

## Óxido nítrico, sensibilidad a la sal y obesidad

Drs. Anna B Alfieri<sup>1</sup>, Irene S Hoffmann<sup>1</sup>, Luigi X Cubeddu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro para la Detección y el Tratamiento de los Factores Silentes de Riesgo Cardiovascular (SIL-DETEC), Unidad de Farmacología Clínica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas Venezuela.

<sup>2</sup> Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Health Professions Division, NOVA Southeastern University (NSU), Fort Lauderdale, Florida, EE.UU.

### RESUMEN

*El óxido nítrico es una molécula neurotrasmisora, mediadora de importantes funciones como la vasodilatación, estimulación de la síntesis de músculo liso vascular y antiagregación plaquetaria. El óxido nítrico es continuamente sintetizado y liberado desde el endotelio en condiciones fisiológicas. La inhibición crónica de la producción de óxido nítrico conduce a hipertensión arterial severa; por otra parte la hipertensión arterial se asocia con otros factores de riesgo, como lo es la sensibilidad a la sal. A pesar de que la hipertensión arterial inducida por sodio fue descrita hace medio siglo, aún se desconoce su etiología en humanos, y las implicaciones del óxido nítrico en su aparición.*

### CORRESPONDENCIA

Dra. Anna B. Alfieri.

Profesora Titular, Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia, UCV, Caracas 1040, Venezuela.

Tel: +58-212-605.27.61

E-Mail: [anna.alfieri@ucv.ve](mailto:anna.alfieri@ucv.ve)

### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés

*Nuestro grupo se ha dedicado al estudio de la sensibilidad a la sal y su relación con el óxido nítrico. Nuestros resultados nos permiten concluir lo siguiente:*

*a) la ingesta elevada de sodio inhibe la producción del óxido nítrico; este efecto se revierte con la reducción de la ingestión de sal.*

*b) en sujetos obesos, la reducción de adiposidad central y la corrección de alteraciones metabólicas asociadas es capaz de corregir la sensibilidad a la sal y por lo tanto, de disminuir la hipertensión arterial en los individuos sal sensibles. También restablece la bioactividad normal del óxido nítrico.*

*Estos hallazgos permiten afirmar que los factores de riesgo adquiridos juegan un papel importante en la patogénesis de la sensibilidad a la sal asociada a la obesidad, y que la corrección de la adiposidad abdominal mejora las anomalías metabólicas asociadas, reduce la reactividad de la presión arterial al sodio y mejora la producción de óxido nítrico.*

**Palabras clave:** Óxido nítrico, sensibilidad a la sal, factores de riesgo cardiovascular.

## Nitric oxide, salt sensitivity and obesity

### ABSTRACT

*Nitric oxide, as a neurotransmitter molecule, is a mediator of important functions including vasodilatation, synthesis of vascular smooth muscle and anti-aggregation of platelets. Under physiological conditions nitric oxide is synthesized and released from the endothelium. The chronic inhibition of nitric oxide production leads to severe hypertension; moreover hypertension is associated with other risk factors, such as salt*

Recibido en: abril 01, 2008

Aceptado en: julio 22, 2008

sensitivity. Although hypertension induced by sodium was described half a century ago, its etiology remains unclear as well as the involvement of nitric oxide.

Our group has been studying salt sensitivity and its relationship with nitric oxide in a Venezuelan population. Our results allow us to conclude the following:

A) high sodium intake inhibits the production of nitric oxide; this effect is reversed by reducing salt intake.

B) in obese subjects, the reduction of central adiposity and the correction of related metabolic abnormalities can alter the salt sensitivity, and thereby decrease blood pressure in salt-sensitive individuals. It also restores the normal bioactivity of nitric oxide.

These findings confirm the important role of risk factors in the pathogenesis of salt sensitivity associated with obesity, and that the correction of abdominal fat improves metabolic abnormalities, leading to the lowering of salt sensitivity and to an improvement in the production of nitric oxide.

