννεται και αναπτύσσεται υπερωσμωτικότητα του διαμέσου χώρου. Αυτό οδηγεί σε είσοδο μακροφάγων, παραγωγή του transcription factor (TonEBP) και έκκριση του VEGF-C που προκαλεί ανάπτυξη νέων λεμφαγγείων, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν την περίσσεια νατρίου στη συστηματική κυκλοφορία^{57,58}. Σε πρόσφατη μελέτη⁵⁹, μετρήθηκε η αλλαγή της συγκέντρωσης νατρίου στο δέρμα σε υγιείς που έλαβαν χαμηλή και υψηλή δόση σε αλάτι. Παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου στο δέρμα των ανδρών κατά τη διαίτα υψηλού νατρίου, ενώ οι γυναίκες εμφάνισαν υπέρταση αλλά λιγότερη αποθήκευση νατρίου στο δέρμα. Ωστόσο δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί οι μηχανισμοί που συνδέουν τη νατριοευαισθησία με την αποθήκευση νατρίου στο δέρμα και την υπέρταση⁶⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η νατριοευαισθησία αποτελεί βασικό στοιχείο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Εμπλέκεται και στους δύο μηχανισμούς της υπέρτασης α) αύξηση του όγκου παλμού και αδυναμία αποβολής του νατρίου στα ούρα, και β) δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Χαρακτηρίζει τους ηλικιωμένους και τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αδυναμία όμως εύρεσης εύρηστος πρωτοκόλλου διάγνωσης στην κλινική πράξη στερεί από τη νατριοευαισθησία την κλινική της σημασία στην αντιμετώπιση και θεραπεία των υπερτασικών⁶¹.

SUMMARY

Balafa O, Kalaitzidis R

The role of salt sensitivity in hypertension

Arterial Hypertension 2019; 28: 93-101.

Salt sensitivity refers to the physiological trait present in mammals, including humans, by which the blood pressure (BP) of some members of the population exhibits changes parallel to changes in salt intake. It is commoner in elderly, females, Afro-Americans and patients with chronic renal disease and insulin resistance. Increased salt intake promotes an expansion of extracellular fluid volume and increased cardiac output. Salt sensitive individuals present an abnormal kidney reaction to salt intake; the kidneys retain most of the salt due to an abnormal over-reactivity of sympathetic nervous system and a blunted suppression of renin-angiotensin axis. Moreover, instead of peripheral vascular resistance falling, salt sensitive subjects present increased vascular resistance due mainly to impaired nitric oxide synthesis in endothelium. Recent studies have shown that part of the dietary salt loading accumulates in skin. Hypertensive and patients with chronic renal disease seem to have more sodium in skin comparing to healthy ones. However, we still have not fully explained the link between skin sodium, BP and sodium sensitivity. Finally, although salt sensitivity plays a meaningful role in BP pathophysiology, it cannot be used by the physician in everyday patient's care, mainly due to lack of a simple and practical diagnostic test.

Key-words: Skin, sodium, renin-angiotensin, natriuresis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heerspink HL, Ritz E. Sodium chloride intake: is lower always better? *JASN* 2012; 23(7): 1136-9. Epub 2012/06/09.
2. Lambers Heerspink HJ, Navis G, Ritz E. Salt intake in kidney disease--a missed therapeutic opportunity? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012; 27(9): 3435-42. Epub 2012/09/04.
3. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68(3): e7-e46. Epub 2016/07/23.
4. He J, Gu D, Chen J, et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *Journal of Hypertension* 2009; 27(1): 48-54. Epub 2009/01/17.
5. Weir MR, Chrysant SG, McCarron DA, et al. Influence of race and dietary salt on the antihypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a

