

Alteración de la regulación de los receptores β_2 -adrenérgicos en un subgrupo de pacientes hipertensos esenciales

M. Bono, A. Cases, J. Gaya*, N. Esforzado, J. Sorribes, W. Jiménez, F. Rivera* y Ll. Revert
Servicio de Nefrología y Hormonología*. Hospital Clínic i Provincial, Barcelona.

RESUMEN

Se ha postulado que el sistema nervioso simpático jugaría un papel en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Sin embargo, no se han demostrado incrementos en los niveles plasmáticos de catecolaminas en la mayoría de los pacientes hipertensos. El objetivo de este estudio fue analizar el estado de los receptores β -adrenérgicos en la hipertensión arterial esencial. Se estudiaron 52 pacientes hipertensos esenciales leves-moderados no tratados y 28 sujetos normotensos controles de edad y sexo similares. Los receptores β_2 -adrenérgicos se determinaron en linfocitos intactos y utilizando el ligando hidrofílico [3 H]CGP-12177.

Los pacientes hipertensos estudiados presentaban unos valores de presión arterial media ($p < 0,01$), frecuencia cardíaca ($p < 0,01$) e índice de masa corporal ($p < 0,05$) superiores a los sujetos normotensos, aunque no se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de catecolaminas entre ambos grupos. Se observó una correlación positiva entre el número de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios y la presión arterial media considerando en conjunto a los pacientes hipertensos y a los sujetos normotensos ($r = 0,40$, $p < 0,01$). Los pacientes hipertensos presentaban una densidad media de receptores superior a los sujetos normotensos (1.881 ± 567 vs 1.344 ± 207 receptores/linfocito, $p < 0,01$), aunque existía un solapamiento considerable. Se subclasificaron los pacientes hipertensos en dos grupos: grupo I: pacientes hipertensos con densidad normal de receptores (< 1.700 , $n = 26$) y grupo II: pacientes hipertensos con densidad de receptores aumentada (> 1.700 , $n = 26$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos de pacientes respecto a la edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial media, frecuencia cardíaca, niveles plasmáticos de catecolaminas o afinidad de los receptores β -adrenérgicos. En los sujetos normotensos existía una correlación inversa entre los niveles plasmáticos de adrenalina y la densidad de receptores ($r = -0,51$, $p < 0,01$), al igual que en los pacientes hipertensos del grupo I ($r = -0,44$, $p < 0,05$), pero no en los pacientes del grupo II.

Nuestros resultados indican que existe un subgrupo de pacientes hipertensos esenciales que presentan una alteración en la regulación de los receptores β -adrenérgicos demostrada por un aumento de la densidad de los mismos y una alteración de la regulación fisiológica por el agonista correspondiente.

Recibido: 4-I-93.
En versión definitiva: 19-IV-93.
Aceptado: 20-IV-93.

Correspondencia: Dr. A. Cases.
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínic i Provincial.
C/ Villarroel 170.
08036 Barcelona.

Palabras clave: **Receptores β -adrenérgicos. Hipertensión arterial esencial. Adrenalina. Linfocito. CGP-12177.**

IMPAIRED REGULATION OF LYMPHOCYTE β_2 -ADRENOCEPTORS IN A SUBSET OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

SUMMARY

The sympathetic nervous system has been implicated in the pathogenesis of essential hypertension. However, plasma catecholamine levels have been reported to be within the normal range in the majority of patients with essential hypertension, although an increased adrenergic response in target tissues has not been ruled out. The aim of this study was to evaluate the state of β -adrenoceptors, which are the effectors of the sympathetic nervous system in target tissues, in essential hypertension. We studied 52 non-treated hypertensive patients and 28 normotensive controls of similar age and sex. β_2 -adrenoceptors were measured in intact lymphocytes, using the hydrophilic ligand [3 H]GCP-12177.