**Key words:** Nitric oxide, salt sensitivity, cardiovascular risk factors.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente se reconoce al óxido nítrico (NO) como una molécula única, con las características propias de un neurotransmisor y con múltiples e importantes funciones, entre las que se cuentan la actividad vasodilatadora, estimulante de la síntesis de músculo liso vascular y antiagregante plaquetario<sup>(1,2)</sup>. Estas actividades le otorgan un papel muy importante en diversas funciones cardiovasculares, algunas de las cuales serán discutidas en la presente revisión.

La síntesis del NO ocurre a partir de una molécula del aminoácido L-arginina, en presencia de O<sub>2</sub>, para originar una molécula de NO y una de L-citrulina; esta reacción es catalizada por la enzima sintasa del NO (NOS), de la cual se conocen 3 isoformas: dos constitutivas (cNOS) y una inducible (iNOS)<sup>(3,4)</sup>. La producción de iNOS es regulada transcripcionalmente (presencia o ausencia), mientras que la forma cNOS (presente, por ejemplo en endotelio vascular) es regulada en relación con su actividad, estando siempre presente, con mayor o menor actividad<sup>(5,6)</sup>.

El NO, a temperatura y presión atmosférica ambiente es un gas y actúa como un soluto no-cargado en la mayoría de los procesos biológicos<sup>(7)</sup>. Debido a su naturaleza gaseosa, esta molécula no puede ser almacenada, por lo cual la regulación de las enzimas que catalizan su síntesis es muy importante; de hecho, las NOS se encuentran entre las enzimas de síntesis de neurotransmisores con la regulación más especializada. Una vez liberado y ejercidos sus efectos, el NO se descompone para producir dos metabolitos estables, los radicales nitrito y nitrato<sup>(8)</sup>. Su vida media es extremadamente corta (0,1-3 segundos), por lo cual su cuantificación directa en fluidos biológicos es difícil; se prefiere su cuantificación indirecta, lo cual puede lograrse al medir sus metabolitos en orina, o en algunos casos, al cuantificar el GMPc, su segundo mensajero<sup>(9,10)</sup>. Debemos recordar que en seres humanos la evaluación de la producción de NO, su metabolismo y su actividad no está exenta de dificultades. En la gran mayoría de los estudios, incluyendo los que discutiremos en el presente trabajo, la estimación de la bioactividad de NO se realiza cuantificando la totalidad de sus metabolitos urinarios, nitratos+nitritos.

El NO tiene muchos “blancos moleculares” o sitios de unión. Es capaz de ligarse covalentemente al grupo heme de diversas proteínas; interactúa con radicales libres para formar peroxinitritos; interactúa con átomos de hierro o de cobre, presentes en enzimas; se une a grupos tioles libres de varias proteínas y así puede ser transportado<sup>(11,12)</sup>. De todos esos sitios potenciales de unión del NO, el más importante en el sistema cardiovascular es el grupo heme de la guanilato ciclase soluble, lo cual desencadena su activación para producir GMPc<sup>(5)</sup>. El GMPc actúa como segundo mensajero, iniciando una serie de eventos que llevan a la extrusión de calcio desde el citoplasma y la consecuente relajación del músculo liso y produciendo, por ejemplo, vasodilatación<sup>(12)</sup>.

## Óxido nítrico, endotelio y función cardiovascular

El NO y otros factores endoteliales son

continuamente sintetizados y liberados a un nivel denominado “basal”; adicionalmente pueden liberarse en mayor cantidad como consecuencia de la acción de desencadenantes locales o circulantes (bradikinina, serotonina, norepinefrina), mediante un proceso de comunicación bioquímica<sup>(13)</sup>. La alteración del funcionamiento normal del endotelio que se ha denominado disfunción endotelial, está claramente presente en la hipertensión arterial y en la aterosclerosis, y ha sido implicada en otras patologías como la isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria estable, en el síndrome coronario inestable<sup>(13)</sup>, y en la diabetes mellitus<sup>(14)</sup>. También se ha demostrado que, en ausencia de una función endotelial intacta, o inclusive durante el proceso normal de envejecimiento, la capacidad de sintetizar y liberar NO y otros autacoides endoteliales se ve disminuida y en consecuencia, la capacidad de vasodilatar las arterias se reduce<sup>(15,16)</sup>.

