

Διαιτητικό νάτριο και καρδιαγγειακή νοσηρότητα/ θνησιμότητα: σχολιασμός της «υπόθεσης σχήματος J»

**Χ. Τσιριμιάγκου^{1,2},
Α. Αργύρης¹
Π. Καλούδη²
Α.Δ. Πρωτογέρου^{1,3}**

**Κ. Καράτζη^{2,3}
Ε.Δ. Μπασδέκη^{1,2}
Μ. Γιαννακούλια²**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου (Na) έχει επανειλημμένα συνδεθεί με αυξημένη καρδιαγγειακή (ΚΑ) νόσο και θνησιμότητα. Την τελευταία δεκαετία, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών παρατήρησης υποστηρίζει την «υπόθεση σχήματος J», συσχετίζοντας τις πολύ χαμηλές προσλήψεις Na με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο. Οι πιο πρόσφατες διατροφικές οδηγίες συνιστούν —με μικρές αποκλίσεις— ένα υψηλότερο κατώφλι για την ημερήσια πρόσληψη Na στα 2 g (ή 2,3 g) ημερησίως, έναντι ενός ασφαλούς εύρους πρόσληψης. Ωστόσο, η κατανάλωση Na παγκοσμίως τείνει να είναι σχεδόν η διπλάσια της συνιστώμενης (~3,7-4 g ημερησίως). Μια πιο προσεκτική αξιολόγηση των μελετών παρατήρησης και των σχετικών μετα-αναλύσεων που υποστηρίζουν την «υπόθεση σχήματος J» οδηγεί στις δύο ακόλουθες βασικές παρατηρήσεις: 1) συνήθως χρησιμοποιούνται λιγότερο αξιόπιστες μέθοδοι αξιολόγησης του διαιτητικού Na [π.χ., συλλογή δείγματος ούρων (spot) και διατροφικές ανακλήσεις 24ώρου], 2) οι περισσότερες μελέτες διεξάγονται σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, ενισχύοντας έτσι την πιθανότητα του φαινομένου «αντίστροφης αιτιότητας». Οι συγκεκριμένοι περιορισμοί αν και δεν μπορούν να αγνοηθούν, δεν ισχύουν για όλες τις δημοσιευμένες μελέτες, ούτε και εξηγούν όλα τα ευρήματα (ύπαρξη σχήματος J ή αντίστροφων συσχετίσεων). Επιπλέον, μέχρι στιγμής καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει τη σημαντική συγχυτική επίδραση της αλτοευαισθησίας. Η πλειονότητα των διατροφικών συστάσεων για το Na προέρχεται από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (ΤΕΔ), των οποίων τα δημοσιευμένα στοιχεία συγκρίνουν την επίδραση του μειωμένου Na στην αρτηριακή πίεση ή σε ΚΑ συμβάντα και θνησιμότητα. Ωστόσο, είναι λίγες οι προσεκτικά σχεδιασμένες ΤΕΔ που συγκρίνουν τα διαφορετικά επίπεδα της ημερήσιας πρόσληψης Na και εξετάζουν το συγκεκριμένο ζήτημα του βέλτιστου και ασφαλούς εύρους της καθημερινής πρόσληψης Na, οπότε το ερώτημα αυτό παραμένει ανοικτό. Λαμβάνοντας υπόψη τις αποδεδειγμένα επιβλαβείς επιδράσεις της δίαιτας πολύ χαμηλού Na στην υποκλινική αγγειακή βλάβη στις μελέτες με ζωικά μοντέλα, η «υπόθεση σχήματος J» δεν μπορεί ακόμα ούτε να απορριφθεί αλλά ούτε και να επιβεβαιωθεί. Επομένως, κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή —στον γενικό πληθυσμό— καλοσχεδιασμένων προοπτικών ΤΕΔ ώστε να αντιμετωπισθεί το ζήτημα αυτό.

 **Λέξεις-κλειδιά:** διαιτητικό νάτριο, καρδιαγγειακή νοσηρότητα, καρδιαγγειακή θνησιμότητα, θνησιμότητα από κάθε αιτία

¹Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ²Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών ³Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιαγγειακής Υγείας και Διατροφής, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Αθανάσιος Δ. Πρωτογέρου, Καθηγητής, Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μικράς Ασίας 75 (Κτήριο 16, 3^{ος} όροφος, γραφείο 8), 115 27 Αθήνα • Τηλ./fax: +30 210 746 2566 • E-mail: aprotog@med.uoa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή (ΚΑ) νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως¹. Η διατροφική πρόσληψη νατρίου (Να) εμπλέκεται σε προβλήματα υγείας όπως η αρτηριακή υπέρταση²⁻⁵ ή ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ)^{6,7} και έχει επανειλημμένα συνδεθεί με την ΚΑ νοσηρότητα και θνησιμότητα⁸. Επιπλέον, είναι καλά τεκμηριωμένο από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΕΔ) ότι οι παρεμβάσεις που περιορίζουν το διαιτητικό Να (κατά ~2,3 g ημερησίως) οδηγούν σε κλινικά σημαντική μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ και ΔΑΠ, κατά -4mmHg / 2mmHg αντίστοιχα)^{2,9}. Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες και μέχρι σήμερα τα υψηλά επίπεδα προσλαμβανόμενου Να που καταγράφονται σε μελέτες παρατήρησης, προέρχονται κυρίως από τα βιομηχανοποιημένα-επεξεργασμένα τρόφιμα στις δυτικές χώρες¹⁰⁻¹⁵ και από το προστιθέμενο κατά το μαγείρεμα αλάτι στις ανατολικές χώρες^{11,14,16,17}. Είναι μείζονος σημασίας το γεγονός ότι υπάρχουν πολλά κενά και αντιφάσεις στις κατευθυντήριες γραμμές, τα οποία απορρέουν από την έλλειψη ισχυρών στοιχείων. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εξετάσει εν συντομία την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με: α) τις διατροφικές συστάσεις Να, β) τη διαιτητική πρόσληψη Να ανά τον κόσμο, γ) τη σχέση μεταξύ προσλαμβανόμενου Να και ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας και θνησιμότητας από κάθε αιτία, δ) την αξιολόγηση των μελετών που δείχνουν υψηλή νοσηρότητα ή θνησιμότητα από ΚΑ νόσο υπό συνθήκες χαμηλών επιπέδων προσλαμβανόμενου Να (~2,0-2,3 g ημερησίως).

Διατροφικές συστάσεις για την πρόσληψη Να

Το αλάτι αποτελεί τη βασική πηγή διαιτητικού Να στη διατροφή του ανθρώπου. Με βάση τις ισχυρές ενδείξεις που προέρχονται από μετα-αναλύσεις των ΤΕΔ σχετικά με τα οφέλη της μείωσης του διαιτητικού Να στα επίπεδα της ΑΠ σε υπερτασικούς ή νορμοτασικούς πληθυσμούς¹⁸⁻²⁰, οι διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν περιορισμένη πρόσληψη Να, όπως περιγράφεται στον πίνακα 1. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) 2012, της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας 2018 καθώς και των Διατροφικών Οδηγιών για τους Αμερικανούς, το προσλαμβανόμενο Να δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 ή 2,3 g/ημέρα για τον γενικό πληθυσμό²¹⁻²³. Μια πολυκεντρική μελέτη με-

γάλης κλίμακας που περιελάμβανε δεδομένα από 66 χώρες και διεξήχθη από τους Mozaffarian και συν., ανέδειξε ότι το 2010 1,65 εκατομμύρια θάνατοι από ΚΑ αιτίες οφείλονταν σε διαιτητική πρόσληψη Να πάνω από το συνιστώμενο επίπεδο των 2 g/ημέρα. Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας συστήνουν έναν αυστηρότερο περιορισμό του προσλαμβανόμενου Να (<1,5 g/ημέρα) σε ενήλικες που θα επωφελούνταν περαιτέρω από τη μείωση της ΑΠ²⁴. Παρά τις επιβλαβείς επιδράσεις που έχουν τα υψηλά επίπεδα πρόσληψης Να στην ΚΑ υγεία, το διαιτητικό Να παραμένει ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό για την ανθρώπινη ζωή. Ωστόσο, η επαρκής πρόσληψη Να ή η πιθανή επιβλαβής επίδραση της πολύ χαμηλής καθημερινής πρόσληψης Να, περιγράφεται πολύ λιγότερο στις διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές, μιας και έχει διερευνηθεί σπανιότερα. Οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς (ΔΠΑ) από το Ινστιτούτο Ιατρικής όρισαν το 1,5 g/ημέρα ως επαρκή πρόσληψη (ΕΠ) για τον γενικό πληθυσμό²⁵. Από την άλλη πλευρά, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (ΕΑ-ΑΤ) όρισε τα 2 g ημερησίως ως ασφαλή και επαρκή πρόσληψη για τον γενικό πληθυσμό της Ευρώπης, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και των θηλαζουσών γυναικών, στο πλαίσιο της μείωσης του ΚΑ κινδύνου²⁶.