Hypertensive patients showed values of mean blood pressure ($p < 0.01$), heart rate ($p < 0.01$) and body mass index ($p < 0.05$) higher than normotensive controls, although there were no significant differences in plasma catecholamine levels between both groups. A positive relationship was found between β_2 -adrenergic receptors and mean blood pressure when both hypertensive patients and control subjects were considered together ($r = 0.40$, $p < 0.01$). Hypertensive patients showed a mean β -adrenoceptor density higher than normotensive controls ($1,881 \pm 567$ vs $1,344 \pm 207$ receptors/lymphocyte, $p < 0.01$), but there was a considerable overlap. Hypertensive patients were subclassified into two groups: Group I: hypertensive patients with a normal β -adrenoceptor density ($< 1,700$, $n = 26$), and Group II: hypertensive patients with an increased receptor density ($> 1,700$, $n = 26$). There were no differences with respect to age, sex, body mass index, mean blood pressure, heart rate, plasma catecholamine levels or receptor affinity between the two groups of patients. In normotensive subjects there was an inverse relationship between plasma epinephrine levels and β -adrenoceptor density ($r = -0.51$, $p < 0.01$). A similar finding was observed in the hypertensive patients from Group I ($r = -0.44$, $p < 0.05$), whereas hypertensive patients from Group II showed no such correlation.

Our results suggest that there is an important subset of essential hypertensive patients who have an impaired β_2 -adrenoceptor regulation, which is demonstrated by an increased β_2 -adrenoceptor density and by an alteration in the physiological regulation by its endogenous agonist.

Key words: **β -adrenoceptors. Essential hypertension. Epinephrine. Lymphocyte-CGP-12177.**

Introducción

Se ha postulado que el sistema nervioso simpático estaría implicado en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial¹. Estudios en modelos animales de hipertensión genética, así como en pacientes hipertensos esenciales, han sugerido que existiría una hiperactividad del sistema simpatoadrenal en dicha enfermedad². Sin embargo, los niveles plasmáticos de catecolaminas no parecen estar significativamente incrementados en los pacientes hipertensos esenciales³. Alternativamente, se podría postular que la respuesta

adrenérgica a nivel de los órganos diana estuviera aumentada en los pacientes hipertensos. En el hombre se ha observado que los linfocitos presentan receptores β_2 -adrenérgicos y se ha demostrado que existe una estrecha correlación entre los receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios y los receptores β_2 -adrenérgicos existentes en otros órganos, como corazón o músculo liso vascular⁴. Asimismo, estudios *in vitro* han demostrado que dichos receptores están sometidos a una estrecha regulación por agonistas tanto endógenos como exógenos⁵.

Estudios previos realizados en pacientes hipertensos

han mostrado que en la hipertensión esencial existe un incremento en el número de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios⁶⁻⁸. En dichos trabajos, no obstante, no se estudió la regulación fisiológica de los receptores β_2 -adrenérgicos, no accesibles a las catecolaminas circulantes, y por ello, inactivos^{9,10}. Por contra, los ligandos hidrofílicos no atraviesan la membrana plasmática y por ello sólo se unen a los receptores presentes en la superficie celular, es decir, a los receptores activos¹⁰.

El objetivo del presente estudio fue determinar las características de los receptores β_2 -adrenérgicos de superficie en linfocitos de pacientes con hipertensión arterial esencial, utilizando el ligando hidrofílico [³H]CGP-12177¹⁰ y estudiar la regulación de dichos receptores por las catecolaminas endógenas en estos pacientes.

Pacientes y métodos

Pacientes. Se estudiaron 52 pacientes afectados de hipertensión arterial esencial leve-moderada (grados I-II de la OMS), 23 hombres y 29 mujeres, con una edad media de $42,8 \pm 8,3$ años (intervalo 24-64 años). Asimismo se estudió un grupo control formado por 28 individuos normotensos, 15 hombres y 13 mujeres con una edad media de $41,5 \pm 12,5$ años (intervalo 26-67 años). Todos los sujetos siguieron una dieta con ingesta libre de sodio. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito y el estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos de nuestro Centro.

