

## Palabras clave

Sal-sensibilidad; hipertensión sodio-dependiente; daño de órgano blanco.

## Abreviaturas utilizadas

**PA:** presión arterial  
**HTA:** hipertensión arterial  
**SRAA:** sistema renina angiotensina aldosterona  
**SNS:** sistema nervioso simpático  
**CINa:** cloruro de sodio  
**FG:** filtrado glomerular  
**AYG:** aparato yuxtaglomerular  
**ATP:** adenosin trifosfato  
**FTG:** feedback túbulo-glomerular  
**FPR:** flujo plasmático renal  
**FF:** fracción de filtración (FG/FPR)  
**S-S:** sal-sensibles  
**S-R:** sal-resistentes  
**AII:** angiotensina II  
**CPT:** capilares peri tubulares  
**ON:** óxido nítrico  
**FNA:** factor natriurético atrial

## Síntesis Inicial

La sensibilidad a la sal define el comportamiento de la presión arterial según el balance de sodio y está presente en individuos normotensos e hipertensos.

Quienes aumentan su presión arterial con el aumento de aporte de sodio son sal-sensibles. Aquellos que no varían significativamente las cifras de presión arterial a pesar de variaciones evidentes en el balance de sodio se consideran sal-resistentes.

La sensibilidad a la sal pondría en evidencia un defecto del manejo renal del sodio en alguno o varios de los sistemas de regulación de la relación presión/natriuresis.

Su detección tiene relevancia clínica y epidemiológica porque los pacientes sal sensibles tienen mayor morbilidad cardiovascular y renal.

## LA FUNCIÓN RENAL Y EL BALANCE DE SODIO

### La función renal. Su objetivo.

La función de control del medio interno por parte del riñón se realiza a partir del contacto del FG con los túbulos renales. Por esta razón el FG es el marcador de la función renal.

Ambos riñones reciben 1 litro/min de flujo sanguíneo renal, el mayor flujo de sangre /gramo de tejido del organismo. Semejante flujo de sangre es lo que permite producir un FG de 180 l/día. Así los túbulos renales pueden “censar” un volumen de filtrado equivalente a la volemia, 36 veces por día para ajustar lo que se reabsorbe a los capilares renales y lo que se elimina por la orina, con el único objetivo de la estabilidad del medio interno y de los potenciales de repo-

so de las células del organismo. De esta manera, las células responden solo a los estímulos que regulan sus funciones sin interferencias por cambios indeseados en la composición del líquido intersticial que las baña.

## La autorregulación del FG.

La estabilidad del FG ante variaciones de la PA se mantiene por la llamada autorregulación del FG, y se basa en la respuesta miogénica de vasoconstricción o dilatación de las arteriolas aferentes ante el aumento o reducción respectivamente de la tensión de sus paredes (reflejo miogénico), y en la respuesta eferente a la presencia o no de AII.

El FG también se regula en los túbulos distales por la llegada de sodio a la mácula densa del AYG. Cuando la llegada de sodio a los segmentos distales aumenta, la reabsorción de sodio eleva la concentración de sodio intracelular de las células de la mácula densa y el edema celular resultante abre canales intercelulares que liberan ATP, que se transforma en adenosina y determina la contracción de la arteriola aferente con la consiguiente reducción del FG que originó el exceso de sodio en los segmentos distales. Esta respuesta de adaptación glomerular al flujo tubular distal se conoce como FTG y es un mecanismo individual de cada nefrón para regular el volumen del FG en relación con la carga distal de solutos.

## La regulación tubular del sodio.

El balance de sodio se regula por mecanismos hormonales en los segmentos distales (Aldosterona) y por la hemodinamia peritubular en los túbulos proximales. Los CPT son ramas de la arteriola eferente, irrigan las células de los túbulos proximales y están en íntimo contacto con el intersticio del polo vascular proximal. Estos capilares se llevan el sodio y el agua resultante de la reabsorción tubular de ese segmento según el balance de la presión hidrostática y oncótica que presenten.

En momentos de balance negativo de sodio, la reducción de la volemia resultante reduce el FPR. El volumen del FG se mantiene en estas circunstancias por la vasodilatación aferente secundaria a la disminución de la tensión en la pared arteriolar y la contracción eferente por acción de la AII presente. Esto aumenta la FF: un mayor porcentaje del flujo plasmático se transforma en FG para preservar su volumen, y los CPT reciben menos volumen de sangre. Se genera una hemodinamia peritubular reabsortiva: los CPT con menor presión hidrostática por reducción del volumen de sangre que llega a ellos y con mayor presión oncótica por haber perdido una mayor proporción de plasma para mantener el FG permiten un aumento de la reabsorción proximal de sodio simultáneo al aumento de la eficacia reabsortiva distal por acción de la aldosterona presente por la estimulación del SRAA.