Διατροφική πρόσληψη Να ανά τον κόσμο

Ανεξάρτητα από τις τρέχουσες συστάσεις, η διαιτητική πρόσληψη Να σε παγκόσμιο επίπεδο τείνει να είναι σχεδόν διπλάσια (~3,7-4 g ημερησίως αντί για 2 g ημερησίως), ενώ σε ορισμένες περιοχές (π.χ., Κεντρική και Ανατολική Ασία, περιοχές με υψηλό εισόδημα σε Ασία-Ειρηνικό και Ανατολική Ευρώπη) υπερβαίνει ακόμη και αυτό το διπλάσιο επίπεδο, παρουσιάζοντας προσλήψεις Να πάνω από τα 4 g ημερησίως^{9,27,28}. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αυτή η τάση παρατηρείται εκτός από τον γενικό πληθυσμό και σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς, οι οποίοι παρακολουθούνται συχνότερα από τους επαγγελματίες υγείας και στους οποίους συστήνεται ο περιορισμός της πρόσληψης άλατος, όπως στους υπερτασικούς ή διαβητικούς ασθενείς²⁹⁻³¹. Η κατανομή της διαιτητικής πρόσληψης Να στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες είναι ~3,2-4,4 g/ημέρα, με βάση τη Μελέτη Εφαρμογής των Κρατών-Μελών της ΕΕ για τη Μείωση Άλατος³². Τα υψηλότερα επίπεδα προσλαμβανόμενου Να εντοπίζονται στην Ασία, την Ευρώπη και τις ΗΠΑ, σε

Πίνακας 1. Συστάσεις και διαιτητικές τιμές αναφοράς προσλαμβανόμενου Na.

	Οργανισμός/Ίδρυμα	Σύσταση Na (g/ημέρα)	Ομάδα-στόχος
Διατροφικές οδηγίες πρόσληψης Na	EKE/EEY 2018	<2,0	Για τον γενικό πληθυσμό και τους υπερτασικούς ασθενείς.
	Διαιτητικές οδηγίες για Αμερικανούς 2015-2020	<2,3	Για Αμερικανούς >14 ετών, ως μέρος ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου.
	AEK/AKK 2013	<2,4 ή *1,5 για καλύτερη μείωση ΑΠ	*Για ενήλικες, οι οποίοι θα επωφελούνταν από τη μείωση της ΑΠ.
	ΠΟΥ 2012	<2,0	Όλοι οι ενήλικες ≥16 ετών, με ή χωρίς υπέρταση (συμπεριλαμβανομένων εγκύων ή θηλαζουσών γυναικών), εκτός από άτομα που έχουν ασθένειες ή λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να οδηγήσει σε υπονατραιμία ή κατακράτηση υγρών, ή χρειάζονται δίαιτες υπό την επίβλεψη ειδικού (π.χ., ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και άτομα με διαβήτη τύπου Ι).
Διαιτητικές προσλήψεις/ Τιμές αναφοράς (ΔΠΑ/ΔΤΑ) προσλαμβανόμενου Na		1,5	Επαρκής πρόσληψη (ΕΠ) για τον γενικό ενήλικο πληθυσμό (>19 ετών).
	II 2019	<2,3	Για τον γενικό πληθυσμό (>14ετών) για μείωση κινδύνου χρόνιας ασθένειας (καρδιαγγειακά συμβάντα και αρτηριακή υπέρταση).
	EAAT 2019 DRVs	2,0	Ασφαλής και επαρκής πρόσληψη για τον ενήλικο ευρωπαϊκό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων εγκύων και θηλαζουσών γυναικών.

Na: Νάτριο· ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας· II: Ινστιτούτο Ιατρικής· EAAT· Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων· EKE/EEY: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία / Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης· AEK/AKK: Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας / Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας

αντίθεση με την υποσαχάρια Αφρική και τη Νότια Λατινική Αμερική που παρουσιάζουν τα χαμηλότερα επίπεδα, τα οποία όμως εξακολουθούν να υπερβαίνουν τη σύσταση²⁷. Στις ανατολικές χώρες, το διαιτητικό Na προέρχεται από το προστιθέμενο κατά το μαγείρεμα αλάτι και από τα καρυκεύματα (π.χ., σάλτσα σόγιας) που συμβάλλουν στο 88,4% της συνολικής πρόσληψης Na, ενώ τα επεξεργασμένα τρόφιμα συμμετέχουν μόνο στο 11,4% της συνολικής πρόσληψης Na¹⁷. Αντίθετα, τα επεξεργασμένα τρόφιμα είναι η κυριότερη πηγή διαιτητικού Na στη δυτική δίαιτα, μιας και συνεισφέρουν περίπου στα 3/4 της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης Na^{13,14,33}.

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης για τη σχέση του διαιτητικού Na με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα/θνησιμότητα: το φαινόμενο της καμπύλης J

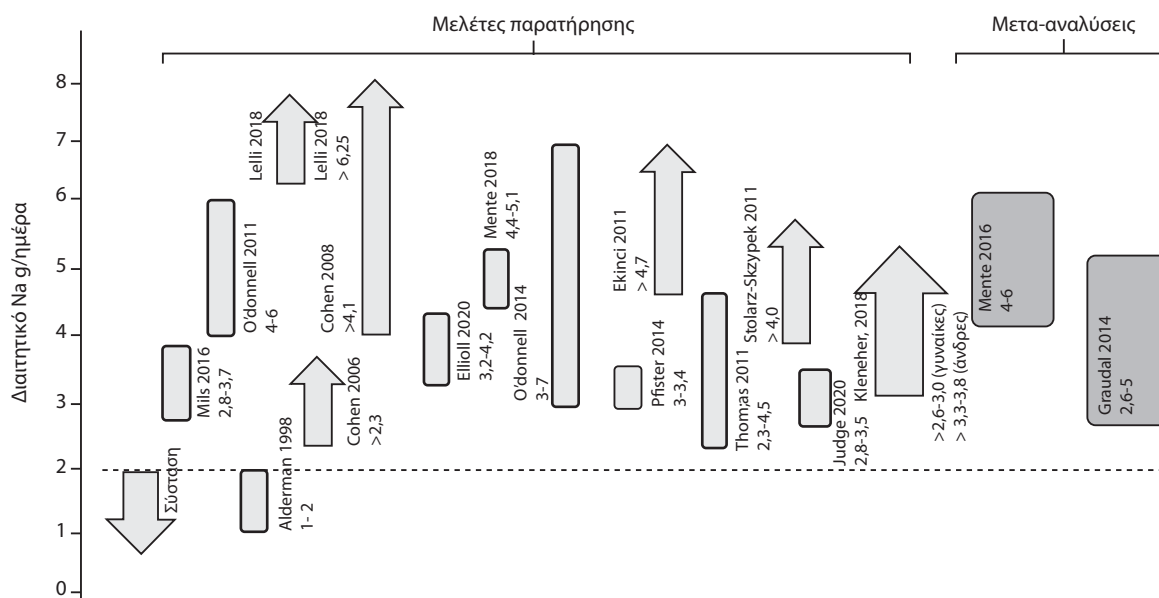
Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν συγκεντρωθεί σημαντικά στοιχεία και έχει καθιερωθεί η αντίληψη ότι

τα υψηλά επίπεδα προσλαμβανόμενου Na συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση θανατηφόρων και μη θανατηφόρων ΚΑ συμβάντων^{9,34-38}. Παρ' όλα αυτά, μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης έχει αναφέρει μη σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του προσλαμβανόμενου Na και της επίπτωσης θανατηφόρου και μη θανατηφόρου ΚΑ νόσου, στεφανιαίας νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία ($p>0,05$)¹. Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία ένας σημαντικός αριθμός μελετών^{5,39-52} έδειξε ότι όχι μόνο τα υψηλά αλλά και τα χαμηλά επίπεδα διαιτητικής πρόσληψης Na σχετίζονται με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο. Οι συγκεκριμένες μελέτες²⁻¹⁶ προτείνουν την ύπαρξη καμπύλης J ή αντίστροφης γραμμικής συσχέτισης μεταξύ ημερήσιου προσλαμβανόμενου Na και ΚΑ θνησιμότητας²⁻¹⁶, επιβεβαιώνοντας τα πρώιμα ευρήματα της μελέτης των Alderman και συν.⁵³. Οι κυριότερες μελέτες που συνέδεσαν τα χαμηλά επίπεδα της διαιτητικής πρόσληψης Na με την αύξηση ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας παρουσιάζονται στο Σχήμα 1. Επιπλέον, δύο μεγάλες μετα-ανασυνθέσεις που δημοσιεύθηκαν το 2014