A los pacientes se les retiró el tratamiento antihipertensivo como mínimo tres semanas antes de iniciar el estudio. Los estudios se realizaron por la mañana, entre las 9 y las 10 a.m. Antes de iniciar los mismos se procedió a insertar una cánula en una vena anterocubital para la extracción de las muestras de sangre. Tras una hora en reposo en decúbito supino se procedió a determinar la presión arterial por auscultación, mediante un esfigmomanómetro de mercurio (presión diastólica, fase V de Korotkoff), y se extrajeron las muestras de sangre para la determinación de catecolaminas en plasma y de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios.

Métodos. Las catecolaminas plasmáticas se determinaron por un método radioenzimático, seguido de una cromatografía en capa fina¹¹.

El aislamiento de los linfocitos se realizó según el método de Böyum¹². La sangre extraída se vertió en tubos de polipropileno que contenían citrato trisódico como anticoagulante (3,8 %, 9:1, v:v) a 4 °C. Todos los pasos posteriores se realizaron a esta temperatura. Las muestras se centrifugaron dos veces a $200 \times g$ durante quince minutos, desechándose el sobrenadante. El resto del material celular, libre de plaquetas, se resus-

pendió en tampón fosfato salino (PBS) (H_2KPO_4 0,016 M, $HNa_2PO_4 \cdot 12H_2O$ 0,008 M y NaCl 0,15 M a pH 7,4). Los linfocitos se aislaron por centrifugación con gradiente de densidad en Ficoll-Hypaque a $425 \times g$ durante treinta minutos. Posteriormente, los linfocitos se lavaron tres veces mediante centrifugación y resuspensión en PBS, y finalmente se resuspendieron en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), suplementado con HEPES 20mM y albúmina bovina sérica 1 mg/ml, pH 7,4. Entre el 85-90 % de las células eran linfocitos y el resto monocitos. La viabilidad celular fue del 90 %, demostrada mediante la coloración de azul de tripán.

Para la reacción de ligado se utilizó el ligante hidrofílico [³H]-CGP 12177 (Amersham, Reino Unido; actividad específica 50 Ci/mmol). Los experimentos se realizaron con un volumen total de 500 μ l de DMEM, que contenía 4×10^6 linfocitos/ μ l y concentraciones crecientes de [³H]-CGP 12177 (intervalo entre 0,25 y 9 nM). La incubación se realizó a 4 °C durante veinticuatro horas y se finalizó mediante la adición al medio de 10 ml de PBS a 4 °C y posterior filtración en filtros de fibra de vidrio (Whatmann GF/C, Clifton, NJ). Los filtros se lavaron dos veces con 10 ml de PBS y se transfirieron a viales que contenían 10 ml de líquido de centelleo. La radiactividad de los mismos se determinó mediante un contador beta Beckman LS 3801 (Beckman Instruments Inc, Fullerton, CA).

Se definió como unión no específica la radiactividad no desplazada por la adición de (-)propranolol a concentración 1 μ M. Se definió el ligado específico como la diferencia entre el ligado total y el ligado inespecífico. El ligado inespecífico representaba menos de un 30 % del ligado total.

Cálculos y estadística

Se definió el índice de masa corporal (IMC) a través de la siguiente fórmula:

$$IMC = \text{peso}/(\text{talla})^2$$

La densidad de los receptores, expresada como sitios de unión por célula, y la constante de disociación (Kd) se calculó de acuerdo con el método de Scatchard¹³, mediante un análisis de saturación asistido por ordenador¹⁴.

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. El coeficiente de correlación se calculó por el método de los mínimos cuadrados. El análisis estadístico se realizó mediante el test de la «t» de Student para datos independientes. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