La expansión salina produce hipervolemia, el FPR aumenta, la FF cae por menor proporción de FG respecto al FPR y la hemodinamia peritubular pierde capacidad reab-

sortiva por aumento del volumen de sangre que llega a los CPT con mayor presión hidrostática y menor presión oncótica, lo que disminuye la reabsorción proximal de sodio coincidente con la disminución de la reabsorción distal por disminución de la aldosterona. Se produce así la natriuresis compensadora.

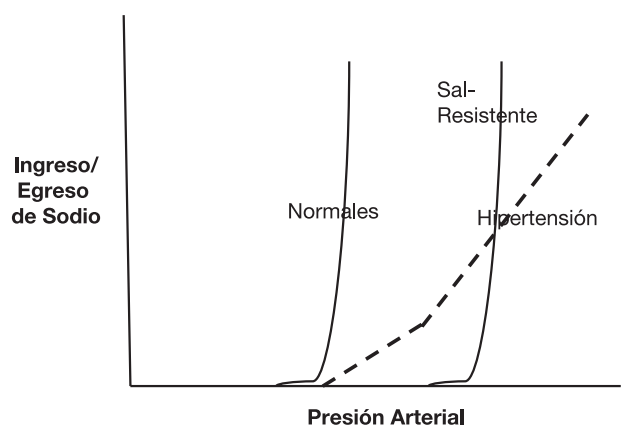
Es crucial que el aumento de la llegada de sodio a la mácula densa propia del balance positivo de sal no estimule el FTG y se mantenga dilatada la arteriola aferente para mantener el volumen del FG y al aumento de la natriuresis para corrección de la expansión salina inicial. Si esta modulación del FTG en expansión salina falla, se produciría una reducción del FG en momentos en que debe mantenerse su volumen elevado para favorecer la natriuresis y esto podría producir HTA<sup>1</sup>.

## LA CURVA PRESIÓN-NATRIURESIS

Guyton estudió desde la década de los 70 la relación entre la PA y la natriuresis y estableció diferencias entre los normotensos y los hipertensos representadas en la curva de diuresis-presión<sup>2</sup>.

Puede haber diferentes alteraciones de la relación presión/natriuresis (fig. 47-1):

- una readaptación que lleva el equilibrio a la derecha, pero manteniendo la perpendicularidad. Es lo que ocurre en la HTA sal resistente, en que hay un aumento de las cifras de PA necesarias para mantener el balance de sodio, pero la perpendicularidad expresa la integridad de los mecanismos de eliminación de sodio.
- la pendiente de la curva disminuye, perdiendo la perpendicularidad al eje de la PA. Es la manifestación de la sal-sensibilidad: las modificaciones del balance de sodio producen alteraciones de las cifras de PA y expresa una alteración de los mecanismos de regulación del sodio, ya sea por una disminución del FG o un aumento de la reabsorción tubular de sodio<sup>3</sup>.



**Figura 47-1:** Curva Presión Natriuresis.

Relación entre la PA y el ingreso y excreción de sodio en individuos normotensos y en pacientes con HTA sal-sensible y sal-resistente.

## DEFINICIÓN Y MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA SAL-SENSIBILIDAD

El concepto de heterogeneidad en la respuesta de la PA a las variaciones de la ingesta de sodio que se llamó sal-sensibilidad fue definido con los estudios realizados en 19 pacientes hipertensos esenciales y publicados en 1978 por T. Kawasaki<sup>4</sup>. En este estudio se expuso a los pacientes a dietas normales de sodio (109 mmol/día), restrictivas (9 mmol/día) y altas (249 mmol/día). Los autores clasificaron arbitrariamente en S-S a aquellos que aumentaron el 10% la PA al pasar de una dieta reducida en sodio a una rica en sal (9 pacientes, 47% de la muestra) y S-R a aquellos que no modificaron la PA con el aumento del aporte de sal en la dieta (10 pacientes, 53% del grupo estudiado).