Son clásicos los experimentos donde al interferir con la síntesis o la acción del NO se logra un incremento de la presión arterial (PA) en animales<sup>(17,18)</sup> o en humanos<sup>(19,20)</sup>. La inhibición crónica de la producción de NO rápidamente conduce a todas las consecuencias orgánicas de una hipertensión arterial severa, con arteriosclerosis y pérdida de vascularidad en el sistema nervioso central (SNC) y en riñón<sup>(21-23)</sup>. En la clínica, se ha demostrado que existen menores niveles de NO en sujetos normotensos que son hijos de individuos hipertensos<sup>(24)</sup>. Esto sugiere que algún paso del proceso de síntesis o de liberación del NO estaría en parte regulado genéticamente, explicando la causa del mayor riesgo cardiovascular en sujetos con hipertensión familiar. Por otra parte la hipertensión arterial se asocia con otros factores de riesgo, tales como la dislipidemia<sup>(25)</sup>, la resistencia insulínica (hiperinsulinemia)<sup>(26)</sup> y la sensibilidad a la sal<sup>(27)</sup>.

### **Cambios de la presión arterial en relación con la ingesta de sal: papel del óxido nítrico**

Desde hace medio siglo se conoce la relación directa entre el consumo de sal, el incremento de la presión arterial (PA) y el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>(28,29)</sup>. Diferentes

estudios epidemiológicos han comparado los niveles de presión arterial sistólica (PAS) en poblaciones con ingestas bajas y altas en sal. Los resultados han demostrado que existe una mayor incidencia de hipertensión arterial, así como de morbilidad y mortalidad cardiovascular, en poblaciones que consumen alta cantidad de sal<sup>(25,30)</sup>. Varios estudios de migración apoyan dichos resultados; por ejemplo, los sujetos provenientes de poblaciones con dietas tradicionalmente bajas en sal experimentaron incrementos significativos de sus cifras tensionales al migrar a zonas urbanas donde su ingesta de sal fue mayor y comparable a la de los países occidentales<sup>(31,32)</sup>.

Aproximadamente un 50 % de los pacientes con hipertensión arterial y un 30 % de los sujetos normotensos, son sensibles a los cambios en la ingesta de sal, denominándoseles “sal sensibles” (SS); esta sensibilidad se manifiesta como aumentos de su presión arterial media (PAM) de al menos 10 mmHg durante una dieta de sal de 200 mEq/d (alta sal) en comparación con su PAM durante una dieta de sólo 10-20 mEq/d de sal (baja sal). Por otra parte, se considera que un sujeto es “sal resistente” (SR) cuando su PAM experimenta cambios menores de 3 mmHg al ser sometido a una dieta alta en sal, como la antes descrita<sup>(33,34)</sup>. En comparación con los sujetos hipertensos-SR los individuos hipertensos-SS tienen mayores incrementos de PA con el incremento de la edad<sup>(27,35)</sup>, tienen una mayor incidencia de hipertrofia ventricular izquierda y de microalbuminuria<sup>(34-36)</sup>, así como mayores niveles de marcadores de lesión endotelial<sup>(37)</sup> y de eventos cardiovasculares fatales y no fatales<sup>(34)</sup>.

A pesar del interés en el área y de su importancia clínica, aún no se conocen con certeza los factores determinantes de la sensibilidad a la sal en humanos, y las implicaciones del NO en la aparición de la misma. Nuestro grupo se ha dedicado en la última década al estudio de la sensibilidad a la sal en la población venezolana, con particular interés en el papel del NO. Hemos demostrado en la población venezolana estudiada, que aproximadamente el 26 % de los sujetos aparentemente sanos es SS; el 28 % es SR y el resto tiene una sensibilidad intermedia a la sal<sup>(38)</sup>. Es importante destacar que

los sujetos SS son más viejos, más pesados y tienen mayor adiposidad central; también tienen una PA más elevada. En los sujetos SS, la excreción urinaria de metabolitos del NO durante la ingesta alta en sal fue 45 % menor que la excreción durante la dieta baja en sal ( $P < 0,001$ ) (Figura 1). En dichos sujetos la PAM disminuyó y la excreción de metabolitos del NO aumentó significativamente ( $P < 0,001$ ) cuando fueron sometidos a la dieta baja en sal. En los individuos SR, los cambios en la ingesta de sal no se asoció con cambios en PA o con modificaciones de la excreción urinaria de metabolitos del NO<sup>(38)</sup>.