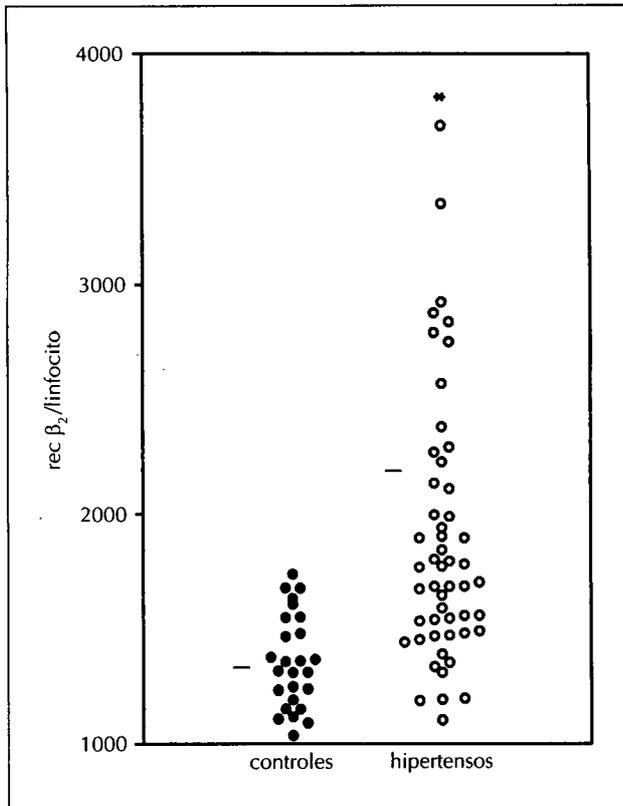


Fig. 1.—Densidad de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios en el grupo de sujetos controles (●) y de pacientes hipertensos (○) * $p < 0,01$.

Resultados

Los enfermos hipertensos presentaban unos valores de presión arterial media (PAM) y frecuencia cardíaca (FC) superiores a los controles normotensos ($p < 0,01$). Los pacientes hipertensos presentaban, asimismo, un ín-

Tabla I. Características demográficas y biológicas de los sujetos controles y pacientes hipertensos

	Hipertensos	Controles
Número	52	28
Edad (años)	42,8 ± 8,3	41,5 ± 12,5
Sexo (H/M)	23/29	15/13
Masa corporal (kg/m ²)	26,6 ± 4*	24,7 ± 3
PAM (mmHg)	120,5 ± 9,1**	82,6 ± 8,4
FC (latidos/min)	78,2 ± 12,7**	62,1 ± 7,6
Adrenalina (pg/ml)	49,2 ± 34,2	52,6 ± 35,1
Noradrenalina (pg/ml)	242 ± 145,1	224 ± 114
Densidad (rec/linf)	1.881 ± 567**	1.344 ± 207
Kd (nM)	0,09 ± 0,06	0,06 ± 0,06

Valores medios ± desviación estándar para las variables analizadas en la población hipertensa y el grupo control; Kd: Constante de disociación.

* $p < 0,05$ respecto al grupo control.
** $p < 0,01$ respecto al grupo control.

Tabla II. Características demográficas y biológicas de los dos subgrupos de pacientes hipertensos

	Grupo I	Grupo II
Número	26	26
Edad	42,2 ± 9,1	43,4 ± 7,6
Sexo (H/M)	11/15	12/14
Masa corporal (kg/m ²)	27,2 ± 3,8	26,1 ± 4,1
PAM (mmHg)	121,5 ± 10,1	119,6 ± 8,1
FC (latidos/min)	79,1 ± 10,6	77,3 ± 14,4
Adrenalina (pg/ml)	41,6 ± 26,5	55,5 ± 38,9
Noradrenalina (pg/ml)	229 ± 178,6	255,5 ± 105,3
Densidad (rec/linf)	1.468 ± 170,8	2.291 ± 530,3**
Kd (nM)	0,09 ± 0,07	0,08 ± 0,05

Valores medios ± desviación estándar para los diferentes valores analizados en los dos subgrupos de pacientes hipertensos. Kd: Constante de disociación.
** $p < 0,01$ respecto al grupo I.

dice de masa corporal significativamente superior al de los controles ($p < 0,05$). No existían diferencias significativas respecto a la edad, sexo, y niveles de catecolaminas plasmáticas entre ambos grupos (tabla I).

El número de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios en el grupo de pacientes hipertensos era superior al grupo control (1.881 ± 587 rec/linfocito, intervalo 1.186-3.690, frente a 1.344 ± 207 rec/linfocito, intervalo 1.036-1.732, $p < 0,01$) (fig. 1). No existían diferencias respecto a la afinidad de los receptores (Kd) entre los dos grupos (tabla I).