και το 2016 αντίστοιχα, επιβεβαίωσαν την υπόθεση σχήματος J προτείνοντας ένα ασφαλές εύρος προσλαμβανόμενου Na μεταξύ ~3-5 g/ημέρα, καθώς οι προσλήψεις κάτω ή πάνω από αυτά τα όρια αύξησαν το επίπεδο θνησιμότητας περίπου κατά 1,12-1,34 φορές^{54,55}. Ωστόσο, ακόμη και μεταξύ αυτών των μελετών, παρατηρούνται αντιφάσεις σχετικά με τον προσδιορισμό του βέλτιστου εύρους προσλαμβανόμενου Na (Σχήμα 1). Αξίζει να σημειωθεί ότι όλες αυτές οι μελέτες, εκτός από μία⁵³, δείχνουν ότι η καμπύλη σχήματος J ξεκινά από ένα απροσδόκητα «υψηλό» επίπεδο προσλαμβανόμενου Na, δηλαδή ότι ο ΚΑ κίνδυνος αυξάνεται ακόμη και με την ημερήσια πρόσληψη Na κάτω από 3 ή ακόμα και 4 g/ημέρα. Επισημαίνεται ότι μια προσεκτική ανάλυση αρκετών μελετών παρατήρησης κοόρτης που υποστηρίζουν την κυρίαρχη ιδέα της γραμμικής θετικής συσχέτισης μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και ΚΑ θνησιμότητας αναδεικνύει ότι το εύρος της διαιτητικής πρόσληψης Na που έχει συγκριθεί είναι πολύ υψηλό (υπερβαίνει τα 5,5-6 g/ημέρα) έναντι των μέτριων ή χαμηλών επιπέδων (π.χ., <3-4 g/ημέρα) προσλαμβανόμενου Na^{36,38}, χωρίς να υπάρχουν σημαντικά στοιχεία σύγκρισης με τις πολύ χαμηλές προσλήψεις (π.χ., <1,5 g/ημέρα). Συνολικά, αυτό το γεγονός εγείρει αρκετές ανησυχίες σχετικά με το βέλτιστο εύρος ημερήσιας πρόσληψης Na και με αυτό τον τρόπο η υπόθε-

ση σχήματος J δεν μπορεί να απορριφθεί.

Παρ' όλο που όλα τα παραπάνω υποστηρίζουν την ύπαρξη καμπύλης J ή αντίστροφης συσχέτισης, οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές δεν τα λαμβάνουν υπόψη, μιας και συνιστούν μόνο ένα υψηλότερο επίπεδο πρόσληψης χωρίς να ορίζουν ένα χαμηλότερο ασφαλές επίπεδο για το ημερήσιο προσλαμβανόμενο Na. Αυτό οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι μια πιο προσεκτική ανάλυση όλων αυτών των μελετών αναδεικνύει αρκετά και σημαντικά μεθοδολογικά ζητήματα τα οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να εξηγήσουν τις αντιφάσεις σχετικά με το βέλτιστο εύρος του ημερήσιου προσλαμβανόμενου Na. Πράγματι, σύμφωνα με την πρόσφατη αναφορά του Ινστιτούτου Ιατρικής για τις ΔΠΑ του Na «...Οι παράδοξες συσχετίσεις σχήματος J και U ανάμεσα στο προσλαμβανόμενο νάτριο και την καρδιαγγειακή νόσο και θνησιμότητα παρατηρούνται πιθανώς λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών των μεμονωμένων μελετών παρατήρησης...»²⁵. Οι μελέτες αυτές σύμφωνα με τον ίδιο οργανισμό, χαρακτηρίζονται από υψηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος²⁵. Μια ιδιαιτέρως περιγραφική μελέτη που διεξήχθη το 2014 από τους Cobb και συν. υπογραμμίζει όλους τους μεθοδολογικούς προβληματισμούς που συναντώνται στις μελέτες που διερευνούν τη σχέση διαιτητικού Na – ΚΑ νόσου⁵⁶. Στις επόμε-



Σχήμα 1. Οι κυριότερες μελέτες (ανοιχτό γκρι) και μετα-αναλύσεις (σκούρο γκρι) που δείχνουν την ύπαρξη σχήματος J ή αντίστροφης σχέσης μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και καρδιαγγειακής νοσηρότητας/θνησιμότητας, καθώς και θνησιμότητας από κάθε αιτία (2-16, 23-25). Οι μπάρες παρουσιάζουν τα εύρη τιμών που δείχνουν τον χαμηλότερο κίνδυνο, πάνω και κάτω από τα οποία ο κίνδυνος αυξάνεται. Τα βέλη παρουσιάζουν τα κατώφλια πάνω από τα οποία ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος.

νες παραγράφους θα εξετάσουμε ορισμένους σημαντικούς περιορισμούς.

Μέθοδος αξιολόγησης διαιτητικού Na: ποικιλία και αξιοπιστία

Ο βασικότερος περιορισμός που έχει συγχυτική επίδραση στις επιδημιολογικές μελέτες είναι η μεγάλη ποικιλία των μεθόδων που εφαρμόζονται για την αξιολόγηση του προσλαμβανόμενου ή απεκκρινόμενου Na. Οι δύο κύριες κατηγορίες περιλαμβάνουν τις διατροφικές μεθόδους (διατροφικές ανακλήσεις 24ώρου, ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ημερολόγια καταγραφής) και τις μεθόδους συλλογής ούρων [24ωρη συλλογή ούρων, ολονύκτια συλλογή ούρων ή συλλογή ούρων 12ώρου, συλλογή δείγματος ούρων (spot) με τη χρήση κατάλληλων εξισώσεων μετατροπής του Na του δείγματος σε Na 24ώρου].

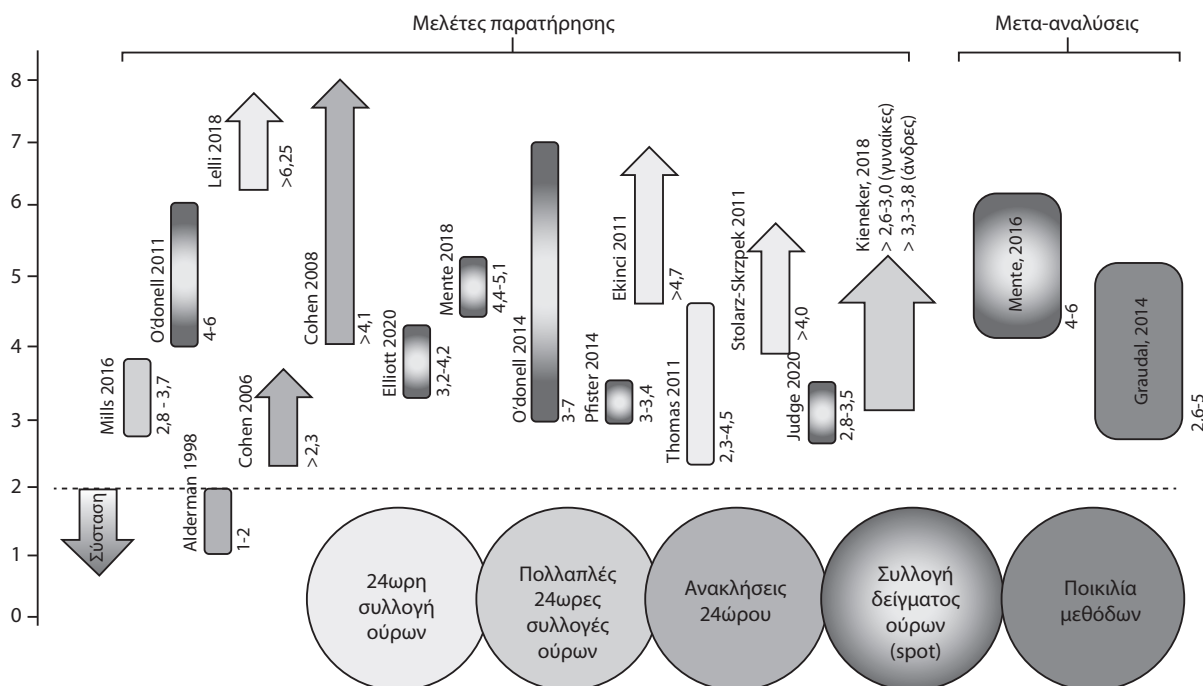
Συλλογή ούρων 24ώρου: Αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση του προσλαμβανόμενου/απεκκρινόμενου διαιτητικού Na, η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι το 98% του καταναλισκόμενου Na απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου μέσω των ούρων^{57,58}. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος είναι επιβαρυντική και χρονοβόρος, καθιστώντας δύσκολη την εφαρμογή της σε μεγάλης κλίμακας μελέτες. Επιπλέον, οι πολλαπλές συλλογές — οι οποίες είναι περισσότερο χρονοβόρες — έχουν προταθεί ως πιο αξιόπιστες, ιδιαίτερα για την αξιολόγηση της μέσης διατροφικής πρόσληψης Na σε επίπεδο ατόμου⁵⁹.

