

СИМПАТИЧЕСКАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕШугушев З. Х.^{1,2}, Мелешкевич Т. А.², Лукашова М. Е.², Лучина Е. И.², Максимкин Д. А.^{1,2}

Представлен анализ современных исследований, показывающих эффективность процедуры симпатической ренальной денервации у больных с артериальной гипертензией. Обозначены перспективы использования данного метода, в том числе и у больных сахарным диабетом, легочной гипертензией и нарушениями ритма сердца.

врач-эндокринолог отделения эндокринологии, Лучина Е. И. — врач-эндокринолог отделения эндокринологии, Максимкин Д. А.* — к.м.н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения.

Российский кардиологический журнал 2015, 12 (128): 114–118<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-114-118>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): danmed@bk.ru

Ключевые слова: симпатическая ренальная денервация, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИР — инсулинорезистентность, АД — артериальное давление, ВАД — вариабельность артериального давления, ДПА — денервация почечных артерий, РЧА — радиочастотная абляция, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

¹Российский университет дружбы народов, Москва; ²Негосударственное учреждение здравоохранения — Центральная клиническая больница №2 им. Н. А. Семашко ОАО "РЖД", Москва, Россия.

Рукопись получена 11.07.2014

Рецензия получена 24.07.2014

Принята к публикации 31.07.2014

Шугушев З. Х. — д.м.н., зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР, зав. отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения, Мелешкевич Т. А. — к.м.н., зав. отделением эндокринологии, Лукашова М. Е. —

SYMPATHIC DENERVATION OF RENAL ARTERIES: PAST, PRESENT AND FUTUREShugushev Z. Kh.^{1,2}, Meleshkevich T. A.², Lukashova M. E.², Luchina E. I.², Maksimkin D. A.^{1,2}

The analysis presented of recent studies that show efficacy of the procedure of sympathetic renal denervation in arterial hypertension. Future of the method is sketched, including diabetic patients, pulmonary hypertension patients and cardiac rhythm disorders.

Key words: sympathetic renal denervation, arterial hypertension, diabetes mellitus.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²N.A. Semashko Central Clinical Hospital №2 of "RGD", Moscow, Russia.

Russ J Cardiol 2015, 12 (128): 114–118<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-114-118>

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. Общеизвестно, что тяжелая АГ, резистентная к гипотензивной терапии, ассоциирована с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений, а также может привести к почечной недостаточности [1-3].

Учитывая, что в пожилом возрасте повышение уровня АД на каждые 20 мм рт.ст. для систолического АД или на 10 мм рт.ст. для диастолического, связано с более чем двукратным повышением смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и от других сосудистых причин [13], представляется очень важным, на современном этапе развития кардиологии, найти безопасный и эффективный способ лечения АГ.

По результатам исследования GBD2000 (Global Burden Disease 2000 Study), АГ явилась причиной смерти 7,6 миллиона человек и причиной потери трудоспособности у 92 миллионов человек в 2000г [4]. Предполагается, что подобная тенденция роста числа заболевших, приведет к увеличению числа больных с неконтролируемой АГ до 1,56 миллиарда человек к 2025г [5].

Более чем у 90% больных невозможно установить точную причину возникновения АГ. Тем не менее, ведущими в патогенезе заболевания являются два основных механизма: активация симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а непосредственными причинами повышения АД при активации СНС являются увеличение общего периферического сосудистого сопротивления и, в меньшей степени, — сердечного выброса. Активация РААС способствует высвобождению ренина в почках и образованию ангиотензина II, который усиливает секрецию норадреналина в симпатических нервных окончаниях.

Несмотря на международные рекомендации, основанные на результатах многочисленных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, тщательно разработанную стратегию медикаментозного лечения, достичь целевых уровней АД удается лишь у 25-40% пациентов [6-10]. Причина этого кроется в самых различных факторах — социальных, экономических, личностных [11, 12].

ниях и реактивность адренергических рецепторов. Агонисты адренорецепторов стимулируют рост и размножение гладкомышечных клеток сосудов, а также способствуют их ремоделированию и снижению растяжимости. Эти изменения обеспечивают стойкое повышение общего периферического сосудистого сопротивления, характерное для эссенциальной гипертензии.

Колебания активности симпатической нервной системы под действием стрессов и других причин являются одним из факторов, определяющих вариабельность АД, т.е. колебания АД, превышающие физиологические значения. Чрезмерный симпатoadrenalовый ответ приводит к повышению ВАД, которое считают фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Гиперактивность СНС вносит вклад в развитие не только АГ, но и ее осложнений [14].