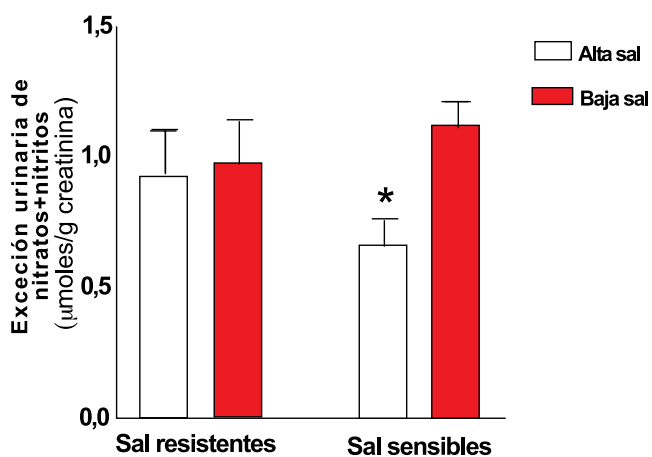


Figura 1. Cambios en la excreción urinaria de metabolitos del NO, en sujetos sal-sensibles (SS) y sal-resistentes (SR), después de una semana de ingesta alta o baja en sal<sup>(38)</sup>. Estadísticamente significativo a \*  $P < 0,05$ .

Los resultados de este estudio nos permitieron concluir que la carga de sal no modifica la excreción urinaria de los metabolitos del NO en los sujetos SR, pero sí lo hace en modo significativo en los sujetos SS, quienes excretan menores niveles de metabolitos urinarios del NO durante la dieta alta en sal. Al pasar de una ingesta alta a una ingesta baja en cloruro de sodio, los sujetos SS incrementan la producción de NO, sugiriendo que en dichos sujetos la alta sal (o el incremento en la PA producido por la alta sal) frena reversiblemente la producción del NO, lo cual se corrige al reducir

la ingesta de sal. Adicionalmente, estos resultados, junto con otra evidencia relacionada publicada por otro grupo de investigadores<sup>(39)</sup> nos permitieron sugerir que existe una importante interacción entre la hiperinsulinemia, la hiperglicemia, la disfunción endotelial y la sensibilidad a la sal, y aunque se han propuesto diversas teorías para explicar esta relación, actualmente se desconoce el mecanismo fisiopatológico preciso por el cual se producen estas asociaciones, ni cuál es la secuencia de las mismas. Algunos estudios señalan que la hiperinsulinemia aguda ejerce un poderoso efecto antinatriurético<sup>(40)</sup> que persiste aun durante la hiperinsulinemia crónica asociada con obesidad, a pesar de la resistencia periférica de los tejidos a la acción de la insulina<sup>(41)</sup>. En este caso, el papel del NO en la modulación renal del manejo de sodio es determinante; el mecanismo de incremento de la producción de NO al aumentar la cantidad de sodio en el organismo sería el modo directo para facilitar la natriuresis; esta habilidad parece estar alterada en los sujetos SS.

### Obesidad, hipertensión arterial sal sensible y óxido nítrico

Existe un importante número de estudios que indican que la hipertensión arterial y la obesidad están asociadas; sin embargo, la razón de esta asociación no está clara y es probablemente multifactorial<sup>(42-44)</sup>. Una mayor sensibilidad a la sal puede ser una de las razones por la cual los individuos obesos tienen una prevalencia aumentada de hipertensión arterial. La adiposidad haría a la persona más sensible a la sal y esto podría ser revertido con la reducción de dicha adiposidad. Se ha postulado que la obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas podrían, entre otras cosas producir daño del endotelio renal con alteraciones de la bioactividad del NO, lo cual se traduciría en retención alterada de sodio y sensibilidad a la sal<sup>(44)</sup>.