Συλλογή δείγματος ούρων: Οι εξισώσεις μετατροπής του Na του δείγματος ούρων σε απεκκρινόμενο Na 24ώρου αποτελούν εύκολα εφαρμόσιμες και βολικές εναλλακτικές επιλογές σε ερευνητικές μελέτες που διερευνούν το διαιτητικό Na. Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί ότι η συγκεκριμένη μέθοδος παρουσιάζει αδύναμη ή μέτρια συσχέτιση με τη συλλογή ούρων 24ώρου ($r = 0,33-0,56$), υπερεκτιμά στα υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης Na και υποεκτιμά στα χαμηλότερα επίπεδα⁶⁰⁻⁶⁴. Τυπικό παράδειγμα θα μπορούσε να αποτελέσει η ανάλυση των He και συν. που πραγματοποιήθηκε σε 2.974 άτομα, τα οποία συμμετείχαν στις Δοκιμές για την Πρόληψη της Υπέρτασης (Trials of Hypertension Prevention, TOHP studies)⁶⁵. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ διαιτητικού Na και θνησιμότητας, μέσω πολλαπλών συλλογών ούρων 24ώρου και συλλογής δείγματος ούρων στο ίδιο δείγμα πληθυσμού. Για τη συλλογή του δείγματος ούρων χρησιμοποίησαν τις τρεις πιο κοινές εξισώσεις (Tanaka, INTERSALT,

Kawasaki)⁶⁶⁻⁶⁸. Οι πολλαπλές συλλογές ούρων 24ώρου οδήγησαν σε μια γραμμική σχέση μεταξύ Na και θνησιμότητας, υποδηλώνοντας ότι η υψηλότερη πρόσληψη Na αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου. Ωστόσο, η χρήση των εξισώσεων στα δείγματα ούρων άλλαξε τη γραμμική σχέση σε J- ή U- καμπύλη, προτείνοντας ότι ακόμη και οι χαμηλές προσλήψεις Na αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου. Παρά το γεγονός ότι η συγκεκριμένη μελέτη χρειάζεται να επιβεβαιωθεί και από άλλες, είναι εμφανές το πιθανό συστηματικό σφάλμα που εισάγεται στη συσχέτιση προσλαμβανόμενου Na και θνησιμότητας λόγω των αναξιόπιστων μετρήσεων του προσλαμβανόμενου ή απεκκρινόμενου Na.

Διατροφικές μέθοδοι: Έχουν το πλεονέκτημα ότι παρέχουν πληροφορίες για τις διαιτητικές πηγές Na και τις διατροφικές συνήθειες που σχετίζονται με την πρόσληψη αλάτος, κάτι το οποίο δεν καθίσταται εφικτό με τις μεθόδους συλλογής ούρων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί πολύ χαμηλοί συντελεστές συσχέτισης με την 24ωρη συλλογή ούρων ($r = 0,15-0,50$), καθώς υποκαταγράφεται η πραγματική πρόσληψη Na ακόμη και κατά 39%^{33,69-71}. Η μεγάλη αυτή απόκλιση προέρχεται από την αδυναμία των συγκεκριμένων μεθόδων να ποσοτικοποιήσουν το προστιθέμενο αλάτι (επιτραπέζιο αλάτι ή χρήση αλάτος κατά το μαγείρεμα), που συμβάλλει σημαντικά στη συνολική πρόσληψη Na, ειδικά στις ανατολικές χώρες (~ 75% στις ανατολικές χώρες, ~ 10-15% στις δυτικές χώρες).

Συνολικά, όλα τα παραπάνω στοιχεία καταδεικνύουν ότι η χρήση των προαναφερθεισών μεθόδων ως εναλλακτικών της 24ωρης συλλογής ούρων, αν και πρακτικών, οδηγεί σε μη αξιόπιστη καταγραφή του προσλαμβανόμενου Na. Ως εκ τούτου, εισάγουν όχι μόνο μια σημαντική αιτία ετερογένειας αλλά και ένα συστηματικό σφάλμα αναφορικά με την εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Παρ' όλα αυτά, μία προσεκτική παρατήρηση της σχηματικής απεικόνισης αυτών των μελετών όπως παρουσιάζονται ανά μεθοδολογία Na (Σχήμα 2), παρέχει ενδιαφέρουσες πληροφορίες. Τουλάχιστον 6 μελέτες που εφάρμοσαν τουλάχιστον μία^{5,41,43,52} ή ακόμη και πολλαπλές^{40,51} 24ωρες συλλογές ούρων — η οποία αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς — έδειξαν ότι η χαμηλότερη απέκκριση Na σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά ΚΑ νοσηρότητας⁴⁰ και ΚΑ θνησιμότητας^{5,41} ή θνησιμότητας από όλες τις αιτίες^{43,52}. Επομένως, είναι πολύ πιθανό ότι το συστηματικό σφάλμα εξαιτίας της αναξιόπιστης μεθόδου αξιολόγησης του Na, να μην μπορεί να εξηγήσει όλα τα ευρήματα σχήματος J.



Σχήμα 2. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του διαιτητικού Na στις μελέτες που δείχνουν την ύπαρξη σχήματος J ή αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και καρδιαγγειακής νοσηρότητας/θνησιμότητας, καθώς και θνησιμότητας από κάθε αιτία^{2-16, 23-25}. Οι μπάρες παρουσιάζουν τα εύρη τιμών που δείχνουν τον χαμηλότερο κίνδυνο, πάνω και κάτω από τα οποία ο κίνδυνος αυξάνεται. Τα βέλη παρουσιάζουν τα κατώφλια πάνω από τα οποία ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος. ○ = συλλογή ούρων 24ώρου· ○ = πολλαπλές συλλογές ούρων 24ώρου· □ = διατροφικές ανακλήσεις 24ώρου· ◆ = συλλογή δείγματος ούρων· ● = μικτές μέθοδοι.

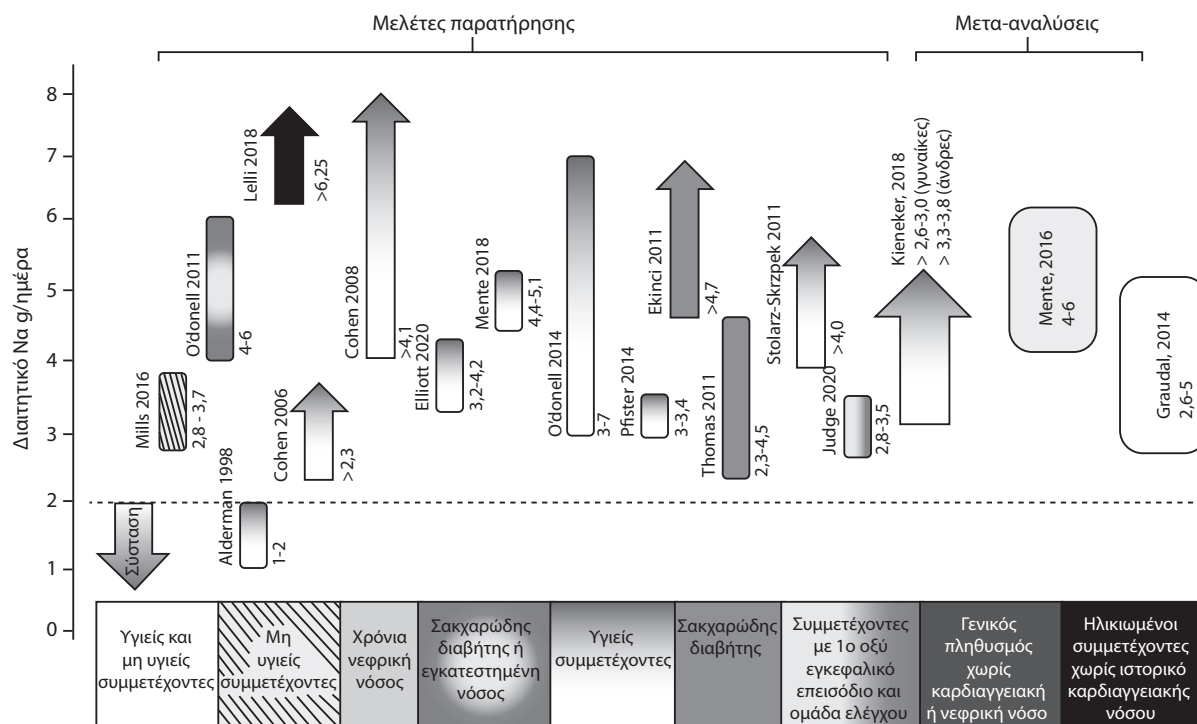
Χαρακτηριστικά πληθυσμών: Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός ως προς τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών που περιλαμβάνονται στις παραπάνω μελέτες είναι ότι παρουσιάζουν υψηλή ετερογένεια, γεγονός που μπορεί να έχει αντίκτυπο στα ευρήματά τους. Πράγματι, ένας σημαντικός αριθμός αυτών των μελετών που δείχνουν αντίστροφη συσχέτιση ή συσχέτιση σχήματος J μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και αυξημένης ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας συμπεριέλαβε μη υγιείς πληθυσμούς^{40-43,55} (Σχήμα 3). Συνεπώς, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανή επίδραση της αντίστροφης αιτιότητας η οποία ενδεχομένως να μπορούσε να εξηγήσει τις καμπύλες σχήματος J. Όντως, οι ανστηρές ιατρικές ή διατροφικές συμβουλές στα άτομα που ανήκουν σε ομάδα υψηλού ΚΑ κινδύνου, θα μπορούσαν να έχουν οδηγήσει σε μειωμένη διαιτητική πρόσληψη Na. Θα πρέπει να επισημανθεί ωστόσο ότι η πλειονότητα των δεδομένων που υποστηρίζουν τις συσχετίσεις σχήματος J προέρχεται από μελέτες σε υγιείς πληθυσμούς.