Учитывая современные возможности электрофизиологии и эндоваскулярных методов лечения, представляется целесообразным, поиск возможностей целенаправленного воздействия на структуры симпатической нервной системы почек, которая играет одну из ведущих ролей в формировании АГ и ее осложнений.

Одним из таких методов является транскатетерная симпатическая денервация почечных артерий (ДПА), которая активно изучается в исследованиях и внедряется в клиническую практику.

Первые данные о проведении ДПА датируются 1924г, когда был применен метод хирургической симпатэктомии в лечении злокачественной АГ, однако операция сопровождалась высокой летальностью и тяжелыми осложнениями в отдаленном периоде — такими, как ортостатическая гипотония, вплоть до потери сознания, нарушения функции кишечника и тазовых органов. Вероятнее всего, причиной этого было полное выключение симпатической стимуляции почек и других органов, что приводило к дисбалансу нервной регуляции. Поскольку симпатические нервные волокна, иннервирующие почку, проходят непосредственно в стенке главной почечной артерии и прилежат к ней, то с помощью катетерной радиочастотной абляции (РЧА) прицельное разрушение волокон в почечных артериях не приводит к нарушению иннервации органов брюшной полости и нижних конечностей. Кроме того, разрушая лишь небольшую часть нервных окончаний в почечных артериях, почки не лишаются нервной регуляции [11, 13].

Как только появились первые работы, описывающие технологию ДПА, сразу же несколько Start Up в США поспешили воплотить ее в реальную практику. Однако пионером в этой области следует считать компанию “Medtronic” с их системой для ДПА — “SYMPPLICITY”.

Система катетерной денервации “Simplicity Catheter System” включает следующие компоненты: катетер-электрод специальной формы с управляемым дистальным сегментом и генератор электромагнитного излучения, позволяющий наносить радиочастотные импульсы с максимально эффективной и безопасной частотой. Для проведения ДПА используется стандартная эндоваскулярная техника доступа через бедренную артерию, что облегчает ее применение. Продолжительность процедуры в среднем около 40 минут [15].

Первые клинические исследования, проведенные с применением системы “SYMPPLICITY” у человека, продемонстрировали снижение симпатической активности после билатеральной почечной РЧА. Были получены данные о снижении уровня экскреции норадреналина на 48 и 75% (для левой и правой почки), что сопровождалось одномоментным уменьшением активности ренина с 0,30 до 0,15 мг/л/ч и повышением ренина во внутривисцеральном кровотоке от 719 до 1126 мл/мин [11].

В многоцентровых исследованиях SYMPPLICITY HTN-1 (n=45) и SYMPPLICITY HTN-2 (n=106) показано, что радиочастотная симпатическая ДПА способствовала прогрессирующему и стабильному снижению системного АД. После процедуры офисное АД снижалось в среднем на 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14 и 32/14, 24/19 мм рт.ст. через 1, 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев, соответственно. Результат оказался эффективнее применения многокомпонентных схем гипотензивных препаратов. В исследования включались пациенты только с резистентной АГ, принимавшие до процедуры, в среднем, 4,7 препарата [16]. Рефрактерной, или резистентной к лечению, считали АГ, при которой изменение образа жизни и рациональная комбинированная терапия с применением адекватных доз не менее трех гипотензивных препаратов, включая диуретик, не приводит к достижению целевого уровня АД менее 140/90, при исключении вторичного характера АГ [6, 7].

Следует заметить, гипотензивный эффект после ДПА был длительным и стабильным. Осложнения вмешательства ложных аневризм бедренной артерии наблюдались у 1,9% больных, что сравнимо с числом ятрогенных осложнений (0,8-2,2%) при вмешательствах подобного рода, описанных в литературе [17].

Несмотря на многообещающие и перспективные результаты исследований SYMPPLICITY HTN-1 и SYMPPLICITY HTN-2, не следует забывать, что в дизайне этих исследований были свои недостатки. К примеру, SYMPPLICITY HTN-1 — это не слепое исследование, без группы сравнения, что не позволяет полностью исключить эффект плацебо, а также ошибки при выборе показаний к данному методу лечения. Исследование SYMPPLICITY HTN-2 было

рандомизированным, но не слепым, поэтому эффект плацебо также нельзя полностью исключить. В дополнение, всегда остается вероятность Хоторнского эффекта. Кроме того, измерение норадреналина в почечных артериях, а также определение симпатической активности нервов в мышцах, представляет собой достаточно трудоёмкий и сложный инвазивный процесс, поэтому данные параметры не изучались у пациентов в исследовании SYMPLICITY HTN-2. Следовательно, нельзя с точностью установить, может ли активность симпатической нервной системы на этапе рандомизации предопределить ответ на данную терапию. К тому же, в данные исследования включались пациенты только с нормальной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации была у них более 60 мл/мин/1,73 м²).