Cuando se analizó el grupo de pacientes hipertensos ($n = 52$), se observó que existía un considerable solapamiento con los sujetos normotensos respecto al número de receptores β_2 -adrenérgicos (fig. 1), por lo que se subclasificó el grupo hipertenso en dos subgrupos:

— Grupo I: Formado por los pacientes hipertensos con un número de receptores dentro del intervalo de normalidad (< 1.700 receptores/linfocito; $n = 26$).

— Grupo II: Formado por los pacientes hipertensos con un número de receptores superior al límite normal (> 1.700 receptores/linfocito; $n = 26$).

No existían diferencias entre estos dos grupos de pacientes respecto a la edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial media, frecuencia cardíaca, niveles de catecolaminas plasmáticas o afinidad de receptores (tabla II).

No se observó correlación entre el número de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios y la presión arterial media o la frecuencia cardíaca en los sujetos normotensos, ni en los pacientes hipertensos del grupo I ni del grupo II. Cuando se consideraba el conjunto de los pacientes hipertensos y sujetos normotensos, existía una correlación positiva entre la densidad de receptores β_2 -adrenérgicos y la presión arterial media ($r = 0,40$, $p < 0,01$) (fig. 2). En el grupo control se ob-

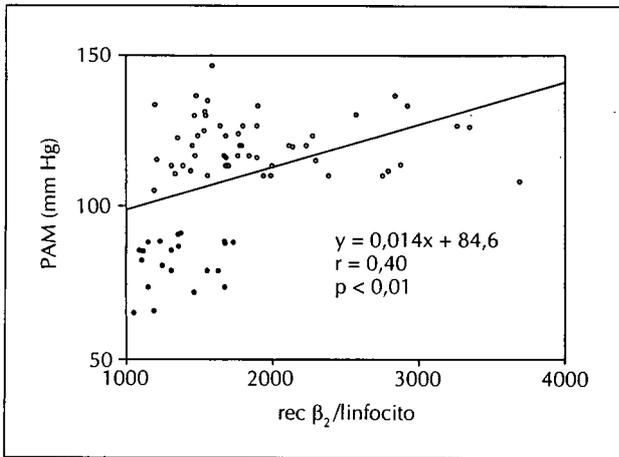


Fig. 2.—Correlación entre la densidad de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios y la presión arterial media (PAM), considerando en conjunto a los sujetos controles (●) y los pacientes hipertensos (○).

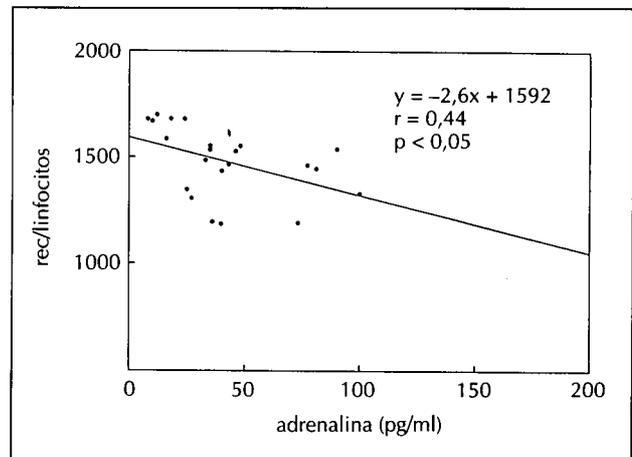


Fig. 4.—Correlación entre la densidad de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios y los niveles plasmáticos de adrenalina en el grupo de pacientes hipertensos con densidad de receptores β_2 -adrenérgicos normal.