Συνοψίζοντας σχετικά με τους μεθοδολογικούς προβληματισμούς των μελετών γύρω από το θέμα, οι δύο μετα-αναλύσεις που υποστηρίζουν την ύπαρξη καμπύλης J μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας^{54,55} — οι οποίες αντιπροσωπεύουν τις πιο ισχυρές ενδείξεις της καμπύλης σχήματος J — παρουσιάζουν:

- ετερογενείς ή μη αξιόπιστες μεθόδους αξιολόγησης Na: η μετα-ανάλυση των Graudal και συν. συνδύασε μελέτες που χρησιμοποίησαν ετερογενείς μεθόδους για την αξιολόγηση του διαιτητικού Na⁵⁴, ενώ στη μετα-ανάλυση των Mente και συν.⁵⁵ όλες οι μελέτες εφάρμοσαν τη μέθοδο συλλογής δείγματος ούρων, η οποία όπως προαναφέρθηκε έχει αποδειχθεί μη αξιόπιστη για την καταγραφή του διαιτητικού Na.
- συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου: και οι δύο μετα-αναλύσεις συμπεριέλαβαν συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου⁵⁵ ή συνδυασμό υγιών και μη υγιών ατόμων⁵⁴.

Ωστόσο, μια ανασκόπηση των σχημάτων 2 και 3 δείχνει ότι αν αποκλειστούν οι μελέτες που:

- εφαρμόζουν διαφορετικές από τη συλλογή ούρων



Σχήμα 3. Χαρακτηριστικά των πληθυσμών στις μελέτες που δείχνουν την ύπαρξη σχήματος J ή αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και καρδιαγγειακής νοσηρότητας/θνησιμότητας, καθώς και θνησιμότητας από κάθε αιτία^{2-16,23-25}. Οι μπάρες παρουσιάζουν τα εύρη τιμών που δείχνουν τον χαμηλότερο κίνδυνο, πάνω και κάτω από τα οποία ο κίνδυνος αυξάνεται. Τα βέλη παρουσιάζουν τα κατώφλια πάνω από τα οποία ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος. □ = υγιείς και μη υγιείς πληθυσμοί. ▨ = μη υγιείς μικτοί πληθυσμοί. □ = συμμετέχοντες με χρόνια νεφρική νόσο. ■ = διαβητικοί ή συμμετέχοντες με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. □ = υγιείς συμμετέχοντες. ■ = διαβητικοί συμμετέχοντες. □ = συμμετέχοντες με πρώτο οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο και ομάδα ελέγχου αντίστοιχα.

24ώρου μεθόδους και β) συμπεριλαμβάνουν μη υγιείς ή υψηλού κινδύνου συμμετέχοντες, τότε μόνο τρεις μελέτες παραμένουν^{5,51,52} που εμπλέκουν τις χαμηλές προσλήψεις Na στην αύξηση του κινδύνου.

Αλατοευαισθησία: Τέλος, καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν έχει εξετάσει την πιθανή συγχυτική επίδραση της αλατοευαισθησίας. Αυτό το «φυσιολογικό χαρακτηριστικό»⁷⁴ που είναι αρκετά περίπλοκο να οριστεί^{72,73} εντοπίζεται συχνότερα σε ορισμένες ειδικές ομάδες πληθυσμού, όπως η μαύρη φυλή, οι υπερτασικοί, τα άτομα τρίτης ηλικίας, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας ή τα άτομα με χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης. Επιπροσθέτως, σε χαμηλά επίπεδα πρόσληψης καλίου, έχει αναφερθεί ακόμα μεγαλύτερη επίδραση του άλατος στην ΑΠ^{75,76}. Επομένως, σε περίπτωση που μεγάλα ποσοστά τέτοιων πληθυσμών συμπεριλαμβάνονται τυχαία σε μελέτες παρατήρησης^{40,52}, είναι πιθανό να οδηγούν σε τροπο-

ποιημένα ευρήματα, π.χ., ενισχύοντας τη θεωρία της αντίστροφης αιτιότητας. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει καμία γενικά αποδεκτή μέθοδος ή διαγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση της αλατοευαισθησίας και παρά τη σπουδαιότητά της στις μελέτες που αξιολογούν τον ρόλο που διαδραματίζει το Na στην υγεία και τη νόσο, δεν έχει ληφθεί ποτέ υπόψη.

Δεδομένα από προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη σχέση του διαιτητικού Na με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα/θνησιμότητα

Οι μεγάλες καλοσχεδιασμένες προοπτικές ΤΕΔ είναι γνωστό ότι αποτελούν ιεραρχικά τους ισχυρότερους τύπους μελετών, καθώς έχουν την ικανότητα να παρέχουν έναν αυστηρό και λεπτομερή σχεδιασμό και να παρακάμπτουν τον υψηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος που εντοπίζεται συχνά στις μελέτες παρατήρησης. Για τον λόγο αυτό, οι διατροφικές οδηγίες βασίζονται κυρίως σε ισχυρές εν-

δείξεις που προέρχονται από μετα-ανάλυσεις προοπτικών ΤΕΔ, προκειμένου να αποφευχθούν σφάλματα σχετιζόμενα με τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του Να, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που επιλέχθηκε και την επίδραση της αντίστροφης αιτιότητας. Ωστόσο, οι υπεύθυνοι για την έκδοση διατροφικών οδηγιών οργανισμοί συχνά λαμβάνουν υπόψη τους και υψηλής ποιότητας προοπτικές μελέτες παρατήρησης. Η σχέση μεταξύ διαιτητικού Να και ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας έχει διερευνηθεί σε προοπτικές ΤΕΔ που χρησιμοποιούν τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση Να (δηλ. συλλογές ούρων 24ώρου) και έχουν διεξαχθεί σε χαμηλού προς μέτριου ΚΑ κινδύνου – χωρίς οξεία νόσο – πληθυσμούς (π.χ., άτομα τρίτης ηλικίας ή υπερτασικούς, χωρίς εγκατεστημένη ΚΑ νόσο ή χρόνια νεφρική νόσο κ.λπ.)^{34, 77-80}. Οι παρεμβάσεις σε αυτές τις μελέτες περιλαμβάνουν τον περιορισμό διαιτητικού Να με μακροχρόνια διαστήματα παρακολούθησης που επαρκούν για την εκδήλωση θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων ΚΑ συμβάντων (2,5-12 έτη)^{34, 77-80}.