Большое количество разногласий, касающихся эффективности метода симпатической ДПА, внесли результаты исследования SYMPLICITY HTN-3.

В исследование было включено 535 пациентов с рефрактерной АГ. SYMPLICITY HTN-3 является наиболее серьезным исследованием с четкой рандомизацией и соответствием контрольной группы. В качестве первичной конечной точки выступало изменение значений офисного систолического АД, по сравнению с начальным уровнем, в течение 6 месяцев. Оценка вторичной конечной точки проводилась по изменению результатов суточного мониторинга АД в течение 6 месяцев. Безопасность лечения оценивали по частоте побочных эффектов через 1 месяц после проведения процедуры и в течение последующих 6 месяцев.

Несмотря на высокий уровень безопасности метода, в основной группе не получено данных об устойчивом снижении систолического уровня АД. Результаты исследования стали неожиданностью для исследователей и практикующих врачей, так как в предыдущем исследовании SYMPLICITY HTN-2 были получены положительные результаты в отношении этого параметра [15, 18].

На наш взгляд, появление противоречивых результатов, в первую очередь, заставляет задуматься о методологических недостатках дизайна предыдущих исследований и учитывать это при планировании новых исследований, но ни в коем случае не дискредитировать данный метод лечения, особенно в настоящее время, когда появляются другие системы для выполнения ДПА, а также изучаются новые точки приложения данного метода.

Примером тому является система “Vessix Vascular” (фирмы “Boston Scientific”), представляющая собой биполярный радиочастотный баллонный катетер, который раздувается под давлением в 3 атм., что позволяет избежать баротравмы, а также обеспечить наилучшее расположение в просвете артерии во время проведения процедуры. Смещенные пары электродов располага-

ются по спирали, тем самым увеличивая площадь воздействия на стенку артерии. Электроды из чистого золота улучшают тепловую и электрическую проводимость, а также обладают высокой рентгеноконтрастностью. Специальная программа мониторинга работы системы позволяет контролировать повышение температуры в зоне абляции, и при достижении порогового значения в 68⁰С автоматически отключает подачу энергии. Передача тепловой энергии происходит от катетера к адвентиции артерии, на глубину не более 3-4 мм — в зону, где находятся афферентные и эфферентные нервные волокна. К тому же, баллонный катетер доступен в нескольких размерах, что облегчает выполнение процедуры с учетом анатомических особенностей каждого пациента, а работа в биполярном режиме устраняет необходимость заземления [19].

Первая постмаркетинговая наблюдательная клиническая программа по применению данной системы у 146 больных резистентной АГ — REDUCE-HTN — показала хорошие результаты со значительным снижением среднего офисного САД на 28,4 мм рт.ст. и ДАД — на 11 мм рт.ст. через 12 месяцев после ДПА. Однако исследование было не рандомизированным и, следовательно, эта информация требует дальнейшего изучения [19].

В настоящее время на рынке также представлены системы для ДПА “Mercator Vascular Dynamics”, “ROX Medical”, “Recor Medical” и др., требующие детального изучения в ходе клинических исследований.

Заслуживает отдельного внимания потенциальное влияние ДПА на метаболизм глюкозы, а также инсулинорезистентность (ИР). Общеизвестным является факт того, что симпатическая нервная система играет существенную роль в патогенезе ИР. Катехоламины стимулируют гликогенолиз и гликогеногенез в печени, а также ингибируют высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, одновременно нарушая периферическую утилизацию глюкозы скелетными мышцами. В жировых клетках стимуляция бета-рецепторов приводит к down-регуляции инсулиновых рецепторов и снижению транспорта глюкозы внутрь клетки. ИР, в свою очередь, приводит к разрушению триглицеридов и выходу свободных жирных кислот. Как следствие этого, в печени ускоряется синтез триглицеридов и их конвертация в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Свободные жирные кислоты еще более угнетают высвобождение инсулина из бета-клеток и усугубляют нарушение толерантности к глюкозе [20-22].