El protocolo de Weinberger para determinar la sensibilidad a la sal se basó en un estudio con 378 voluntarios normotensos y 198 pacientes hipertensos esenciales<sup>5</sup>. A todos se les infundió el primer día de la prueba 2 litros de solución fisiológica en 4 hs con control de la PA hasta la medianoche de ese primer día. Al día siguiente se indujo una depleción de sodio y volumen con restricción de sodio en la dieta a 10 mmol en el día y la administración de una dosis de furosemida oral de 40 mg cada 8 hs. Se consideró S-S a los pacientes que redujeron 10 mmHg o más su PA luego de la fase de depleción de sodio y volumen. Quedaron clasificados como S-R los pacientes que modificaron en 5 mmHg o menos su PA después del balance negativo hidrosalino. Se consideraron indeterminados a aquellos que modificaron entre 5 y 9 mmHg su PA luego de los diuréticos y la restricción de sodio.

Los autores observaron una mayor y significativa incidencia de sal-sensibilidad en los pacientes hipertensos (51%), contra un 26% de los individuos normotensos. Los S-R se observaron en un 58% de los individuos normotensos y en un 33% de los hipertensos. El resto fueron indeterminados.

También puede definirse la sal-sensibilidad por carga oral en la dieta de 200 mmol de sodio diarios durante 5 días y luego una restricción de 15 mmol/día de sodio durante 7 días. Las variaciones y reproducibilidad de la categorización de los pacientes en S-S y S-R son similares en ambos protocolos<sup>5</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA SAL-SENSIBILIDAD

### Introducción

En la evolución filogénica de la nefrona, el AYG aparece para adaptarse a la vida terrestre pobre en sal respecto a los inicios en el mar. La especie humana proviene del África sub-sahariana, sin acceso a la sal. La vida terrestre y la bipedestación requieren de una PA elevada que asegure el flujo de oxígeno a todos los tejidos de la economía con elevado FG que asegure el control del medio interno<sup>1</sup>.

Fallas en la adaptación a la sobrecarga salina propia de las dietas modernas produciría la desadaptación del FG y de la circulación renal a la expansión salina, generando HTA y explicando el comportamiento de los individuos ante la sal<sup>1</sup>.

### Los aspectos genéticos.

Las alteraciones genéticas que pueden relacionarse a la HTA y la sal son, en su mayoría, poligénicas e involucran a los genes que codifican la alfa-adducina que modula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, el angiotensinógeno y la enzima de conversión<sup>6</sup>.

Se ha demostrado que variaciones genéticas del sistema caliceína-kinina están relacionadas con la sal sensibilidad<sup>7</sup>.

Algunos autores han asociado la disminución congénita de nefrones como una causa de sal-sensibilidad por incapacidad de un ajuste adecuado del FG a variaciones del balance de sodio<sup>8</sup>.

### La "modulación" del flujo renal y el balance de sodio.

Existe un concepto complementario y superpuesto al de sal-sensibilidad, que define a los individuos en "moduladores" y "no-moduladores".

Los individuos moduladores son aquellos que aumentan su flujo renal con la carga de sodio. Se comportan en su mayoría como S-R, ya que manejan adecuadamente el balance de sodio aumentando el FPR con preservación del FG y caída de la FF. Presentan una adecuada natriuresis por una correcta adaptación de la hemodinamia peri tubular proximal a la expansión salina con reducción de la reabsorción de sodio.

Los "no-moduladores" son individuos que no aumentan su flujo renal ante la carga salina, comportándose en muchos de los casos como S-S por la alteración de la respuesta renal al balance positivo de sodio. Estos pacientes presentan un FG inadecuadamente reducido por falta de aumento del FPR, con FF elevada y hemodinamia peri tubular proximal reabsortiva que origina acumulación de sodio<sup>9</sup>.

En nuestro medio, Sánchez y col. describieron en pacientes hipertensos no moduladores una hiper-reactividad del SRAA coincidente con un déficit de la actividad urinaria de las kininas<sup>10</sup>.

En estudios posteriores sugirieron que en los pacientes hipertensos no moduladores existe una asociación entre un aumento de la actividad del SRAA, insulino-resistencia y disfunción endotelial sistémica que produce sal-sensibilidad y aumento del riesgo cardiovascular<sup>11</sup>.

### El SRAA.

El SRAA presenta una activación inapropiada en la sal-sensibilidad, con un nivel incrementado de AII para determinadas cifras de PA que aumenta en forma anormal la reabsorción de sodio.

La AII aumenta la vasoconstricción renal, disminuye el FPR y aumenta las resistencias vasculares renales. Ejerce un efecto claro aumentando la reabsorción de sodio por medio de la aldosterona en los segmentos distales, y por medio de la estimulación del FTG y de la creación de una hemodinamia peri tubular reabsortiva en los segmentos proximales.