- calcium channel antagonist in salt-sensitive hypertensives. *Hypertension* 1998; 31(5): 1088-96. Epub 1998/05/12.
6. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. *NMCD* 2000; 10(5): 287-94. Epub 2001/02/24.
 7. Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circulation research* 1975; 36(6): 692-6. Epub 1975/06/01.
 8. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *The New England journal of medicine* 1983; 309(17): 1009-15. Epub 1983/10/27.
 9. Zicha J, Dobesova Z, Vokurkova M, et al. Age-dependent salt hypertension in Dahl rats: fifty years of research. *Physiological research* 2012; 61 Suppl 1: S35-87. Epub 2012/08/01.
 10. Meneely GR, Ball CO. Experimental epidemiology of chronic sodium chloride toxicity and the protective effect of potassium chloride. *The American journal of medicine* 1958; 25(5): 713-25. Epub 1958/11/01.
 11. Denton D, Weisinger R, Mundy NI, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nature medicine* 1995; 1(10): 1009-16. Epub 1995/10/01.
 12. Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JC, Hazebroek AA, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension* 1997; 29(4): 913-7. Epub 1997/04/01.
 13. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension* 1989; 14(5): 570-7. Epub 1989/11/01.
 14. Elliott P, Marmot M, Dyer A, et al. The INTERSALT study: main results, conclusions and some implications. Clinical and experimental hypertension Part A, Theory and practice. 1989; 11(5-6): 1025-34. Epub 1989/01/01.
 15. Mueller NT, Noya-Alarcon O, Contreras M, Appel LJ, Dominguez-Bello MG. Association of Age With Blood Pressure Across the Lifespan in Isolated Yanomami and Yekwana Villages. *JAMA cardiology* 2018. Epub 2018/11/15.
 16. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine* 2014; 371(7): 624-34. Epub 2014/08/15.
 17. O'Donnell M, Mann JF, Schutte AE, et al. Dietary Sodium and Cardiovascular Disease Risk. *The New England journal of medicine* 2016; 375(24): 2404-6. Epub 2016/12/16.
 18. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016; 388(10043): 465-75. Epub 2016/05/25.
 19. O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Commentary: Accepting what we don't know will lead to progress. *International journal of epidemiology* 2016; 45(1): 260-2. Epub 2016/02/19.
 20. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146): 496-506. Epub 2018/08/22.
 21. Weinberger MH. Salt sensitive human hypertension. *Endocrine research* 1991; 17(1-2): 43-51. Epub 1991/01/01.
 22. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18(1): 67-71. Epub 1991/07/01.
 23. Kurtz TW, DiCarlo SE, Pravenec M, Morris RC, Jr. An Appraisal of Methods Recently Recommended for Testing Salt Sensitivity of Blood Pressure. *Journal of the American Heart Association* 2017; 6(4). Epub 2017/04/04.
 24. Cowley AW, Jr. Salt and hypertension—future directions. *Hypertension* 1991; 17(1 Suppl): I205-10. Epub 1991/01/11.
 25. Hall JE, Guyton AC, Coleman TG, Mizelle HL, Woods LL. Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis. *Federation proceedings* 1986; 45(13): 2897-903. Epub 1986/12/01.
 26. Guyton AC, Young DB, DeClue JW, Trippodo N, Hall JE. Fluid balance, renal function, and blood pressure. *Clinical nephrology* 1975; 4(4): 122-6. Epub 1975/10/01.
 27. Parfrey PS, Markandu ND, Roulston JE, Jones BE, Jones JC, MacGregor GA. Relation between arterial pressure, dietary sodium intake, and renin system in essential hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6284): 94-7. Epub 1981/07/11.
 28. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M, et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 92(1): 77-82. Epub 2010/05/07.
 29. Laffer CL, Laniado-Schwartzman M, Wang MH, Nasjletti A, Elijovich F. 20-HETE and furosemide-induced natriuresis in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2003; 41(3 Pt 2): 703-8. Epub 2003/03/08.
 30. Laffer CL, Elijovich F. Differential predictors of insulin resistance in nondiabetic salt-resistant and salt-sensitive subjects. *Hypertension* 2013; 61(3): 707-15. Epub 2013/01/04.
 31. Elijovich F, Laffer CL, Schiffrin EL, Gavras H, Amador E. Endothelin-aldosterone interaction and proteinuria in low-renin hypertension. *Journal of hypertension* 2004; 22(3): 573-82. Epub 2004/04/13.
 32. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Saglikes Y, Friedler RM, Massry SG. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney international* 1982; 21(2): 371-8. Epub 1982/02/01.
 33. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension* 2012; 59(3): 614-20. Epub 2012/01/26.
 34. Nishimoto M, Fujita T. Renal mechanisms of salt-sensitive hypertension: contribution of two steroid receptor-associated pathways. *American journal of physiology Renal physiology* 2015; 308(5): F377-87. Epub 2014/12/19.
 35. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Annals of medicine* 2012; 44 Suppl 1: S119-26. Epub 2012/06/22.