Se sabe que los cambios en el estilo de vida y el uso de metformina reducen la adiposidad central, la PA y la actividad simpática, mejorando también la sensibilidad a la insulina y la función endotelial<sup>(44,45)</sup>. En relación con esto, recientemente estudiamos el papel de factores de riesgo cardiovascular

adquiridos en la patogénesis de la sensibilidad a la sal, investigando si el tratamiento de la obesidad y de las alteraciones metabólicas relacionadas corrige la sensibilidad a la sal y mejora la producción de NO<sup>(46)</sup>. Un grupo de sujetos con sobrepeso y obesidad (índice de masa corporal, IMC, entre 27-35 kg/m<sup>2</sup>) fueron sometidos a un programa de un año de duración, donde se combinaron los cambios de estilo de vida (dieta y ejercicio) y la administración de metformina; este programa indujo una disminución del 13 % en el peso corporal, del IMC y de la circunferencia de la cintura, así como un 7 % de reducción de la PAM. Las concentraciones séricas de triglicéridos y la relación insulina/glucosa se redujo en un 30 % y la microalbuminuria lo hizo en un 60 % (Tabla 1)<sup>(46)</sup>.

Tabla 1

Cambios inducidos por el programa de 1 año de duración, donde sujetos obesos fueron sometidos a cambios en su estilo de vida y tratamiento con metformina<sup>(46)</sup>

	Basal	Tratamiento
Edad (años)	45,3 ± 2	46,4 ± 2*
Peso (kg)	76 ± 3	66 ± 3 **
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,7 ± 0,9	26,6 ± 0,9**
Cintura (cm)	94 ± 2	82 ± 3 **
PAS (mmHg)	126 ± 3	118 ± 3**
PAD (mmHg)	83 ± 2	76 ± 2**
FC (latidos/min)	67 ± 1	65 ± 2*
GSA (mg/dL)	97 ± 3	88 ± 2*
ISA (μIU/mL)	18 ± 2	10 ± 1**
G2h (mg/dL)	124 ± 13	112 ± 9*
I2h (μIU/mL)	91 ± 14	71 ± 7*
LDL-C (mg/dL)	138 ± 6	132 ± 6
HDL-C (mg/dL)	44 ± 2	45 ± 2
Triglicéridos (mg/dL)	137 ± 13	97 ± 11**
Extracción de albúmina <sup>a</sup> (mg/día)	15 ± 4	4,8 ± 0,8**
Na <sup>+</sup> urinario (mmoles/día)	159 ± 13	139 ± 13*

IMC: índice de masa corporal; GSA: glucosa sérica en ayuna; ISA: insulina sérica en ayunas; G2 h y I2 h: glucosa e insulina (respectivamente) sérica a las 2 h de una carga oral de 75-g glucosa; Significativo a \*P < 0,01 y \*\* P < 0,001 (t de Student pareada).  
<sup>a</sup> en orina.

Como era de esperarse, los sujetos SS experimentaron cambios significativos de su PA durante la prueba de sensibilidad a la sal. Al pasar de una ingesta alta en sodio (~300 mmoles) a una baja

en sodio (~30 mmoles de sodio/día) la disminución de la PAS/PAD fue de 14,7±1,7/7,4±0,9 mmHg en basal y de 8,6±1,9/3,2±1,2 mmHg después del tratamiento (P < 0,001). Adicionalmente, la sensibilidad de la PA a los niveles habituales de sodio (~150 mmoles de sodio/día) fue abolida por el programa dieta/ejercicio/metformina (Figura 2). Paralelamente la excreción urinaria de los