Μια μετα-ανάλυση 5 προοπτικών μελετών ΤΕΔ^{34, 77-80} που διεξήχθη από τον Οργανισμό Έρευνας και Ποιότητας Υγείας για τις ΔΠΑ του Να 2019 του Ινστιτούτου Ιατρικής²⁵ διαπίστωσε 28% χαμηλότερο κίνδυνο [95% ΔΕ: 0,59, 0,89] επίπτωσης ΚΑ συμβάντων μετά από τις παρεμβάσεις μείωσης διαιτητικού Να. Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας 2018 για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης²¹, περιελάμβαναν δύο μετα-ανάλυσεις προοπτικών ΤΕΔ που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ διαιτητικού Να και ΚΑ νοσηρότητας, ΚΑ θνησιμότητας ή θνησιμότητας από κάθε αιτία^{18, 81}. Η πρώτη μετα-ανάλυση, που πραγματοποιήθηκε από τους Taylor και συν.⁸¹ συμπεριέλαβε 7 ΤΕΔ με διάστημα παρακολούθησης τουλάχιστον 6 μηνών, εκ των οποίων 3 διεξήχθησαν σε νορμοτασικούς^{78, 82-85}, 2 σε υπερτασικούς^{86, 87}, 1 σε συνδυασμό νορμοτασικών και υπερτασικών⁷⁹ και 1 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, για την οποία έγινε ξεχωριστή ανάλυση⁸⁸. Όταν αναλύθηκαν μόνο οι ΤΕΔ με τα χρονικά μεγαλύτερα διαστήματα παρακολούθησης στη μετα-ανάλυση^{78, 83, 85, 87}, δεν υπήρξαν ισχυρές ενδείξεις οφέλους ούτε στα ποσοστά θνησιμότητας ούτε στη ΚΑ νοσηρότητα στην ομάδα μειωμένου άλατος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, τόσο για τους νορμοτασικούς (σχετικός κίνδυνος=0,90 για θνησιμότητα από κάθε αιτία, $p > 0,05$ · σχετικός κίνδυνος=0,71 για ΚΑ νο-

σηρότητα) όσο και για τους υπερτασικούς (σχετικός κίνδυνος=0,96 για θνησιμότητα από κάθε αιτία, $p > 0,05$ · σχετικός κίνδυνος=0,84 για ΚΑ νοσηρότητα, $p > 0,05$)⁸¹. Πράγματι, η πλειονότητα των πρόσφατων κατευθυντήριων γραμμών και των ΔΠΑ συμφωνεί ότι η σχέση μεταξύ της μείωσης του διαιτητικού Να και της ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας παραμένει ασαφής εξαιτίας της χαμηλής ή μέτριας ένδειξης οφέλους τέτοιων στρατηγικών στη μείωση ΚΑ κινδύνου ή θνησιμότητας από κάθε αιτία^{21, 23-25}.

Ωστόσο, μια σημαντική παράμετρος των διαθέσιμων μελετών σε αυτό το θέμα που θα πρέπει να αξιολογηθεί, δεν είναι μόνο η επίδραση του μειωμένου διαιτητικού Να σε ΚΑ συμβάντα (θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα), αλλά και σε ποια επίπεδα μείωσης του Να παρατηρούνται οι εκβάσεις που μας ενδιαφέρουν. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 της Αμερικανικής Ένωσης Καρδιολογίας και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας, η ένδειξη που υποστηρίζει ότι ο περιορισμός περίπου 1.000 mg προσλαμβανόμενου Να ανά ημέρα μειώνει κατά 30% τα ΚΑ συμβάντα παρουσιάζει χαμηλή ισχύ²⁴. Αυτά τα στοιχεία προέρχονται από τρεις προοπτικές ΤΕΔ. Οι Chang και συν.⁷⁹ μελέτησαν 1.981 ηλικιωμένους άνδρες· περιόρισαν το προσλαμβανόμενο Να στην ομάδα παρέμβασης από 5.200 mg/ημέρα σε 3.800 mg/ημέρα μέσω αντικατάστασης του Να με άλας εμπλουτισμένο με κάλιο για 31 μήνες. Τα ΚΑ συμβάντα μειώθηκαν κατά 41% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου⁷⁹. Μια μελέτη που διεξήχθη από τους Appel και συν.⁷⁷ σε 975 ηλικιωμένους υπερτασικούς συμμετέχοντες (μελέτη TONE) έδειξε μη στατιστικά σημαντική μείωση των ΚΑ συμβάντων στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου (36 έναντι 46 συμβάντων), μετά τον περιορισμό του προσλαμβανόμενου Να κατά 1.000 mg/ημέρα για 29 μήνες⁷⁷. Η παρακολούθηση (follow up) της προοπτικής ΤΕΔ μελέτης TOHP (3.126 συμμετέχοντες) κατέληξε σε μείωση κατά 30% του σχετικού κινδύνου για ΚΑ συμβάντα σε προϋπερτασικούς συμμετέχοντες που ελάττωσαν τη διατροφική πρόσληψη Να (~ -800 mg/ημέρα μετά την αρχική παρέμβαση) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 12-15 ετών⁷⁸. Επιπλέον, στις κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ για την πρόληψη διαιτητικού Να σε ενήλικες και παιδιά τέθηκαν σαφή ερευνητικά ερωτήματα για τη διερεύνηση της επίδρασης των διαφόρων επιπέδων Να στις δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία. Ειδικότερα, αξιολογήθηκαν τρία εύρη προσλαμβανόμενου Να: (α) λιγότερο από 2 g/ημέρα, (β) 1,2-2 g/ημέρα,

(γ) λιγότερο από 1,2 g/ημέρα²³. Ωστόσο, η ομάδα των ερευνητών ανέφερε ένα ευρύ παρατηρούμενο φάσμα προσλαμβανόμενου Na στα τεταρτημόρια που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται, παρατηρήθηκε ότι «μερικοί καταναλώνουν μόλις 1,4 g/ημέρα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο και 2,6 g/ημέρα στο υψηλότερο τεταρτημόριο και άλλοι καταναλώνουν έως 4 g/ημέρα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο και 6,6 g/ημέρα στο υψηλότερο τεταρτημόριο...»²³. Επιπλέον, τα διαθέσιμα δεδομένα από ΤΕΔ ήταν περιορισμένα και η μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε οδήγησε σε ασαφή ευρήματα²³. Πράγματι, παρά την πληθώρα στοιχείων σε ΤΕΔ που συγκρίνουν την επίδραση διαφορετικών επιπέδων διαιτητικού Na στην ΑΠ^{77,89-94}, τα δεδομένα για ΚΑ συμβάντα και θνησιμότητα από κάθε αιτία παραμένουν περιορισμένα και ανεπαρκή για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου ζητήματος ως προς το βέλτιστο εύρος ημερήσιου προσλαμβανόμενου Na.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ασφαλές εύρος της διαιτητικής πρόσληψης Na παραμένει ασαφές. Εντοπίζονται συστηματικά μεθοδολογικά σφάλματα στις μελέτες που διεξήχθησαν γύρω από το συγκεκριμένο θέμα και η «υπόθεση σχήματος J» δεν μπορεί ούτε να απορριφθεί αλλά ούτε και να επαληθευθεί. Επιπλέον, παρά την πληθώρα των στοιχείων που απορρέουν από τις ΤΕΔ, παραμένουν περιορισμένα και ανεπαρκή τα κατάλληλα δεδομένα για τη διαχείριση του συγκεκριμένου ζητήματος σχετικά με το βέλτιστο εύρος ημερήσιας πρόσληψης Na, το οποίο σχετίζεται με τον χαμηλότερο ΚΑ κίνδυνο. Αναμφίβολα, υπάρχει ανάγκη δημιουργίας ενός αξιόπιστου και πρακτικού εργαλείου αξιολόγησης διαιτητικού Na, το οποίο θα εφαρμόζεται καθολικά από όλες τις ερευνητικές μελέτες οι οποίες διερευνούν το διαιτητικό Na, παρέχοντας με αυτό τον τρόπο τη δυνατότητα σύγκρισης των ευρημάτων από διαφορετικές μελέτες. Ακόμα, ο προσδιορισμός όλων των γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με την αλατοευαισθησία, καθώς και η ανάπτυξη νέων διαγνωστικών εργαλείων που θα εφαρμοστούν στην κλινική πρακτική και την έρευνα, θα διαλευκάνουν περαιτέρω το ζήτημα αυτό. Τέλος, είναι επιτακτική η ανάγκη διεξαγωγής προοπτικών ΤΕΔ που θα διερευνήσουν τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της πρόσληψης διαιτητικού Na στην ΚΑ νοσηρότητα/ θνησιμότητα, συμπεριλαμβανομένων των πολύ χαμηλών

πρόσληψεων Na, οι οποίες έχουν προταθεί ότι ενισχύουν την υποκλινική αγγειακή βλάβη τόσο σε μελέτες σε ανθρώπους⁹⁵ όσο και σε ζωικά πρότυπα⁹⁶⁻⁹⁹. Μέχρι τότε, η «υπόθεση του σχήματος J» θα παραμένει ανοικτή πρόκληση.

SUMMARY

Tsirimiagkou C, Karatzi K, Argyris A, Basdeki E.D, Kaloudi P, Yannakoulia M, Protogerou A.D

Dietary sodium and cardiovascular morbidity/mortality: A brief commentary on the "J-shape hypothesis"

Arterial Hypertension 2021; 30: 20-32.