36. Huang BS, Amin MS, Leenen FH. The central role of the brain in salt-sensitive hypertension. *Current opinion in cardiology* 2006; 21(4): 295-304. Epub 2006/06/07.
37. Ando K, Fujita M. Reactive oxygen species and the central nervous system in salt-sensitive hypertension: possible relationship with obesity-induced hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2012; 39(1): 111-6. Epub 2011/03/11.
38. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FP, et al. Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity: a link to hypertension. *Journal of hypertension* 2001; 19(12): 2157-64. Epub 2001/11/29.
39. Lund-Johansen P. Hemodynamic long-term effects of timolol at rest and during exercise in essential hypertension. *Acta medica Scandinavica* 1976; 199(4): 263-7. Epub 1976/01/01.
40. Hansson JH, Nelson-Williams C, Suzuki H, et al. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel gamma subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nature genetics* 1995; 11(1): 76-82. Epub 1995/09/01.
41. Montani JP, Mizelle HL, Adair TH, Guyton AC. Regulation of cardiac output during aldosterone-induced hypertension. *Journal of hypertension Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*. 1989; 7(6): S206-7. Epub 1989/12/01.
42. Schmidlin O, Sebastian AF, Morris RC, Jr. What initiates the pressor effect of salt in salt-sensitive humans? Observations in normotensive blacks. *Hypertension* 2007; 49(5): 1032-9. Epub 2007/03/21.
43. Schmidlin O, Forman A, Leone A, Sebastian A, Morris RC, Jr. Salt sensitivity in blacks: evidence that the initial pressor effect of NaCl involves inhibition of vasodilatation by asymmetrical dimethylarginine. *Hypertension* 2011; 58(3): 380-5. Epub 2011/07/27.
44. Laffer CL, Scott RC, 3rd, Titze JM, Luft FC, Eljovich F. Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects. *Hypertension* 2016; 68(1): 195-203. Epub 2016/05/11.
45. Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104(41): 16281-6. Epub 2007/10/04.
46. Oberleithner H. Is the vascular endothelium under the control of aldosterone? Facts and hypothesis. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 2007; 454(2): 187-93. Epub 2007/02/08.
47. Ohno M, Cooke JP, Dzau VJ, Gibbons GH. Fluid shear stress induces endothelial transforming growth factor beta-1 transcription and production. Modulation by potassium channel blockade. *The Journal of clinical investigation* 1995; 95(3): 1363-9. Epub 1995/03/01.
48. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt modulates renal production of transforming growth factor-beta in rats. *The American journal of physiology* 1998; 274(4): F635-41. Epub 1998/05/12.
49. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt increases endothelial nitric oxide synthase and TGF-beta1 in rat aortic endothelium. *The American journal of physiology* 1999; 277(4): H1293-8. Epub 1999/10/12.
50. Ying WZ, Aaron K, Sanders PW. Mechanism of dietary salt-mediated increase in intravascular production of TGF-beta1. *American journal of physiology Renal physiology* 2008; 295(2): F406-14. Epub 2008/06/20.
51. Ying WZ, Sanders PW. The interrelationship between TGF-beta1 and nitric oxide is altered in salt-sensitive hypertension. *American journal of physiology Renal physiology* 2003; 285(5): F902-8. Epub 2003/07/17.
52. Rakova N, Juttner K, Dahlmann A, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell metabolism* 2013; 17(1): 125-31. Epub 2013/01/15.
53. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al. 23Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2013; 61(3): 635-40. Epub 2013/01/23.
54. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, et al. Spooky sodium balance. *Kidney international* 2014; 85(4): 759-67. Epub 2013/10/11.
55. Schneider MP, Raff U, Kopp C, et al. Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2017; 28(6): 1867-76. Epub 2017/02/06.
56. Dahlmann A, Dorfelt K, Eicher F, et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney international* 2015; 87(2): 434-41. Epub 2014/08/08.
57. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nature medicine* 2009; 15(5): 545-52. Epub 2009/05/05.
58. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2004; 287(1): H203-8. Epub 2004/02/21.
59. Selvarajah V, Maki-Petaja KM, Pedro L, et al. Novel Mechanism for Buffering Dietary Salt in Humans: Effects of Salt Loading on Skin Sodium, Vascular Endothelial Growth Factor C, and Blood Pressure. *Hypertension* 2017; 70(5): 930-7. Epub 2017/10/05.
60. Selvarajah V, Connolly K, McEniery C, Wilkinson I. Skin Sodium and Hypertension: a Paradigm Shift? *Current hypertension reports* 2018; 20(11): 94. Epub 2018/09/15.
61. Galletti F, Strazzullo P. The blood pressure-salt sensitivity paradigm: pathophysiologically sound yet of no practical value. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2016; 31(9): 1386-91. Epub 2016/08/16.