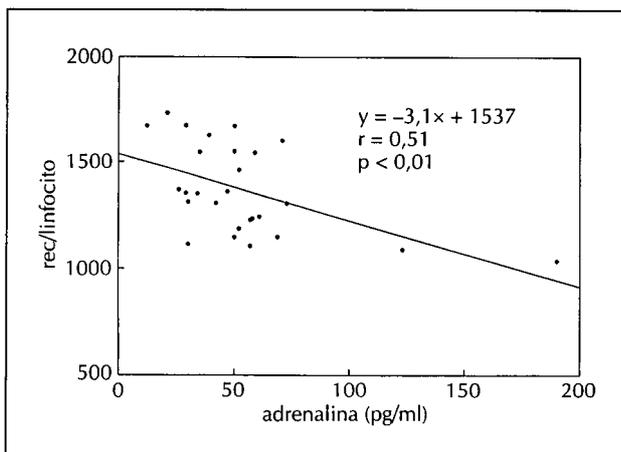


Fig. 3.—Correlación entre la densidad de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios y los niveles plasmáticos de adrenalina en los sujetos controles.

servó una correlación negativa significativa entre la densidad de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios y los niveles plasmáticos de adrenalina ($r = -0,51$, $p < 0,01$) (fig. 3). Dicha correlación se encontró también en el grupo I ($r = -0,44$, $p < 0,05$) (fig. 4), pero no en el grupo II ($r = -0,11$, $p = \text{NS}$), ni tampoco cuando se consideraron los pacientes hipertensos en su conjunto ($r = 0,04$, $p = \text{NS}$).

Discusión

Los resultados del presente estudio demostraron la existencia de un incremento en el número de recepto-

res β_2 -adrenérgicos linfocitarios de superficie en los pacientes afectados de hipertensión arterial esencial leve-moderada, respecto a los sujetos normotensos, sin diferencias en la afinidad de estos receptores. Dichos resultados coinciden con los hallazgos de estudios previos que constataban un aumento de la densidad de los receptores β_2 -adrenérgicos totales⁶⁻⁸ en la hipertensión arterial esencial. Asimismo, se observó que los niveles plasmáticos de catecolaminas en los pacientes hipertensos eran similares a los controles, lo que iría en contra de que un aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas jugará un papel relevante en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial³. Se ha sugerido que el aumento en el número de receptores β_2 -adrenérgicos en los sujetos hipertensos podría reflejar una hiperactividad simpática que contribuyera al aumento de la presión sanguínea en dichos pacientes. La correlación observada entre la densidad de receptores y la presión arterial media, fenómeno también observado por otros autores⁸, apoyaría en principio esta hipótesis. Sin embargo, la debilidad de la correlación, y la existencia de un subgrupo de pacientes hipertensos con una densidad normal de receptores, sugiere que otros factores jugarían un papel en el aumento de la presión arterial en la población hipertensa.

Se observó que en el grupo control existía una correlación inversa entre el número de receptores y los niveles plasmáticos de adrenalina. Dicha correlación en el grupo normotenso sugiere que la densidad de los receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios sería regulada fisiológicamente por los niveles de su agonista correspondiente (adrenalina). Esta correlación no se observó para el grupo de pacientes hipertensos considerados en su conjunto, sugiriendo la existencia de una alteración de la regulación de estos receptores en dichos pacientes.

El solapamiento observado en el número de receptores entre pacientes hipertensos y sujetos controles normotensos motivó la subclasificación de los pacientes hipertensos en dos grupos, según tuvieran una densidad normal o incrementada de receptores β_2 -adrenérgicos. Aunque no observamos diferencias en cuanto a las características demográficas, cifras tensionales o niveles plasmáticos de catecolaminas entre los dos subgrupos de pacientes, los pacientes con densidad normal de receptores presentaban un comportamiento similar al grupo control, ya que a diferencia de los pacientes hipertensos con densidad aumentada de receptores, mostraban una correlación inversa con la adrenalina, y además la recta de regresión era prácticamente superponible a la de los controles. Ello sugiere que en el subgrupo de pacientes hipertensos con un número de receptores aumentados existe una alteración en la regulación de los receptores β_2 -adrenérgicos, demostrada tanto por el incremento en el número de receptores, como por la ausencia de regulación de los mismos por el agonista correspondiente. En este sentido, Parfyonova y cols.¹⁵ observaron que el efecto del tratamiento betabloqueante en pacientes hipertensos sobre la tensión arterial y sobre la densidad de receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios no era homogéneo. Así, los pacientes que presentaban un descenso tensional con el tratamiento tenían una densidad basal de receptores superior y presentaban un descenso de los mismos con el tratamiento, mientras que los que no respondían al tratamiento tenían una densidad basal menor y ésta aumentaba después del tratamiento, lo que apoyaría la existencia de dos subgrupos de hipertensos en relación al número de receptores β_2 -adrenérgicos. Sin embargo, este incremento en el número de receptores no significa forzosamente un aumento de la respuesta β_2 -adrenérgica, ya que se ha observado que no son paralelos. Así, existe una disminución de la respuesta β_2 -adrenérgica con la edad que no se acompaña de un descenso paralelo en el número de receptores.