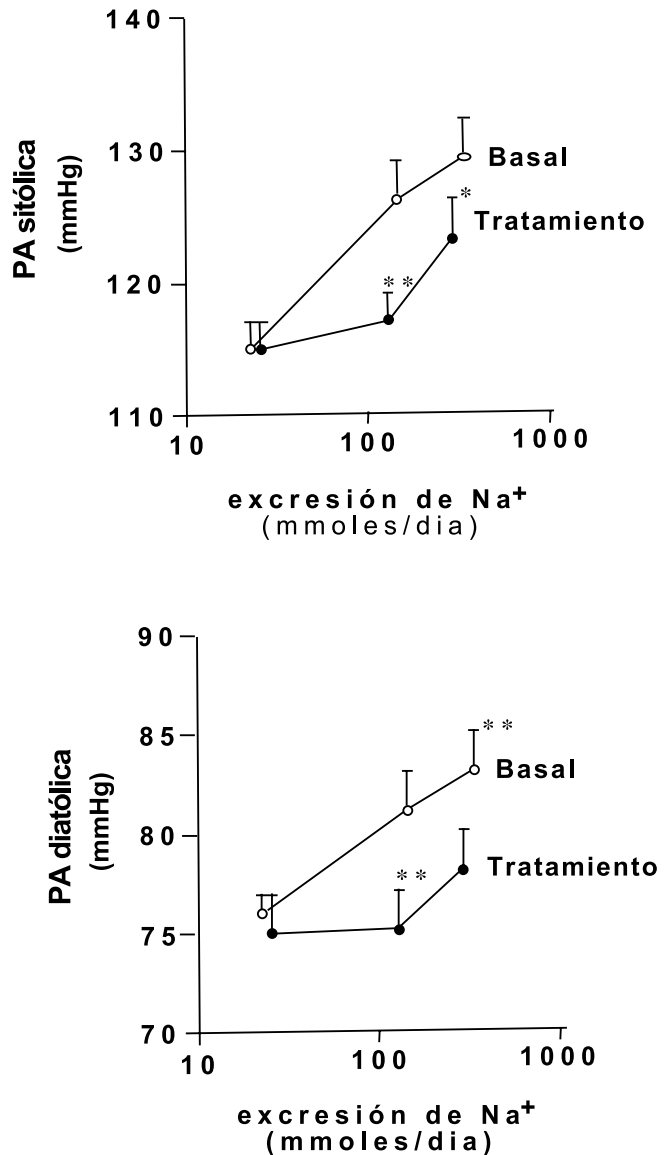


Figura 2. Relación entre la excreción urinaria de sodio, la PAS y PAD: efectos del programa combinado de cambios en estilo de vida y metformina en sujetos obesos sal-sensibles<sup>(46)</sup>.

metabolitos de NO (nitratos + nitritos) en los sujetos SS estuvo relacionada con la ingesta de sal, con niveles significativamente reducidos durante la ingesta elevada de sodio. Este efecto se observó tanto para el valor absoluto de metabolitos del NO excretados durante 24 horas ( $\mu$  moles/día), así como para los valores corregidos por creatinina ( $\mu$  moles NO/mg creatinina). El programa de tratamiento de 1 año de duración fue capaz de corregir esta excreción reducida de metabolitos del NO observada durante la alta sal <sup>(46)</sup>.

Anteriormente, sólo un estudio había evaluado el efecto de la pérdida de peso sobre la sensibilidad a la sal <sup>(47)</sup>. Rocchini y col. demostraron, en adolescentes obesos, que la reducción de peso (8 % del peso basal) lograda a través de un programa de 20 semanas de restricción calórica fue capaz de corregir la sensibilidad a la sal. Estas dos observaciones <sup>(46,47)</sup> indican que los factores corregibles adquiridos juegan un papel importante en la patogénesis de la sensibilidad a la sal asociados a la obesidad.