Por eso, aún escasos niveles elevados de AII en relación con los niveles de la ingesta de sodio pueden alterar la curva presión-natriuresis y producir elevación de la PA<sup>12</sup>.

## El SNS

El SNS eferente causa vasoconstricción renal y estimulación directa de la reabsorción de sodio y la liberación de renina por el AYG.

Desde hace varias décadas, hay importante evidencia que sugiere que la retención de sodio y la sal-sensibilidad pueden estar relacionadas con un mayor actividad del SNS o de un aumento de la relación norepinefrina/dopamina<sup>12</sup>.

Una dieta rica en sodio produce reducción de las concentraciones plasmáticas de norepinefrina en individuos normales e hipertensos S-R, pero no en individuos S-S<sup>12</sup>.

La dopamina es un potente natriurético, actúa sobre los vasos y participa del equilibrio del SNS y su relación con la PA y el balance de sodio. Gill y col. han demostrado una disminución en la excreción de dopamina y un aumento de la norepinefrina en pacientes S-S, sugiriendo que una reducción en la secreción de dopamina puede contribuir a la HTA y sal-sensibilidad en estos pacientes<sup>13</sup>.

Una disminución de la producción de dopamina puede disminuir tanto el FPR como la excreción de sodio. Localmente tiene una acción reversible y dosis dependiente de inhibición de la actividad de la Na-K-ATPasa en los segmentos proximales, y este efecto es aumentado por la sobrecarga de sodio<sup>14</sup>.

## Sistema Kalicreina-Kinina.

Varios estudios han demostrado la relación entre el sistema kalicreina-kinina, la vasodilatación, la HTA y la sal-sensibilidad. La vasoconstricción que produce una falla en este sistema puede estar involucrada en casos de sal-sensibilidad<sup>12</sup>.

## La médula renal. El óxido nítrico.

El ON tiene una influencia significativa en la regulación del flujo medular y en la excreción de sodio dependiente de los segmentos tubulares medulares del riñón<sup>15</sup>. Su potente efecto vasodilatador es un protector decisivo de la isquemia medular secundaria a la lenta circulación de los vasa recta necesaria para evitar el lavado de la médula hipertónica.

El asa ascendente gruesa de Henle juega un importante rol en la homeostasis del sodio, reabsorbiendo el 20 a 30% de la carga de sal filtrada. El ON es un importante regulador de este transporte, inhibiendo la reabsorción de ClNa en este segmento del nefrón como uno de los mecanismos que explican el efecto natriurético demostrado del ON.

En modelos animales se ha demostrado relación entre la actividad del ON medular y la HTA S-S<sup>15</sup>. Es posible que en humanos un déficit de producción de ON por las células endoteliales se relacione con la HTA S-S<sup>12</sup>.

## Factor Natriurético Atrial.

El FNA tiene un efecto diurético, natriurético, vasodilatador, simpaticolítico y supresor del SRAA, por lo que es un importante regulador del balance hidrosalino y de la PA.

Los niveles del FNA aumentan con la expansión salina y la estimulación de los receptores auriculares.

Se ha observado una reducción paradójica de FNA en pacientes hipertensos S-S comparada con pacientes S-R, que podría indicar una participación de este factor en la fisiopatología de la sal-sensibilidad<sup>12</sup>.

## Transporte celular.

La bomba de Na/K mantiene los gradientes de Na y K a través de las membranas celulares, y es inhibida por glicósidos cardíacos como la Ouabaina. Esta bomba es determinante tanto de la concentración de sodio celular de las células tubulares renales y del transporte tubular de sodio, como de la regulación de las concentraciones de sodio y calcio de las células musculares lisas de la pared arterial y de la susceptibilidad de ellas a la contracción.

Se ha observado en el plasma de pacientes S-S mayores niveles de inhibidores de la bomba Na-K-ATPasa correlacionados significativamente con el aumento de la norepinefrina<sup>16</sup>.

Se ha postulado que en individuos susceptibles, la sobrecarga de sodio genera retención de sodio y aumenta la circulación de los factores inhibidores de la bomba Na/K para inhibir la reabsorción de sodio renal, aumentar la natriuresis y compensar el balance salino positivo. Esto determina un aumento de la concentración intra-celular de sodio y calcio en las células musculares lisas y mayor reactividad vascular<sup>17</sup>.