Increased dietary sodium (Na) intake has been repeatedly linked with increased cardiovascular (CV) disease and mortality. The last decade a growing number of observational studies support the J-shape hypothesis, associating very low Na intakes with increased CV risk as well. Most current dietary guidelines recommend—with small deviations—a higher cut-off for daily Na intake around 2 g/day, instead of a safe range of intake. However, dietary Na consumption globally still tends to be almost double (~3.7 to 4 g/day). A more careful evaluation of observational studies and the related metaanalyses supporting the J-shape hypothesis leads to the following two major observations: 1) less accurate methods for dietary Na assessment are usually used (spot urine method and 24hour dietary recalls); 2) most studies included high risk participants, enhancing the possibility of a "reverse causality" phenomenon. These limitations cannot be disregarded but do not apply to all published studies and explain all the findings (either J-shape or inverse associations). Moreover, no study has so far addressed the major confounding effect of salt sensitivity. Most Na recommendations derive from randomized clinical trials (RCTs) published data comparing the effect of Na reduction on blood pressure or CV events and mortality, however few carefully designed RCTs comparing different levels of daily Na intake that address the specific question of optimal and safe range of daily Na intake exist; therefore, the question remains open. Given the demonstrated harmful effects of very low Na diets in subclinical vascular damage in animal studies the "J-shape hypothesis" cannot yet be either neglected or verified. Therefore, there is a great need of very well designed general population-based prospective RCTs to address the issue.

Key-words: dietary sodium; cardiovascular disease; cardiovascular morbidity; cardiovascular mortality; all-cause mortality

Χρηματοδότηση:



ΕΛΙΔΕΚ
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας



ΓΓΕΤ
ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Ο πρώτος συγγραφέας του παρόντος ερευνητικού έργου (ΧΤ) υποστηρίχθηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) και από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ), στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛΙΔΕΚ Υποψηφίων Διδακτόρων» (αρ. Σύμβασης 186619 / Ι2).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. Cardiovascular Diseases Key Facts. 2017.
2. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2020; 368: m315.
3. Mancia G, Oparil S, Whelton PK, McKee M, Dominiczak A, Luft FC, et al. The technical report on sodium intake and cardiovascular disease in low- and middle-income countries by the joint working group of the World Heart Federation, the European Society of Hypertension and the European Public Health Association. *European heart journal* 2017; 38(10): 712-9.
4. Forman JP, Scheven L, de Jong PE, Bakker SJ, Curhan GC, Gansevoort RT. Association between sodium intake and change in uric acid, urine albumin excretion, and the risk of developing hypertension. *Circulation* 2012; 125(25): 3108-16.
5. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerova J, Richart T, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *Jama* 2011; 305(17): 1777-85.
6. Abdulai T, Runqi T, Mao Z, Oppong TB, Amponsem-Boateng C, Wang Y, et al. Preference for High Dietary Salt Intake Is Associated With Undiagnosed Type 2 Diabetes: The Henan Rural Cohort. *Frontiers in nutrition* 2020; 7: 537049.
7. Hao G, Liu K, Halbert JD, Chen H, Wu J, Jing C. Dietary sodium and potassium and risk of diabetes: A prospective study using data from the China Health and Nutrition Survey. *Diabetes & metabolism* 2020; 46(5): 377-83.
8. He FJ, Brown M, Tan M, MacGregor GA. Reducing population salt intake-An update on latest evidence and global action. *Journal of clinical hypertension* 2019; 21(10): 1596-601.
9. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine* 2014; 371(7): 624-34.
10. Guallar-Castillon P, Munoz-Pareja M, Aguilera MT, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F. Food sources of sodium, saturated fat and added sugar in the Spanish hypertensive and diabetic population. *Atherosclerosis* 2013; 229(1): 198-205.
11. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *International journal of epidemiology* 2009; 38(3): 791-813.
12. James WP, Ralph A, Sanchez-Castillo CP. The dominance of salt in manufactured food in the sodium intake of affluent societies. *Lancet* 1987; 1(8530): 426-9.
13. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991; 10(4): 383-93.
14. Anderson CA, Appel LJ, Okuda N, Brown IJ, Chan Q, Zhao L, et al. Dietary sources of sodium in China, Japan, the United Kingdom, and the United States, women and men aged 40 to 59 years: the INTERMAP study. *Journal of the American Dietetic Association* 2010; 110(5): 736-45.
15. Harnack LJ, Cogswell ME, Shikany JM, Gardner CD, Gillespie C, Loria CM, et al. Sources of Sodium in US Adults From 3 Geographic Regions. *Circulation* 2017; 135(19): 1775-83.
16. Bi Z, Liang X, Xu A, Wang L, Shi X, Zhao W, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control and sodium intake in Shandong Province, China: baseline results from Shandong-Ministry of Health Action on Salt Reduction and Hypertension (SMASH), 2011. *Preventing chronic disease* 2014; 11: E88.
17. Zhao F, Zhang P, Zhang L, Niu W, Gao J, Lu L, et al. Consumption and sources of dietary salt in family members in Beijing. *Nutrients* 2015; 7(4): 2719-30.
18. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *Bmj* 2013; 346: f1326.
19. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2013; 346: f1325.
20. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane review). *American journal of hypertension* 2012; 25(1): 1-15.
21. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsoufias C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal* 2018; (39): 3021-104.
22. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015. Available at <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
23. WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012.
24. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S76-99.
25. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2019. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25353>. 2019.
 26. European Food Safety Authority (EFSA): Dietary Reference Values for sodium. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Dominique Turck, Jacqueline Castenmiller, Stefaan de Henauw, Karen-Ildico Hirsch-Ernst, John Kearney, Alexandre Maciuk, Inge Mangelsdorf, Harry J McArdle, Carmen Pelaez, Kristina Pentieva, Alfonso Siani, Frank Thies, Sophia Tsaouri, Marco Vinceti, Peter Aggett, Susan Fairweather-Tait, Ambroise Martin, Hildegard Przyrembel, Laura Ciccolallo, Agnès de Sesmaisons-Lecarré, Silvia Valtue a Martinez, Laura Martino and Androniki Naska. *EFSA Journal* 2019.
 27. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ open* 2013; 3(12): e003733.
 28. Huang L, Crino M, Wu JH, Woodward M, Barzi F, Land MA, et al. Mean population salt intake estimated from 24-h urine samples and spot urine samples: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology* 2016; 45(1): 239-50.
 29. Dolmatova EV, Moazzami K, Bansilal S. Dietary sodium intake among US adults with hypertension, 1999-2012. *Journal of hypertension* 2018; 36(2): 237-42.
 30. Land MA, Neal BC, Johnson C, Nowson CA, Margerison C, Petersen KS. Salt consumption by Australian adults: a systematic review and meta-analysis. *The Medical journal of Australia* 2018; 208(2): 75-81.
 31. Kang MS, Kim CH, Jeong SJ, Park TS. Dietary Sodium Intake in People with Diabetes in Korea: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 2008 to 2010. *Diabetes & metabolism journal* 2016; 40(4): 290-6.
 32. Survey on Members States' Implementation of the EU Salt Reduction Framework, European Union, 2012.
 33. Elliott P, Brown I. Sodium intakes around the world. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/43738> 2007.
 34. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation* 2014; 129(9): 981-9.
 35. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357(9259): 848-51.
 36. Liang W, Lee AH, Binns CW. Dietary intake of minerals and the risk of ischemic stroke in Guangdong Province, China, 2007-2008. *Prev Chronic Dis* 2011; 8(2): A38.
 37. Gardener H, Rundek T, Wright CB, Elkind MSV, Sacco RL. Dietary sodium and risk of stroke in the northern Manhattan study. *Stroke* 2012; 43(5): 1200-5.
 38. Takachi R, Inoue M, Shimazu T, Sasazuki S, Ishihara J, Sawada N, et al. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 91(2): 456-64.
 39. Smyth A, O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Dietary sodium and cardiovascular disease. *Current hypertension reports* 2015; 17(6): 559.
 40. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, et al. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *Jama* 2016; 315(20): 2200-10.
 41. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, Moran JL, Cheong K, MacIsaac RJ, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2011; 34(3): 703-9.
 42. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *Jama* 2011; 306(20): 2229-38.
 43. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2011; 34(4): 861-6.
 44. Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman MH. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *The American journal of medicine* 2006; 119(3): 275 e7-14.
 45. Cohen HW, Hailpern SM, Alderman MH. Sodium intake and mortality follow-up in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of general internal medicine* 2008; 23(9): 1297-302.
 46. Elliott P, Muller DC, Schneider-Luftman D, Pazoki R, Evangelou E, Dehghan A, et al. Estimated 24-Hour Urinary Sodium Excretion and Incident Cardiovascular Disease and Mortality Among 398 628 Individuals in UK Biobank. *Hypertension* 2020; 76(3): 683-91.
 47. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146): 496-506.
 48. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2014; 371(7): 612-23.
 49. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Estimated urinary sodium excretion and risk of heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *European journal of heart failure* 2014; 16(4): 394-402.
 50. Judge C, O'Donnell MJ, Hankey GJ, Rangarajan S, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Urinary Sodium and Potassium, and Risk of Ischaemic and Haemorrhagic Stroke (INTERSTROKE): a case-control study. *American journal of hypertension* 2020.
 51. Kieneker LM, Eisenga MF, Gansevoort RT, de Boer RA, Navis G, Dullaart RPF, et al. Association of Low Urinary Sodium Excretion With Increased Risk of Stroke. *Mayo Clinic proceedings* 2018; 93(12): 1803-9.
 52. Lelli D, Antonelli-Incalzi R, Bandinelli S, Ferrucci L, Pedone C. Association Between Sodium Excretion and Cardiovascular Disease and Mortality in the Elderly: A Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2018; 19(3): 229-34.
 53. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition

- Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998; 351(9105): 781-5.
54. Graudal N. The data show a U-shaped association of sodium intake with cardiovascular disease and mortality. *American Journal of Hypertension* 2015; 28(3): 424-5.
 55. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016; 388(10043): 465-75.
 56. Cobb LK, Anderson CA, Elliott P, Hu FB, Liu K, Neaton JD, et al. Methodological issues in cohort studies that relate sodium intake to cardiovascular disease outcomes: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(10): 1173-86.
 57. Land MA, Webster J, Christoforou A, Praveen D, Jeffery P, Chalmers J, et al. Salt intake assessed by 24 h urinary sodium excretion in a random and opportunistic sample in Australia. *BMJ open* 2014; 4(1): e003720.
 58. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Bmj* 1988; 297(6644): 319-28.
 59. Lerchl K, Rakova N, Dahlmann A, Rauh M, Goller U, Basner M, et al. Agreement between 24-hour salt ingestion and sodium excretion in a controlled environment. *Hypertension* 2015; 66(4): 850-7.
 60. Peng Y, Li W, Wang Y, Chen H, Bo J, Wang X, et al. Validation and Assessment of Three Methods to Estimate 24-h Urinary Sodium Excretion from Spot Urine Samples in Chinese Adults. *PloS one* 2016; 11(2): e0149655.
 61. Charlton K, Ware LJ, Chidumwa G, Cockeran M, Schutte AE, Naidoo N, et al. Prediction of 24-hour sodium excretion from spot urine samples in South African adults: a comparison of four equations. *Journal of human hypertension* 2020; 34(1): 24-33.
 62. Polonia J, Lobo MF, Martins L, Pinto F, Nazare J. Estimation of populational 24-h urinary sodium and potassium excretion from spot urine samples: evaluation of four formulas in a large national representative population. *Journal of hypertension* 2017; 35(3): 477-86.
 63. Zhou L, Tian Y, Fu JJ, Jiang YY, Bai YM, Zhang ZH, et al. Validation of spot urine in predicting 24-h sodium excretion at the individual level. *The American journal of clinical nutrition* 2017; 105(6): 1291-6.
 64. Zhang Y, Peng Y, Li K, Peng X. Assessing whether a spot urine specimen can predict 24-h urinary sodium excretion accurately: a validation study. *Journal of hypertension* 2019; 37(1): 99-108.
 65. He FJ, Ma Y, Campbell NRC, MacGregor GA, Cogswell ME, Cook NR. Formulas to Estimate Dietary Sodium Intake From Spot Urine Alter Sodium-Mortality Relationship. *Hypertension* 2019; 74(3): 572-80.
 66. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *Journal of human hypertension* 2002; 16(2): 97-103.
 67. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 1993; 20(1): 7-14.
 68. Brown IJ, Dyer AR, Chan Q, Cogswell ME, Ueshima H, Stamler J, et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from casual urinary sodium concentrations in Western populations: the INTERSALT study. *American journal of epidemiology* 2013; 177(11): 1180-92.
 69. Colin-Ramirez E, Arcand J, Ezekowitz JA. Estimates of Dietary Sodium Consumption in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of cardiac failure* 2015; 21(12): 981-8.
 70. McLean RM, Farmer VL, Nettleton A, Cameron CM, Cook NR, Campbell NRC, et al. Assessment of dietary sodium intake using a food frequency questionnaire and 24-hour urinary sodium excretion: a systematic literature review. *Journal of clinical hypertension* 2017; 19(12): 1214-30.
 71. McLean R, Cameron C, Butcher E, Cook NR, Woodward M, Campbell NRC. Comparison of 24-hour urine and 24-hour diet recall for estimating dietary sodium intake in populations: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical hypertension* 2019; 21(12): 1753-62.
 72. Sullivan JM. Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues. *Hypertension* 1991; 17(1 Suppl): 161-8.
 73. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M, Watanabe T, Otsuki M, Felder RA, et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 92(1): 77-82.
 74. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68(3): e7-e46.
 75. Weinberger MH, Luft FC, Bloch R, Henry DP, Pratt JH, Weyman AE, et al. The blood pressure-raising effects of high dietary sodium intake: racial differences and the role of potassium. *J Am Coll Nutr* 1982; 1(2): 139-48.
 76. Morris RC, Jr., Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999; 33(1): 18-23.
 77. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Archives of internal medicine* 2001; 161(5): 685-93.
 78. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *Bmj* 2007; 334(7599): 885-8.
 79. Chang HY, Hu YW, Yue CS, Wen YW, Yeh WT, Hsu LS, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *The American journal of clinical nutrition* 2006; 83(6): 1289-96.
 80. China Salt Substitute Study Collaborative G. Salt substitution: a low-cost strategy for blood pressure control among rural Chinese. A randomized, controlled trial.

- Journal of hypertension* 2007; 25(10): 2011-8.
81. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *American journal of hypertension* 2011; 24(8): 843-53.
 82. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Archives of internal medicine* 1990; 150(1): 153-62.
 83. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *Jama* 1992; 267(9): 1213-20.
 84. Cook NR, Kumanyika SK, Cutler JA. Effect of change in sodium excretion on change in blood pressure corrected for measurement error. The Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *American journal of epidemiology* 1998; 148(5): 431-44.
 85. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Archives of internal medicine* 1997; 157(6): 657-67.
 86. Morgan T, Adam W, Gillies A, Wilson M, Morgan G, Carney S. Hypertension treated by salt restriction. *Lancet* 1978; 1(8058): 227-30.
 87. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr., Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *Jama* 1998; 279(11): 839-46.
 88. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(3): 221-30.
 89. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine* 2001; 344(1): 3-10.
 90. Espeland MA, Kumanyika S, Yunis C, Zheng B, Brown WM, Jackson S, et al. Electrolyte intake and non pharmacologic blood pressure control. *Ann Epidemiol* 2002; 12(8): 587-95.
 91. Kumanyika SK, Cook NR, Cutler JA, Belden L, Brewer A, Cohen JD, et al. Sodium reduction for hypertension prevention in overweight adults: further results from the Trials of Hypertension Prevention Phase II. *J Hum Hypertens* 2005; 19(1): 33-45.
 92. Svetkey LP, Simons-Morton DG, Proschan MA, Sacks FM, Conlin PR, Harsha D, et al. Effect of the dietary approaches to stop hypertension diet and reduced sodium intake on blood pressure control. *J Clin Hypertens* 2004; 6(7): 373-81.
 93. Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Appel LJ. A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial. *The American journal of cardiology* 2004; 94(2): 222-7.
 94. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Annals of internal medicine* 2001; 135(12): 1019-28.
 95. Tsirimiagkou C, Karatzi K, Argyris A, Chalkidou F, Tzelefa V, Sfrikakis PP, Yanakoulia M, Protogerou AD. Levels of dietary sodium intake: diverging associations with arterial stiffness and atheromatosis. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2021.
 96. Fusco FB, Gomes DJ, Bispo KCS, Toledo VP, Barbeiro DF, Capelozzi VL, et al. Low-sodium diet induces atherogenesis regardless of lowering blood pressure in hypertensive hyperlipidemic mice. *PloS one* 2017; 12(5): e0177086.
 97. Raz-Pasteur A, Gamliel-Lazarovich A, Gantman A, Coleman R, Keidar S. Mineralocorticoid receptor blockade inhibits accelerated atherosclerosis induced by a low sodium diet in apolipoprotein E-deficient mice. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS* 2014; 15(3): 228-35.
 98. Tikellis C, Pickering RJ, Tsorotes D, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, et al. Association of dietary sodium intake with atherogenesis in experimental diabetes and with cardiovascular disease in patients with Type 1 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124(10): 617-26.
 99. Ivanovski O, Szumilak D, Nguyen-Khoa T, Dechaux M, Massy ZA, Phan O, et al. Dietary salt restriction accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2005; 180(2): 271-6.