En resumen, nuestros hallazgos indican que una dieta alta en sodio inhibe la excreción urinaria de metabolitos de NO, y que este efecto se revierte con la reducción de la ingestión de sal <sup>(38,46-48)</sup>. También demostramos que un programa de un año de duración, que incluyó dieta, ejercicio y tratamiento con metformina es capaz de disminuir el peso y la adiposidad central en sujetos obesos, así como de mejorar sus anomalías metabólicas asociadas y de corregir el aumento de la reactividad de la PA al sodio y por lo tanto, de disminuir la PA en los individuos obesos SS <sup>(46)</sup>. Estas observaciones indican que la sensibilidad a la sal en personas obesas puede ser el resultado de su incapacidad de aumentar o mantener la producción de NO en respuesta al sodio. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los factores de riesgo adquiridos juegan un papel importante en la patogénesis de la sensibilidad a la sal asociados al sobrepeso y a la obesidad, y que la corrección de la adiposidad abdominal, además de mejorar las anomalías metabólicas asociadas, reduce notablemente la reactividad de la PA al sodio y mejora la función endotelial.

La PA y el sodio urinario fueron medidos al final de las dietas con tres niveles diferentes de

ingesta de sodio, antes y después del programa de tratamiento.

Estadísticamente significativo a \*  $P < 0,05$  y \*\*  $P < 0,01$ .

## REFERENCIAS

1. Vallance P, Collier J. Fortnightly review Biology and clinical relevance of nitric oxide. *BMJ*. 1994;309:453-457.
2. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2002;6:500-508.
3. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. XIV International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev*. 1997;49:137-142.
4. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J*. 1994;298(Pt 2):249-258.
5. Michel T. Targeting and translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32:1361-1366.
6. Alfieri AB, Malavé A, Cubeddu LX. Nitric Oxide synthase and Cyclophosphamide-induced cystitis in rats. *Naunyn-Schiedemberg's Arch. Pharmacol*. 2001;363:353-357.
7. Yun HY, Dawson VL, Dawson TM. Neurobiology of nitric oxide. *Crit Rev Neurobiol*. 1996;10:291-316.
8. Alfieri AB. Óxido nítrico un "nuevo" neurotransmisor con importantes funciones en el sistema cardiovascular. *Avanc Cardiol*. 1997;17:182-189.
9. Gosgnach W, Messika-Zeitoun D, Gonzalez W, Philippe M, Michel JB. Sheer stress induces iNOS expression in cultured smooth muscle cells: Role of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;279:C1880-1888.
10. Alfieri AB, Rodriguez-Plaza LG, Cubeddu LX. Effects of short- and long-term exercise on urinary cGMP excretion in healthy subjects and in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001;35:891-896.
11. Altenkirch HU, Gerzer R, Kirsch KA, Weil J, Heyduck B, Schulters I, et al. Effect of prolonged physical exercise on fluid regulating hormones. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990;61:209-213.
12. Dusting GJ. Nitric oxide in cardiovascular disorders. *J Vasc Res*. 1995;32:143-161.
13. Lopez-Jaramillo P, Terán E Y, de Felix M. Alteraciones del endotelio vascular en dislipidemias y aterosclerosis: implicaciones terapéuticas. En: P. Lopez-Jaramillo, editor. La vía de L-arginina: óxido nítrico, de su descubrimiento a sus aplicaciones clínicas. Ediciones Científicas. Quito. 1995.p.89-135.