## Sal-sensibilidad vascular

La sensibilidad vascular a la sal es un concepto complementario al mecanismo renal de sal-sensibilidad.

Existe una capa que cubre el endotelio vascular, llamada glycocalix, cargada electronegativamente con un biopolímero que se une preferencialmente al sodio. Ante la llegada de sodio al torrente sanguíneo, el glycocalix se une al mismo y evita su paso al intersticio, permitiendo su rápida eliminación por el riñón. Se ha calculado que solo 700 mg de sodio (el contenido de una sola comida) puede unirse transitoriamente a todo el glycocalix del organismo. Una carga de sodio excesiva a lo largo del tiempo daña el glycocalix. Esto hace vulnerable la superficie del endotelio a la carga de sodio, facilitando la activación de los canales de sodio de las células epiteliales endoteliales.

Se ha postulado como definición de sal-sensibilidad vascular, a partir de estudios in vitro, al cociente o relación en-

tre “actividad endotelial de los canales de sodio/capacidad buffer para el sodio del glycoalix endotelial”<sup>18</sup>. Este concepto representa la intensidad de la activación de los canales de sodio de las células endoteliales con su efecto vasoconstrictor por inhibición de la producción del ON, que esta modulada por la aldosterona y por el glycoalix que recubre el endotelio y que hace de barrera a la llegada directa del sodio a los canales de sodio endoteliales.

Por mecanismos aún desconocidos, cuando el sodio ingresa a las células endoteliales reduce la actividad de la enzima ON sintetasa<sup>18</sup>.

Si el ingreso de sal excede la capacidad de excreción renal de sodio, la sal se deposita en el organismo y afecta en sinergia con la aldosterona el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones<sup>18</sup>.

## Sal-sensibilidad adquirida

Johnson y col. proponen en distintos trabajos una hipótesis unificadora de las causas y mecanismos de la sal-sensibilidad<sup>19</sup>. Daños en la microvasculatura intersticial renal secundarios a diversos agentes, como la ciclosporina, la hiperactividad del SNS, diversas enfermedades túbulo-intersticiales e incluso la edad pueden producir HTA y sal sensibilidad por alteraciones adquiridas en la regulación del balance de sodio y la curva presión-natriuresis.

Se ha postulado que, inicialmente, episodios aislados de HTA originados por distintos mecanismos como la estimulación del SNS o la activación del SRAA, son transmitidos a los CPT en asociación con una reducción del flujo renal. Esto produce isquemia que estimula la adenosina, la AII o el SNS, reduce la actividad del ON y las prostaglandinas y aumenta la reabsorción de sodio por estimulación del FTG. Se produce una readaptación de la curva presión/natriuresis, la isquemia y la tendencia a la reabsorción de sodio se corrigen con un desplazamiento hacia la derecha, volviéndose a un equilibrio perpendicular siempre y cuando no haya otros factores genéticos o adquiridos que impidan la normalización del balance de sodio con la mayor PA por fallas en los mecanismos relacionados con el sodio, manifestándose la sal-sensibilidad.

## IMPORTANCIA CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA SAL-SENSIBILIDAD.

La sal sensibilidad tiene importancia clínica y epidemiológica al haberse demostrado ser un factor de riesgo cardiovascular y mortalidad independiente de la edad y de las cifras de PA.

Son predictores clínicos de sal-sensibilidad: la edad avanzada, la raza negra, niveles bajos de renina plasmática, actividad incrementada del SNS y la presencia de patologías concomitantes como la insulino-resistencia o diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la microalbuminuria, la ausencia de descenso nocturno de la PA.

Weinberg y col. demostraron en forma contundente el impacto clínico y epidemiológico de la sal-sensibilidad, al

mostrar en un estudio de seguimiento de casi 30 años de 430 individuos normales y 278 hipertensos que los normotensos S-S tenían la misma mortalidad que los hipertensos, y mayor que los hipertensos S-R<sup>20</sup>. Los únicos que presentan una mejor supervivencia son los normotensos S-R.

El grupo de Campese mostró una mayor microalbuminuria en hipertensos S-S que en S-R<sup>12</sup> instalando la controversia de la microalbuminuria como un predictor de sal sensibilidad o un predictor de enfermedad renal.