En conclusión, alrededor de la mitad de los pacientes hipertensos esenciales presentan una alteración de la regulación de los receptores β_2 -adrenérgicos, definido por un aumento del número de receptores y por la ausencia de regulación por el agonista correspondiente. Se deberán realizar estudios adicionales, especialmente el análisis de la respuesta β -adrenérgica, para valorar el papel y la importancia de dicho hallazgo en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial en este subgrupo de pacientes.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado con una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISS 91/0223) y de Merck Igoda, S.A.

Bibliografía

1. Folkow B: Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 62:347-504, 1982.
2. Brown MJ, Macquin I: Is adrenaline the cause of essential hypertension? *Lancet* 2:1079-1082, 1981.
3. Goldstein DS: Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 5:86-99, 1983.
4. Brodde QE, Kretsch R, Ikezono K, Zerkowski HR, Reidemeister JC: Human β -adrenoceptors: Relation of myocardial and lymphocyte β -adrenoceptor density. *Science* 231:1584-1585, 1986.
5. Motulsky HJ, Cunningham EMS, De Blasi D, Insel PA: Agonists promote a rapid desensitization and redistribution of β -adrenergic receptors on intact human mononuclear leukocytes. *Am J Physiol* 250:E683-E590, 1986.
6. Parcerisa X, Cases A, Ingelmo M, Revert L, Rivera F: Aumento del número e incremento exagerado al ejercicio de los receptores β_2 -adrenérgicos linfocitarios en la hipertensión arterial esencial moderada. *Med Clín* 91:570-572, 1988.
7. Brodde OE, Stuka N, Demuth V, Fesel R, Bergerhausen A, Daul A, Bock KD: α and β -adrenoceptors in circulating blood cells of essential hypertensive patients: increased receptor density and responsiveness. *Clin Exp Hypertens A7*:1135-50, 1985.
8. Brodde OE, Prywarra A, Daul A, Anlauf M, Bock KD: Correlation between lymphocyte β_2 -adrenoceptors density and mean arterial blood pressure: Elevated β -adrenoceptors in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:678-682, 1984.
9. De Blasi A, Lipartiti M, Motulsky HJ, Insel P, Fratelli M: Agonist-induced redistribution of β -adrenergic receptors on intact human mononuclear leukocyte. Redistributed receptors are nonfunctional. *J Clin Endocrinol Metab* 61(6):1081-1088, 1986.
10. Staehelin M, Simons P, Jaeggi K, Wigger N: CGP12177 a hydrophilic β -adrenergic receptor radioligand reveals high affinity binding of agonists to intact cells. *J Biol Chem* 256(6):3496-3502, 1983.
11. Peuler LD, Johnson GA: Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. *Life Sci* 21:625-636, 1977.
12. Böyum A: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scand J Clin Lab Invest* 21 (suppl 97):77-89, 1968.
13. Scatchard G: The attraction of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad Sci* 51:660-672, 1949.
14. Munson PJ, Rodbard D: Ligand: a versatile computerized approach for characterization of ligand-binding systems. *Analytical Biochemistry* 107:220-239, 1980.
15. Parfyonova EV, Korichneva IL, Suvorov YI, Kransnikova TL: Characteristics of lymphocyte β -adrenoceptors in essential hypertension: effects of propranolol treatment and dynamic exercise. *Health Psychol* 7(suppl):33-52, 1988.