14. Wu G, Meininger CJ. Impaired arginine metabolism and NO synthesis in coronary endothelial cells of the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol.* 1995;269:H1312-1318.
15. Vanhoutte PM. Hypercholesterolaemia, atherosclerosis and release of endothelium-derived relaxin factor by aggregating platelets. *Eur Heart J.* 1991;12(Suppl.E):25-32.
16. Raij L. Hypertension, endothelium and cardiovascular risk factors. *Am J Med.* 1991;21(Suppl 2A):13-18.
17. Breslow MJ, Tobin JR, Bredt DS, Ferris CD, Snyder SH, Traystman RJ. Nitric oxide as a regulator of adrenal blood flow. *Am J Physiol.* 1993;264(2 Pt 2):H464-469.
18. Brady F, Bakhle YS, Bell C. Evaluation of the involvement of nitric oxide and substance P in reducing baroreflex gain in the genetically hypertensive (GH) rat. *Acta Physiol Hung.* 2002;89:451-461.
19. Vallance P. Nitric oxide in the human cardiovascular system-SKB lecture 1997. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:433-439.
20. Huynh NT, Tayek JA. Oral arginine reduces systemic blood pressure in type 2 diabetes: its potential role in nitric oxide generation. *J Am Coll Nutr.* 2002;21:422-427.
21. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-142.
22. Calver A, Collier J, Vallance P. Nitric oxide and the control of human vascular tone in health and disease. *Eur J Med.* 1993;2:48-53.
23. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329:2002-2012.
24. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation.* 1996;94:1298-1303.
25. MacMahon S, Peto R, Cutler S, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure stroke and coronary heart disease: part 1, prolonged difference in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765-774.
26. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:3120-3127.
27. Weinberger MH. Salt sensitivity as a predictor of hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;4:615-616.
28. Dahl, LK, Love RA. Etiological role of sodium chloride intake in essential hypertension in humans. *J Am Med Assoc.* 1957;164:397.
29. Dahl, LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. En: Cottier P, Bock KD, editores. *Essential hypertension: An International Symposium.* Springer-Verlag, Heidelberg, Federal Republic of Germany. 1960.p.53-65.
30. Page LB, Damon A, Moellering RC Jr. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation.* 1974;49:1132-1146.
31. Forte JG, Miguel JM, Miguel MJ, de Pádua F, Rose G. Salt and blood pressure: A community trial. *J Hum Hypertens.* 1989;3:179-184.
32. Carvalho JJ, Baruzzi RG, Howard PF, Poulter N, Alpers MP, Franco LJ, et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study. *Hypertension.* 1989;14:238-246.
33. Campese VM. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension.* 1994;23:531-550.
34. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet.* 1997;350:1734-1737.
35. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Jimenez E, Roa CM, Cubeddu RJ, Palermo C, et al. Insulin and blood pressure responses to changes in salt intake. *J Hum Hypertens.* 2000;14(Suppl 1):32-35.
36. Musiari L, Ceriati R, Taliani U, Montesi M, Novarini A. Early abnormalities in left ventricular diastolic function of sodium-sensitive hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 1999;13 711-716.
37. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Giuliani E, De Sisti L, Cicogna S, et al. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt-sensitive hypertension: Influence of dietary sodium load and depletion. *Hypertension.* 1998;32:862-868.
38. Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS, Jimenez E, Roa CM, Cubeddu R, et al. Nitric oxide and salt sensitivity. *Am J Hypertens.* 2000;13:973-979.
39. Fujiwara T, Ohsawa T, Takahashi S, Ikeda K, Okuno A, Ushiyama S, et al. Troglitazone, a new antidiabetic agent possessing radical scavenging ability, improved decreased skin blood flow in diabetic rats. *Life Sci.* 1998;63:2039-2047.
40. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest.* 1975;55:845-855.
41. Rocchini AP. The relationship of sodium sensitivity to insulin resistance. *Am J Med Sci.* 1994;307(Suppl 1):75-80.
42. Beeks E, Kessels AG, Kroon AA, van der Klauw MM, de Leeuw PW. Genetic predisposition to salt-sensitivity: A systematic review. *J Hypertens.* 2004;22:1243-1249.

- 
43. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *New Engl J Med.* 1996;334:374-381.
  44. Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15(2Pt2):50-52. Review.
  45. Eriksson MK, Westborg CJ, Eliasson MC. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors. *Scand J Public Health.* 2006;34:453-461.
  46. Hoffmann IS, Alfieri AB, Cubeddu LX. Effects of lifestyle changes and metformin on salt sensitivity and nitric oxide metabolism in obese salt-sensitive Hispanics. *J Hum Hypertens.* 2007;21:571-578.
  47. Rocchini AP, Key, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med.* 1989;321:580-585.
  48. Hoffmann IS, Tavares-Mordwinkin R, Castejon AM, Alfieri AB, Cubeddu LX. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J Hum Hypertens.* 2005;19:233-240.