Как было показано Jamerson KA, et al., даже у здоровых лиц рефлекторное повышение симпатической активности может привести к острой ИР в мускулатуре предплечья [23]. Повышенная активация симпатической нервной системы вызывает развитие ИР [24], метаболического синдрома [25], а также связана

Таблица 1

Ближайшие и средне-отдалённые результаты исследования

Показатель	Основная группа (n=37)				Контрольная группа (n=13)			
	1 месяц	p	3 месяца	p	1 месяц	p	3 месяца	p
САД мм рт.ст.	-28±2 (-15%)	<0,001	-32±4 (-18%)	<0,001	-8±6 (-4%)	0,192	-5±5 (-3%)	0,494
ДАД мм рт.ст.	-10±2 (-10%)	<0,001	-12±2 (-12%)	<0,001	-4±4 (-4%)	0,154	-3±3 (-3%)	0,277
ЧСС в мин	-3/3±1,5 (-5%)	0,078	-3,4±1,5 (-5%)	0,082	-3,0±2 (-4%)	0,366	-0,1±2 (-1%)	0,763
ИМТ кг/м ²	0,1±0,9 (0%)	0,686	-0,1±0,8 (0%)	0,725	0,5±1,9 (2%)	0,357	0,5±2,0 (2%)	0,244
Глюкоза крови натощак мг/дл	-8,9±2,7 (-8%)	0,043	-9,4±3,3 (-8%)	0,039	3,9±7,4 (3%)	0,402	0,9±4,8 (1%)	0,847
Гликированный гемоглобин, %	-0,2±0,1 (-3%)	0,067	-0,1±0,4 (-2%)	0,413	0,1±0,2 (2%)	0,111	0,1±0,1 (2%)	0,832
Инсулин, мЕд/мл	-8,7±3,3 (-42%)	0,036	-11,6±2,8 (-56%)	0,006	6,4±6,1 (43%)	0,129	0,5±1,5 (4%)	0,984
С-пептид, нг/мл	-2,0±0,6 (-38%)	0,006	-2,3±0,6 (-44%)	0,002	0,2±0,6 (6%)	0,699	0,2±0,2 (6%)	0,776
НОМА-IR	-3,1±0,9 (-52%)	0,008	-3,7±0,9 (-62%)	0,001	2,1±1,4 (43%)	0,085	0,3±0,7 (6%)	0,734

с центральным ожирением и риском развития сахарного диабета (СД) [26].

Взяв за основу данные о влиянии симпатической нервной системы на метаболизм, Mahfoud F, et al. высказали предположение, что уменьшение симпатической активности посредством ДПА может оказать благоприятное воздействие на обмен глюкозы у больных АГ [27]. В связи с чем они провели пилотное исследование, в которое включили 50 больных, среди которых 37 больным была выполнена двухсторонняя чрескожная ДПА. Контрольную группу составили 13 человек. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям. Пациенты принимали, в среднем, $5,6 \pm 0,2$ гипотензивных препаратов. Все получали диуретики, а 14 больных (28%) принимали антагонисты альдостерона. У 20 (40%) больных был установлен диагноз сахарный диабет (СД) 2 типа, в соответствии с рекомендациями American Diabetes Association (ADA) за 12 месяцев до включения в исследование. 16 больных получали сахароснижающую терапию: метформин (n=15), гликлазид (n=5) или оба препарата. В течение всего исследования, а также во время последующего наблюдения, сахароснижающая терапия не менялась. Наблюдение проводилось в обеих группах через 1 и 3 месяца после проведения ДПА, соответственно, (табл. 1).

Как видно из представленных данных, через 3 месяца после проведения денервации, отмечалось статистически достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак, инсулина, С-пептида, а также сопровождалось значительным улучшением чувствительности тканей к инсулину, по сравнению с контрольной группой [27]. Полученные результаты еще раз доказывают существенное влияние симпатической нервной системы на развитие ИР, а также подтверждают, что ДПА может стать первым нефармакологическим методом лечения ИР у больных АГ.

В настоящее время проходит многоцентровое рандомизированное проспективное исследование

DERENEDIAB (Renal Denervation in Diabetic Nephropathy), целью которого является изучение эффективности ДПА в комбинации со стандартной медикаментозной терапией у больных сахарным диабетом, осложненным диабетической нефропатией и протеинурией, по сравнению с традиционной схемой лечения. Окончательный сбор данных должен быть завершен к апрелю 2015г.

Изменение центральной симпатической активности посредством ДПА открывает также новые возможности в лечении больных аритмиями сердца. Если аритмии возникают в контексте АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН), можно предположить, что почки вносят существенный вклад в активность центральной симпатической нервной системы. При этих состояниях симпатическая иннервация почек — это терапевтическая мишень, которая требует пристального внимания и дальнейшего изучения.