La relación entre la lesión de órgano blanco y el tipo de sal-sensibilidad puede verse claramente en varios informes, como en el estudio realizado en 96 pacientes hipertensos moderados, 47% sal-sensibles y 53% sal-resistentes, donde la retinopatía hipertensiva fue hallada en el 84% de los pacientes S-S, vs. 59% en los S-R, la hipertrofia ventricular concéntrica en un 37.8% en los S-S vs. 11.8% en los S-R. La creatinina también fue significativamente mayor en los pacientes S-S, demostrándose en el análisis multivariado que la sal-sensibilidad fue un predictor de hipertrofia ventricular izquierda y albuminuria, independientemente de la edad, índice de masa corporal y PA<sup>21</sup>.

En resumen, la sensibilidad a la sal es una característica del comportamiento de la PA ante cambios en el ingreso de sodio al organismo que depende de fallas moleculares genéticas o adquiridas de mecanismos renales y probablemente endoteliales.

Se presenta con más frecuencia en la raza negra, en obesos, diabéticos, y en la disfunción renal<sup>19</sup>.

La alteración del manejo tubular del sodio puede estar relacionada con una reducción del FG y un aumento de la reabsorción de sodio inadecuados ante la sobrecarga salina por aumento del tono vasoconstrictor (SNS, SRAA), reducción de la actividad vasodilatadora (ON, Kalicreinas-kininas) o alteración de los canales de sodio tubulares y endoteliales.

## Bibliografía sugerida

1. Kurokawa K. Tubuloglomerular feedback: its physiological and pathophysiological significance. *Kidney Int Suppl* 1998;67:S71-S74.
2. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes. *Hypertension* 1992;19(1 Suppl):I2-I8.
3. Maicas Bellido C, Lázaro Fernández E, Alcalá López J, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Sociedad Castellana de Cardiología. *Monocardio* N°3. 2003. Vol V: Pag.141-160. En: <http://www.castellanacardio.es/documentos/monocardio/hipertension-arterial-I.pdf>
4. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978;64:193-198.
5. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27:481-490.
6. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-556.
7. Gu D, Zhao Q, Kelly TN y col. The role of the kallikrein-kinin system genes in the salt sensitivity of blood pressure: the GenSalt Study. *Am J Epidemiol* 2012;176 Suppl 7:S72-S80.
8. Brenner BM, Anderson S. The interrelationships among filtration surface area, blood pressure, and chronic renal disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19(suppl 6):S1-S7.



9. Williams GH, Hollenberg NK. Non-modulating hypertension. A subset of sodium-sensitive hypertension. *Hypertension* 1991;17(1 Suppl):I81-I85.
10. Sanchez R, Gimenez MI, Ramos F, Baglivo H, Ramirez AJ. Non-modulating hypertension: evidence for the involvement of kallikrein/kinin activity associated with overactivity of the renin-angiotensin system. Successful blood pressure control during long-term Na<sup>+</sup> restriction. *J Hypertens* 1996;14:1287-1291.
11. Sanchez R, Fischer P, Cuniberti L, Masnatta LD, Ramirez AJ. Vascular oxidative stress is associated with insulin resistance in hyperreninemic nonmodulating essential hypertension. *J Hypertens* 2007;25:2434-2440.
12. Campese VM. Clinical Conference. Salt sensitivity in Hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994;23:531-550.
13. Gill JR Jr, Grossman E, Goldstein DS. High urinary dopa and low urinary dopamine-to-dopa ratio in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1991; 18:614-621.
14. Bertorello A, Hökfelt T, Goldstein M, Aperia A. Proximal tubule Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity is inhibited during high-salt diet: evidence for DA-mediated effect. *Am J Physiol* 1988;254:F795-F801.
15. Cowley AW Jr. Renal Medullary Oxidative Stress, Pressure-Natriuresis, and Hypertension. *Hypertension* 2008; 52:777-786.
16. Nishio I, Shima H, Tsuda K, Hano T, Masuyama Y. Relationship between the sympathetic nervous system and sodium potassium adenosine triphosphatase inhibitor in salt-sensitive patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1988;6:S216-S218.
17. De Wardener HE. Kidney, salt intake and Na-K-ATPase inhibitors in hypertension. 1990 Corcoran Lecture. *Hypertension* 1991; 17:830-836.
18. Kusche-Virog K, Oberleithner H. An emerging concept of vascular sensitivity. *F1000 Biology Reports* 2012, 4:20. Electronic version at: <http://f1000.com/reports/b/4/20>.
19. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GE, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:913-923.
20. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension*. 2001;37:429-432.
21. Bihorac A, Tezcan H, Ozener C, Oktay A, Akoglu E. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13:864-872.