В настоящее время имеются лишь единичные работы, указывающие на эффективность метода симпатической ДПА у больных аритмиями [28, 29], однако крупных исследований, доказывающих влияние повышенной симпатической активности почек на развитие аритмий у пациентов с АГ и/или с ХСН в настоящее время нет, что также представляет большой научный интерес.

В литературе также описаны исследования, в которых показано, что симпатическая ДПА приводит к уменьшению гипертрофии левого желудочка, а также улучшает работу сердца у больных резистентной АГ [30, 31].

Witkowski A, et al. в своих работах показали положительное влияние ДПА на ночное апноэ, гликемический профиль и уровень АД у больных резистентной АГ [32].

Относительно недавно проведено исследование на небольшой когорте пациентов с использованием радиочастотной ДПА для лечения первичной легочной гипертензии, резистентной к традиционной

терапии. Результаты показывают значительное снижение давления в легочной артерии — с 55 мм рт.ст. до 36 мм рт.ст., в среднем, и уменьшение легочного сосудистого сопротивления с 1800 до 760дин, соответственно. На сегодняшний день это одни из лучших показателей, которых удалось добиться в лечении легочной гипертензии [33].

Литература

1. Timofeeva TN, Deev AD, Shalnova SA, et al. Analytic certificate on arterial hypertension epidemiology in 2008 and its changes from 2003 to 2008 according to three monitor studies. Moscow: Ministry of Public Health and Social Development of Russian Federation; 2009. p.3. Russian (Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; 2009. с. 3).
2. Stokes J, Kannel W, Wolf P, et al. Blood pressure as risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study — 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13(Suppl.1): 13-8.
3. Shalnova SA, Deev AD, Oganov RG. Factors affecting cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005; 4(1): 4-9. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(1): 4-9).
4. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease 2001. *Lancet* 2008; 371(9623): 1513-8.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-23.
6. Erdine S, Ari O, Zanchetti A, et al. ESH-ESC guidelines for the management of hypertension. *Herz* 2006; 31(4): 331-8.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertension* 2007; 25(6): 1105-87.
8. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Hypertension* 2009; 27(11): 2121-58.
9. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension* 2008; 52(5): 818-27.
10. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, et al. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53(3): 480-6.
11. Howes F, Hansen E, Williams D, et al. Barriers to diagnosing and managing hypertension — a qualitative study in Australian general practice. *Aust Fam Physician* 2010; 39(6): 511-6.
12. Howes F, Hansen E, Nelson M. Management of hypertension in general practice — a qualitative needs assessment of Australian. *Gps Aust Fam Physician* 2012; 41(5): 317-23.
13. Drexel T, Stefan C, et al. Renal denervation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14(0): doi:10.5152/akd.2014.5294.
14. Эссенциальная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь). <http://www.cardio-portal.ru/giperten/essen.html>.
15. Medtronic Releases Results of SYMPPLICITY HTN-3. <http://phoenix.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&ID=1913401&highlight=> (March 29, 2014).
16. Esler MD, Krum H, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9756): 1903-09.
17. Krum H, Barman N, Schlaich M, et al. Symplicity HTN-1 Study. *Hypertension* 2011; 57: 911-7.
18. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-401.
19. PRNewswire — Patients treated with the Boston Scientific (NYSE: BSX) Vessix™ Renal Denervation System experienced a significant and sustained reduction in blood pressure, according to new data presented today at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics: TCT Conference in San Francisco, Oct 28, 2013.
20. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
21. Briganti EM, Shaw JE, Chadban SJ, et al. Untreated hypertension among Australian adults: the 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Med J Aust* 2003; 179(3): 135-9.
22. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 3097-101.
23. Jamerson KA, Julius S, Gudbradson T, et al. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension* 1999; 17: 1153-60.
24. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, et al. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young non obese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997; 10: 77-83.
25. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1359-65.
26. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens* 2004; 22: 2363-9.
27. Mahfoud F, Schlaich M., Kindermann I. et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Circulation* 2011; 123: 1940-6.
28. Ukena C, Mahfoud F, Linz D, et al. Potential role of renal sympathetic denervation for the treatment of cardiac arrhythmias. *EuroIntervention* 2013; 9: 110-6.
29. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1163-1170.
30. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 901-9.
31. Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *Hum Hypertens* 2012; 26(6): 343-9.
32. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559-65.
33. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man pad-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1092-100.